

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391130 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.01(22) Дата подачи заявки
2021.10.11(51) Int. Cl. C07D 471/18 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (6R,10S)-10-{4-[5-ХЛОР-2-(4-ХЛОР-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛ]-6-ОКСО-1(6Н)-ПИРИМИДИНИЛ}-1-(ДИФТОРМЕТИЛ)-6-МЕТИЛ-1,4,7,8,9,10-ГЕКСАГИДРО-11,15-(МЕТЕНО)ПИРАЗОЛО[4,3-В][1,7] ДИАЗАКЛОТЕТРАДЕЦИН-5(6Н)-ОНА

(31) 63/090,558

(32) 2020.10.12

(33) US

(86) PCT/US2021/054413

(87) WO 2022/081473 2022.04.21

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US); ЯНССЕН
ФАРМАСЬЮТИКА НВ (BE)

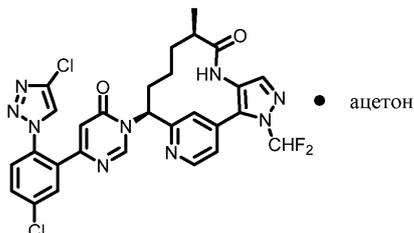
(72) Изобретатель:

Мукерджи Субха, Галлахер
Уилльям П., Джеймисон Кристофер
Роберт, Вей Кэролин С., Колотухин
Сергей, Сингх Амарджит, Куньер
Николас, Сфуггатакис Крис, Орtiz
Адриан, Вишневецки Стивен Р., Чжан
Бинь, Луо Хелен И. (US), Лемар
Себастьян Франсуа Эммануэль, Бен
Хаим Сирил, Черниченко Константин
(BE), Брэггини Диего Фернандо
Доменико, Вагшаль Саймон Альберт,
Цао Дуй Чи Трунг (CN), Реутер Карл,
Шмальцбауэр Бьорн, Кошкер Филипп
(DE), Истгейт Мартин Д., Скляр
Дмитрий (US), Жданко Александр,
Ксиурас Христос, Мовер Мэтью
Пенфилд, Тран Нгок Дук, Рахмани
Рамдан, Жюссье Ксавье Жан-Мари,
Матча Киран (BE), Перего Лука
Алессандро (CN)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Настоящая заявка относится к нескольким способам получения (6R,10S)-10-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1(6Н)-пиримидинил}-1-(ди-фторметил)-6-метил-1,4,7,8,9,10-гексагидро-11,15-(метено)пиразоло[4,3-в][1,7]диаза-циклотетрадецин-5(6Н)-она:



Соединение (I)

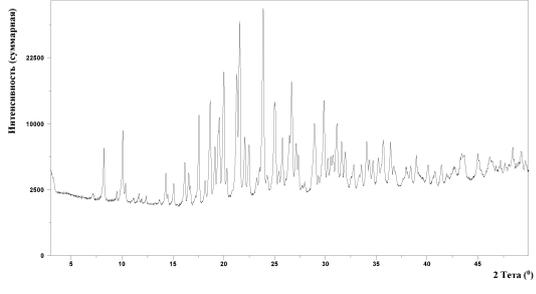
A1

202391130

202391130

A1

202391130 A1



202391130 A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (6R,10S)-10-{4-[5-ХЛОР-2-(4-ХЛОР-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛ]-6-ОКСО-1(6Н)-ПИРИМИДИНИЛ}-1-(ДИФТОРМЕТИЛ)-6-МЕТИЛ-1,4,7,8,9,10-ГЕКСАГИДРО-11,15-(МЕТЕНО)ПИРАЗОЛО[4,3-В][1, 7] ДИАЗАКЛОТЕТРАДЕЦИН-5(6Н)-ОНА

ОПИСАНИЕ

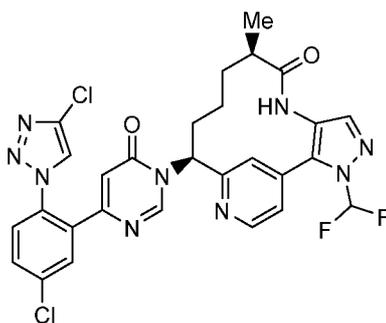
Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0001] Настоящее изобретение в целом относится к нескольким способам получения (6R,10S)-10-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1(6Н)-пиримидинил}-1-(дифторметил)-6-метил-1,4,7,8,9,10-гексагидро-11,15-(метено)пиразоло-[4,3-в][1,7] диазациклотетрадецин-5(6Н)-она, ингибитора FXIa, применимого для лечения тромбоэмболических нарушений, которые включают венозный тромбоз и тромбоз глубоких вен.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Фактор XIa представляет собой сериновую протеазу плазмы, вовлеченную в регуляцию свертывания крови, которая инициируется *in vivo* посредством связывания тканевого фактора (TF) с фактором VII (FVII) с образованием фактора VIIa (FVIIa). Образовавшийся комплекс TF:FVIIa активирует фактор IX (FIX) и фактор X (FX), что приводит к продуцированию фактора Xa (FXa). Получившийся FXa катализирует превращение протромбина в небольшое количество тромбина, после чего этот путь прерывается ингибитором пути тканевого фактора (TFPI). Затем происходит дальнейшее распространение процесса коагуляции за счет активации обратной связи факторов V, VIII и XI каталитическими количествами тромбина (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) Возникающий выброс тромбина превращает фибриноген в фибрин, который полимеризуется с образованием структурного каркаса кровяного сгустка, и активирует тромбоциты, которые являются ключевым клеточным компонентом свертывания крови (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17 :S1-S5 (2003)). Таким образом, фактор XIa играет ключевую роль в распространении указанной петли положительной обратной связи и, таким образом, является привлекательной мишенью для антитромботической терапии.

[0003] Патент США № 9453018 раскрывает макроциклические соединения в качестве ингибиторов фактора XIa, пригодных для лечения тромбоэмболических нарушений. Одно из соединений имеет следующую структуру:



Соединение (I)

[0004] Однако существуют трудности, связанные с адаптацией многостадийного синтеза, раскрытого в патенте США № 9453018, к более крупномасштабному синтезу, такому как производство на экспериментальной установке или в промышленных масштабах. Одна из трудностей заключается в том, что реагент Граббса (II) трудно адаптировать для синтеза в промышленных масштабах из-за его высокой стоимости. Кроме того, существует постоянная потребность в поиске способа, который обеспечивает более высокие выходы, в целях улучшения экономики производства и/или уменьшения количества отходов. Предпочтительно в новом способе должны использоваться менее дорогие исходные материалы.

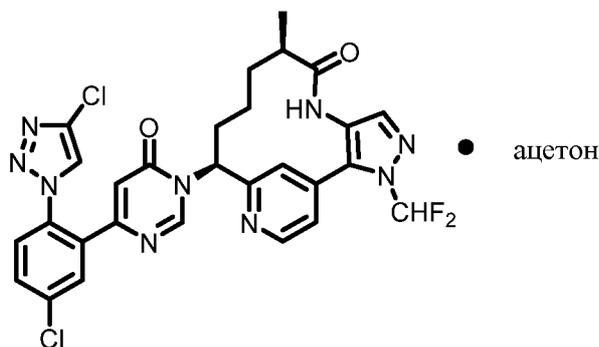
[0005] Настоящая заявка направлена на способы, которые подходят для получения больших количеств Соединения (I), чем обычно получают в лабораторных масштабах. Настоящая заявка также относится к способам, которые обеспечивают более высокие выходы Соединения (I) при производстве в промышленных масштабах, чем способы, раскрытые ранее.

[0006] В частности, для получения Соединения (I) используются альтернативные новые соединения, которые одновременно сокращают количество стадий синтеза, являются менее дорогими и, в конечном итоге, обеспечивают более высокие выходы.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0007] В настоящей заявке описано несколько способов получения (6R,10S)-10-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1(6H)-пиримидинил}-1-(дифторметил)-6-метил-1,4,7,8,9,10-гексагидро-11,15-(метено)пиразоло[4,3-b][1,7]диазациклотетрадецин-5(6H)-она.

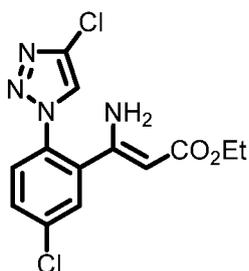
[0008] Соответственно, в первом аспекте изобретение относится к способу получения кристаллической формы сольвата соединения, представленного следующей структурой:



Соединение (I);

включающему следующие стадии:

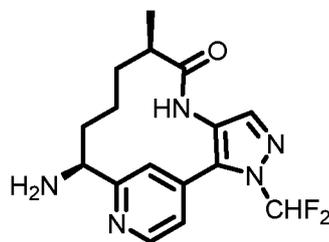
(а) взаимодействие Соединения А, имеющего структуру:



Соединение А

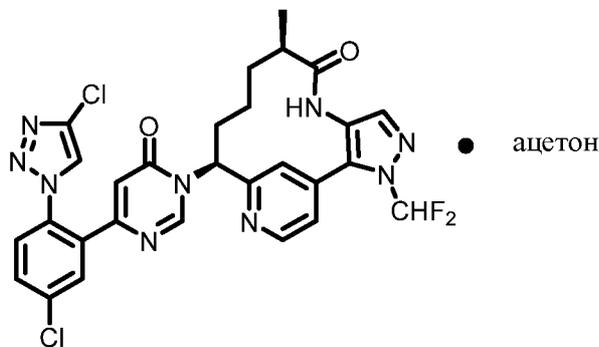
с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида в подходящем растворителе с получением смеси, содержащей метанол в качестве побочного продукта;

(b) добавление к смеси со стадии (а) Соединения С, имеющего структуру:



Соединение С

с получением кристаллической формы сольвата Соединения (I):



Соединение (I).

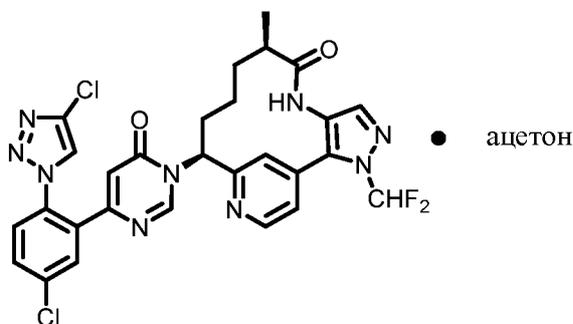
[0009] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения (I) в форме сольвата с ацетоном перед стадией (b) удаляют метанол.

[0010] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения (I) в форме сольвата с ацетоном после удаления метанола из смеси на стадии (а) добавляют уксусную кислоту.

[0011] В другом варианте осуществления способа получения Соединения (I) в форме сольвата с ацетоном после добавления Соединения С на стадии (b) добавляют триметиламин.

[0012] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения (I) в форме сольвата с ацетоном Соединение (I) кристаллизуют в смеси метанола и воды, и затем промывают водным раствором ацетона с получением кристаллической формы сольвата Соединения (I) с ацетоном.

[0013] Во втором аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме сольвата Соединения (I):



Соединение (I).

[0014] В одном из вариантов осуществления изобретения кристаллическая форма сольвата Соединения (I) характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей один, два, три или четыре пика, выбранных из пиков, выраженных в градусах 2Θ , при $20,0 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$.

[0015] В одном из вариантов осуществления изобретения кристаллическая форма сольвата Соединения (I) с ацетоном характеризуется инфракрасным спектром с преобразованием Фурье, имеющим характеристические пики, выраженные в единицах обратного волнового числа (см^{-1}) при значениях примерно 1709, примерно 1676, примерно 1532, примерно 1485, примерно 1457, примерно 1441, примерно 1432, примерно 1370, примерно 1291, примерно 1219, примерно 1189, примерно 1135, примерно 1119, примерно 1068, примерно 1039, примерно 994, примерно 942, примерно 883, примерно 827, примерно 801 и примерно 696.

Краткое описание фигур

[0016] Дальнейшее подробное описание, приведенное в качестве примера, но не предназначенное для ограничения изобретения исключительно конкретными описанными

вариантами осуществления изобретения, лучше всего может быть понято в сочетании с прилагаемыми чертежами.

[0017] На **Фигуре 1** приведен XRPD спектр кристаллической формы сольвата Соединения (I) с ацетоном.

[0018] На **Фигуре 2** приведен ИК-спектр кристаллической формы сольвата Соединения (I) с ацетоном.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0019] Настоящее изобретение может быть более легко понято с учетом последующего подробного описания, рассматриваемого вместе с сопровождающими его фигурами и примерами, которые составляют часть данного раскрытия. Следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными устройствами, способами, применениями, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что используемая здесь терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления изобретения, приведенных в качестве примеров, и не предназначена для ограничения заявленного изобретения. Кроме того, как используется в описании, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа «а», «an» и «the» включают множественное число, и ссылка на конкретное числовое значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если из контекста явно не следует иное.

[0020] Термины «содержать(содержит)», «включать(включает)», «имеющий», «имеет», «может», «содержать в себе (содержит в себе)» и их производные при использовании в данном документе следует понимать, как неограничивающие переходные фразы, термины или слова, которые требуют наличия указанных ингредиентов/стадий и допускают присутствие других ингредиентов/стадий. Однако такое изложение также следует интерпретировать, как описывающее композиции или способы, как «состоящие из» и «по существу состоящие из» перечисленных соединений, что допускает присутствие только указанных соединений наряду с любыми фармацевтическими носителями и исключает другие соединения.

Определения

[0021] Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. В объем изобретения входят как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов.

[0022] Если не указано иное, в объем изобретения входят все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы. В соединениях также могут присутствовать различные геометрические изомеры двойных связей C=C и двойных связей C=N, циклических систем и т.п., и все их стабильные изомеры также рассматриваются в рамках настоящего изобретения. *Цис*- и *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены посредством разделения рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных веществ.

[0023] Термин «стереоизомер» относится к изомерам одинакового строения, которые отличаются расположением атомов в пространстве. Примерами стереоизомеров являются энантиомеры и диастереомеры. Термин «энантиомер» относится к одной из двух молекул, которые являются зеркальным отражением друг друга и не могут быть совмещены. Термин «диастереомер» относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Термин «рацемат» или «рацемическая смесь» относится к композиции, состоящей из эквимольных количеств двух энантиомерных соединений, не обладающей оптической активностью.

[0024] Символы «R» и «S» обозначают конфигурацию заместителей вокруг хирального(ых) атома (атомов) углерода. Обозначения изомеров «R» и «S», согласно настоящему описанию, используются для обозначения конфигурации(й) атома относительно основной молекулы и используются, как это определено в литературе (Рекомендации ИЮПАК (IUPAC Recommendations), *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

[0025] Термин "хиральный" относится к структурному свойству молекулы, обеспечивающему невозможность ее совмещения со своим зеркальным отражением. Термин «гомохиральный» обозначает энантиомерную чистоту. Термин "оптическая активность" относится к углу, на который гомохиральная молекула или нерацемическая смесь хиральных молекул поворачивает плоскость поляризованного света.

[0026] Соединения по настоящему изобретению в свободной форме и их соли могут существовать во множестве таутомерных форм, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекул, и вследствие этого химические связи между атомами молекул перестраиваются. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в объем настоящего изобретения.

[0027] ИК-спектроскопия, в частности, ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье (FT-IR), представляет собой метод, который можно использовать для характеристики твердых

форм вместе с порошковой рентгеновской дифракцией или отдельно от нее. В ИК-спектре поглощение света откладывается на графике по оси X в единицах «волнового числа» (см^{-1}), а интенсивность — по оси Y. Также существуют различия в положении ИК-пигов, которые могут быть связаны с характеристиками образца, а также со способом сбора и обработки данных. Обычная вариабельность в приведенных здесь ИК-спектрах составляет порядка плюс-минус $2,0 \text{ см}^{-1}$. Таким образом, использование слова «примерно» при указании ИК-пигов подразумевает включение этой вариабельности, и предполагается, что все раскрытые в настоящем документе ИК-пики приведены с учетом такой вариабельности.

[0028] Термин «восстанавливающий агент» относится к любому реагенту, который снижает степень окисления атома углерода в исходном веществе либо путем добавления атома водорода к этому углероду, либо путем добавления электрона к этому углероду, и как таковой является очевидным для обычного специалиста в данной области техники. Определение «восстанавливающего реагента» включает среди прочего: борандиметилсульфидный комплекс, 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN), катехолборан, боргидрид лития, боргидрид натрия, комплекс боргидрид натрия-метанол, боргидрид калия, гидроксидборгидрид натрия, триэтилборгидрид лития, н-бутилборгидрид лития, цианоборгидрид натрия, боргидрид кальция (II), алюмогидрид лития, гидрид диизобутилалюминия, гидрид н-бутил-диизобутилалюминия, бис-метоксиэтоксидалюмогидрид натрия, триэтоксидсилан, диэтоксидметилсилан, гидрид лития, литий, натрий, Ni/V водород и т.п. Некоторые кислотные реагенты и кислоты Льюиса усиливают активность восстанавливающих реагентов. Примеры таких кислотных реагентов включают уксусную кислоту, метансульфоновую кислоту, соляную кислоту и т.п. Примеры соответствующих кислот Льюиса включают: триметоксиборан, триэтоксидборан, трихлорид алюминия, хлорид лития, трихлорид ванадия, дихлорид дициклопентадиенилтитана, фторид цезия, фторид калия, хлорид цинка (II), бромид цинка (II), йодид цинка (II) и т.п.

[0029] Термин «окислитель» относится к химическому веществу, которое, участвуя в химической реакции, принимает один или несколько электронов. Окислитель также относится к любому веществу, которое увеличивает количество связей с кислородом или уменьшает количество связей с водородом. Примеры окислителей включают среди прочего следующие: кислород (O_2), озон (O_3), перекись водорода (H_2O_2) и другие неорганические перекиси, реактив Фентона, фтор (F_2), хлор (Cl_2), и другие галогены, азотную кислоту (HNO_3) и нитратные соединения, серную кислоту (H_2SO_4), пероксодисерную кислоту ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_8$), пероксомоносерную кислоту (H_2SO_5), гипохлорит, хлорит, хлорат, перхлорат и другие аналогичные соединения галогенов, такие как бытовой отбеливатель (NaClO),

соединения шестивалентного хрома, такие как хромовая и дихромовая кислоты и триоксид хрома, хлорхромат пиридиния (PCC) и соединения хромата/дихромата, перманганатные соединения, такие как перманганат калия (KMnO_4), перборат натрия (NaBO_3), закись азота (N_2O), двуокись азота/азотноватый ангидрид ($\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$), нитрат калия (KNO_3), окислитель в виде черного порошка висмутата натрия (NaBiO_3), соединения церия (IV), такие как церия аммония нитрат и сульфат церия, диоксид свинца (PbO_2).

[0030] Термин «дегидратирующий агент» относится к любому веществу, которое высушивает или удаляет воду из материала. В химических реакциях, в которых происходит дегидратация, реагирующая молекула теряет молекулу воды. Дегидратирующий агент также может относиться к любому веществу, которое запускает реакцию дегидратации. Примеры включают в том числе следующие соединения: фосфороксихлорид (POCl_3), $(\text{COCl})_2$, PCl_5 , SOCl_2 , PCl_3 , хлорметилендиметиламмония хлорид ($\text{ClCH}=\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), 1-циклогексил-(2-морфолиноэтил)карбодиимид мето-*para*-толуолсульфонат (CMCT), метансульфонил хлорид (MsCl) или 4-толуолсульфонилхлорид (TsCl) с органическими основаниями, TiCl_4 с органическими основаниями, PPh_3 с CCl_4 или CBr_4 , $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, пивалоилхлорид с органическими основаниями и цианурхлорид с органическими основаниями.

[0031] Термин «удаляемая защитная группа» или «защитная группа» относится к любой группе, которая при связывании с функциональной группой, такой как атом кислорода гидроксильной или карбоксильной группы или атом азота аминогруппы, предотвращает протекание реакций этих функциональных групп; такая защитная группа может быть удалена с помощью обычных химических или ферментативных стадий для восстановления функциональной группы. Какая конкретная удаляемая защитная группа используется - не существенно.

[0032] Термин «лиганд» в контексте настоящего описания относится к производному фосфина, которое связывается с палладием, такому как моно- или бидентатный арил или алкилфосфин, который способен образовывать комплекс с атомом палладия. Этот термин хорошо известен специалистам в данной области техники.

[0033] Термин «хлорирующий агент» или «хлорирование» относится к любому соединению, которое добавляет атом хлора к субстрату. Хлорирующий агент представляет собой особый тип окислителя. Примеры включают среди прочего следующие соединения: 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин, NCS, NaClO , трихлоризоциануровую кислоту, тионилхлорид (SOCl_2), оксалилхлорид (COCl_2).

[0034] В данном документе используются следующие сокращения:

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc or BOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl ₃	хлорид алюминия
AIBN	азобисизобутиронитрил
aqueous	водный
BBr ₃	трибромид бора
BCl ₃	трихлорид бора
BEMP	2- <i>трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметил-пергидро-1,3,2-диазафосфорин
BOP реагент	бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
Реагент Берджесса	1-метокси-N-триэтиламмониосульфонилметанимидат
Cbz	карбобензилокси
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CHCl ₃	хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	ацетат меди (II)
CuI	иодид меди(I)
CuSO ₄	сульфат меди(II)
Cy ₂ NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанамин
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCE	1,2-дихлорэтан
DEA	диэтиламин
Реагент Десс-Мартина	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид
DIEA, DIPEA или основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
cDNA	комплементарная ДНК
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
DuPhos	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диэтилфосфолано)бензол
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> '-этилкарбодиимид
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> '-этилкарбодиимида гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родия(I)трифторметансульфонат
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	фильтр из микростекловолокна
Grubbs II (катализатор Граббса II)	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден) дихлор(фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота
Hex	гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксibenзотриазол
H ₂ O ₂	перекись водорода

H ₂ SO ₄	серная кислота
IBX	2-йодоксибензойная кислота
InCl ₃	Хлорид индия (III)
Реагент Джонса	CrO ₃ в водной H ₂ SO ₄ , 2M
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₂ HPO ₄	двухосновный фосфат калия
K ₃ PO ₄	трехосновный фосфат калия
KOAc	ацетат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
LAH	алюмогидрид лития
LG	уходящая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоная кислота
NaCl	хлорид натрия
NaNH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NH ₄ COOH	формиат аммония
NMM	N-метилморфолин
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
Pd(allyl)(CatasciumA)Cl	ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин аллилпалладийхлорид
Pd ₂ (dba) ₃	трис (добензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
Pd/C	палладий на углеороде

Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II)
Ph ₃ PCl ₂	дихлорид трифенилфосфина
PG	защитная группа
POCl ₃	оксихлорид фосфора
PMDTA	N,N,N',N'',N'''-пентаметилдиэтилентриамин
i-PrOH или IPA	изопропанол
PS	полистирол
rt	комнатная температура
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
SiO ₂	оксид кремния
SnCl ₂	хлорид олова (II)
TBAI	йодид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
TBN	<i>трет</i> -бутилнитрит
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMEDA	тетраметилэтилендиамин
TMSCHN ₂	триметилсилилдиазометан
TЗР®	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
TRIS	трис (гидроксиметил) аминометан
pTsOH	пара-толуолсульфо кислота

[0035] В данном документе используются также следующие дополнительные сокращения: «°C» для градусов Цельсия, «экв.» или «эквив.» для эквивалента или эквивалентов, «aq.» или «водн.» для водного раствора, «г» для грамма или граммов, «мг» для миллиграмма или миллиграммов, «л» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «мкл» для микролитра или микролитров, «N» - нормальный, «M» - молярный, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры, «RT» для времени удержания, «RBF» для круглодонной колбы, «атм» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрата, «RCM» для метатезиса с замыканием цикла, “sat” или “sat'd” или «насыщ.» для насыщенного, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для избытка энантиомера, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии высокого разрешения, «LCMS» для жидкостной хроматомасс-спектрометрии, «HPLC» для высокоэффективной жидкостной

хроматографии, «RP HPLC» для HPLC с обращенной фазой, «TLC» или «tlc» для тонкослойной хроматографии, «ЯМР» для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, «nOe» для ядерной спектроскопии на основе эффекта Оверхаузера, «¹H» - протон, «δ» - дельта, «s» — синглет, «d» — дублет, «t» — триплет, «q» — квартет, «m» — мультиплет, «br» — широкий, «Hz» — герц, а «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» являются стереохимическими обозначениями, известными специалисту в данной области.

Варианты осуществления изобретения

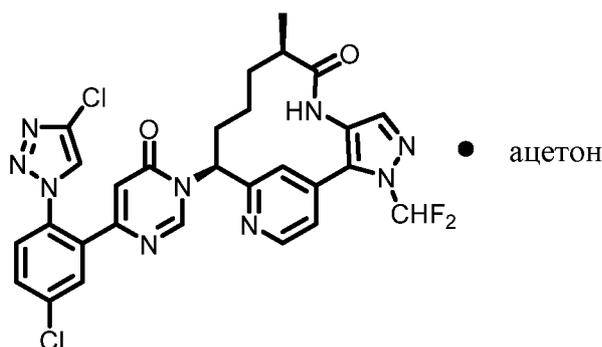
[0036] Настоящая заявка относится к ряду синтетических промежуточных соединений и способов получения этих промежуточных соединений и Соединения (I) .

[0037] Общие аспекты этих иллюстративных способов описаны на схемах и в примерах. Каждый из продуктов, полученный в приведенных далее способах, необязательно отделяют, выделяют и/или очищают перед его использованием в последующих способах.

[0038] Как правило, условия реакции, такие как температура, время реакции, растворители, процедуры выделения и т.п., являются общепринятыми в данной области техники для проведения конкретной реакции. Обычно температура составляет от -100°C до 200°C, растворители могут быть апротонными или протонными, а время реакции составляет от 10 секунд до 10 дней. Выделение обычно состоит из нейтрализации любых непрореагировавших реагентов с последующим разделением между системой слоев вода/органическая фаза (экстракции) и отделением слоя, содержащего продукт.

[0039] Реакции окисления и восстановления обычно проводят при температурах, близких к комнатной температуре (около 20 °C), хотя для восстановления гидридами металлов температуру часто снижают до температуры от 0°C до -100 °C; для восстановления обычно используют апротонные растворители, а для окисления - либо протонные, либо апротонные. Время реакции корректируется для достижения желаемых превращений.

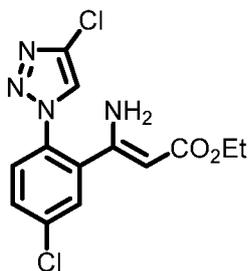
[0040] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу получения Соединения (I). В одном из вариантов осуществления изобретения получение Соединения (I) • ацетон:



Соединение (I)

включает стадии:

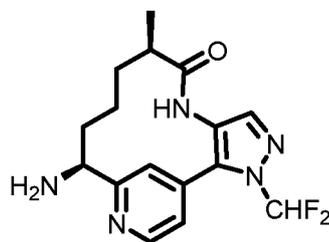
(a) взаимодействие Соединения А, имеющего структуру:



Соединение А

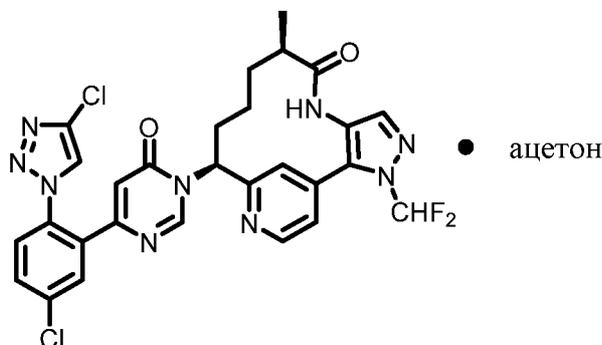
с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида в подходящем растворителе с получением смеси, содержащей метанол в качестве побочного продукта;

(b) добавление к смеси со стадии (a) Соединения С, имеющего структуру:



Соединение С

с получением кристаллической формы сольвата Соединения (I):



Соединение (I).

[0041] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения (I) в форме сольвата с ацетоном перед стадией (b) удаляют метанол.

[0042] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения (I) в форме сольвата с ацетоном после удаления метанола из смеси на стадии (a) добавляют уксусную кислоту.

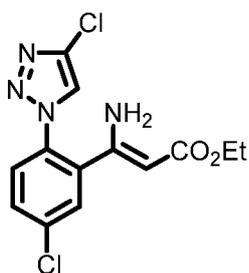
[0043] В другом варианте осуществления способа получения Соединения (I) в форме сольвата с ацетоном после добавления соединения С на стадии (b) добавляют триэтиламин.

[0044] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения (I) в форме

сольвата с ацетоном Соединение (I) кристаллизуют в смеси ацетона и воды, затем промывают водным раствором ацетона с получением кристаллической формы сольвата Соединения (I) с ацетоном.

[0045] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения (I) в форме сольвата с ацетоном подходящий растворитель для реакции Соединения А с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида выбирают из группы, состоящей из ацетонитрила (ACN), дихлорметана (DCM), толуола, тетрагидрофурана (THF), трет-бутилметилового эфира (MTBE) и этилацетата.

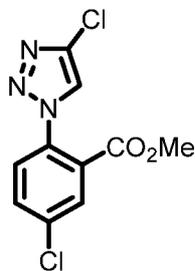
[0046] В близком аспекте изобретение относится к способу получения Соединения А, имеющего структуру:



Соединение А;

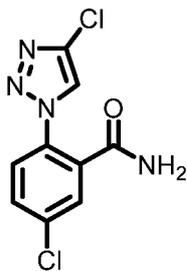
включающему стадии:

(а) взаимодействие Соединения 1, имеющего структуру:



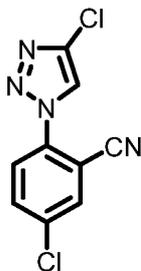
Соединение 1

с аммиаком (NH₃) в подходящем растворителе с получением Соединения 2, имеющего структуру:



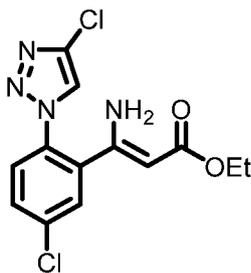
Соединение 2;

(b) взаимодействие Соединения 2 с дегидратирующим агентом с получением Соединения 3, имеющего структуру:



Соединение 3;

(с) взаимодействие Соединения 3 с этилмалонатом калия, основанием и кислотой Льюиса с получением Соединения А:



Соединение А.

[0047] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения А в качестве катализатора на стадии (а) добавляют хлорид кальция.

[0048] В другом варианте осуществления способа получения Соединения А дегидратирующий агент для стадии (b) выбирают из группы, состоящей из фосфороксихлорида (POCl_3), $(\text{COCl})_2$, PCl_5 , SOCl_2 , PCl_3 , хлорида диметилхлорформиминия ($\text{ClCH}=\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$), $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC), $\text{N,N}'$ -диизопропилкарбодиимида (DIC), 1-циклогексил-(2-морфолиноэтил)карбодиимид мето-*пара*-толуолсульфоната (CMCT), метансульфонилхлорида (MsCl) или 4-толуолсульфонилхлорида (TsCl) с органическими основаниями, TiCl_4 с органическими основаниями, PPh_3 с CCl_4 или CBr_4 , $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, пивалоилхлорида с органическими основаниями и цианурхлорида с органическими основаниями. В другом варианте осуществления изобретения дегидратирующий агент для стадии (b) выбирают из группы, состоящей из фосфороксихлорида (POCl_3), $(\text{COCl})_2$, PCl_5 , SOCl_2 , PCl_3 и хлорида диметилхлорформиминия ($\text{ClCH}=\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$).

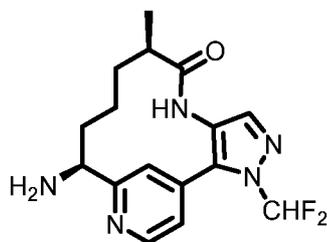
[0049] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения А кислоту Льюиса для стадии (с) выбирают из группы, состоящей из хлорида цинка (ZnCl_2), трихлорида алюминия (AlCl_3) и трифторида бора (BF_3).

[0050] В другом варианте осуществления способа получения Соединения А основание для стадии (с) выбирают из группы, состоящей из триэтиламина, N,N -диизопропилэтиламина (DIPEA), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена

(DBN), 1,4-диазабцикло[2.2.2]октана (DABCO), тетраметилэтилендиамина (TMEDA) и N,N,N',N'',N'''-пентаметилдиэтилентриамина (PMDTA).

[0051] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения А подходящий растворитель для растворения аммиака выбирают из группы, состоящей из метанола, диоксана, этанола, изопропанола, тетрагидрофурана (THF) и воды.

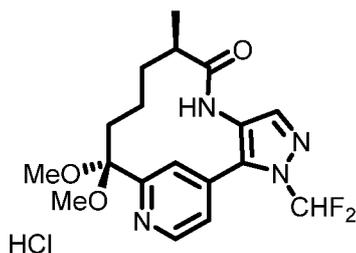
[0052] В близком аспекте изобретение относится к способу получения Соединения С, имеющего структуру:



Соединение С

включающему стадии:

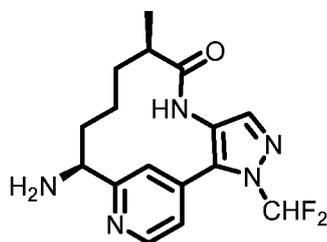
(а) растворение гидрохлорида Соединения 15, имеющего структуру:



Соединение 15

в подходящем растворителе,

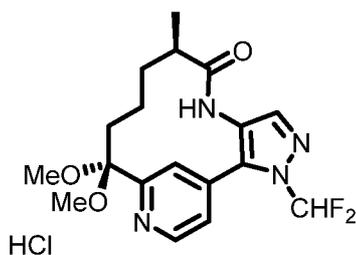
(b) затем добавление трансаминазы АТА-486 и катализатора фермента с получением Соединения С:



Соединение С.

[0053] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения С катализатор фермента представляет собой гидрат пиридоксаль-5'-фосфата (5-PLP).

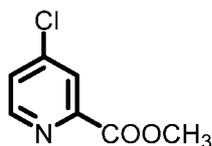
[0054] В одном из аспектов получения Соединения С в настоящей заявке предложен способ получения соли - гидрохлорида Соединения 15, имеющего структуру:



Соединение 15;

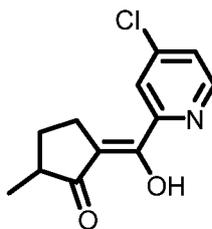
включающий стадии:

(a) взаимодействие Соединения 8, имеющего структуру:



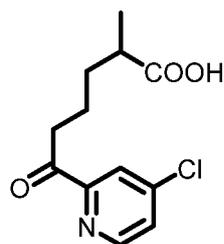
Соединение 8

с 2-метилциклопентанолом и сильным основанием с получением Соединения 9, имеющего структуру:



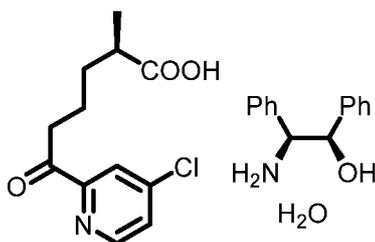
Соединение 9;

(b) взаимодействие Соединения 9 с водным раствором кислоты с получением Соединения 10, имеющего структуру:



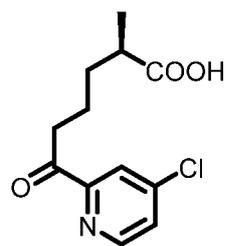
Соединение 10;

(c) взаимодействие Соединения 10 с (1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанолом с получением диастереомерной соли Соединения 10А:



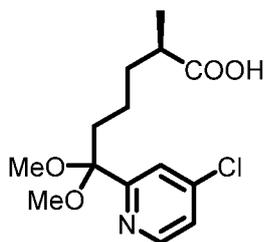
Соединение 10А;

(d) растворение диастереомерной соли Соединения 10А в водном растворе кислоты и подходящем органическом растворителе с получением Соединения 10А:



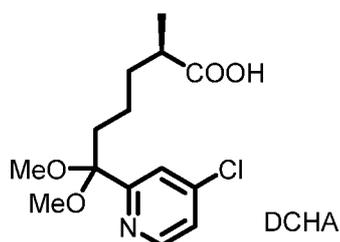
Соединение 10А;

(e) взаимодействие Соединения 10А с триметилсилилхлоридом, затем с триметилортоформиатом и затем с сильным основанием с получением соединения 11:



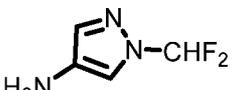
Соединение 11;

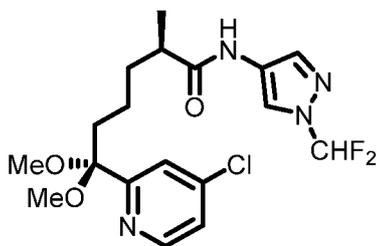
(f) смешивание Соединения 11 с дициклогексиламином (DCHA) с получением соли Соединения 11:



Соединение 11;

(g) взаимодействие дициклогексиламиновой соли Соединения 11 со сшивающим агентом и

гидрохлоридом  с получением Соединения 14, имеющего структуру:



Соединение 14;

(h) взаимодействие Соединения 14 с металлическим катализатором, а затем с соляной кислотой с получением гидрохлорида Соединения 15:

растворителе, где нерацемический 2-амино-1,2-диарилэтанол предпочтительно представляет собой нерацемический эритро-2-амино-1,2-диарилэтанол и особенно предпочтительно представляет собой (1S,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтанол.

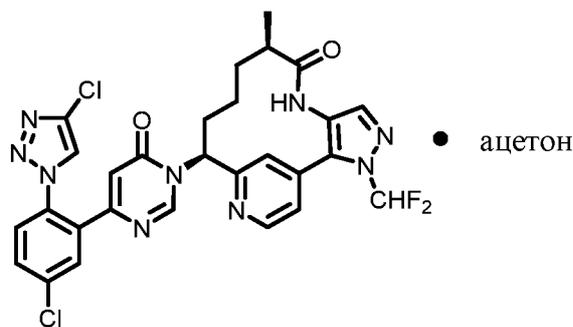
[0061] В варианте осуществления способа фракционной кристаллизации для получения (R)-энантиомера **Соединения 10** растворитель для способа фракционной кристаллизации выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола и 2-бутанона с водой или без воды.

[0062] Настоящее изобретение также относится к способу рацемизации нерацемической смеси энантиомеров **Соединения 10**. Такая нерацемическая смесь содержится, например, в маточном растворе, полученном в результате вышеупомянутого способа энантиомерного обогащения **Соединения 10** посредством фракционной кристаллизации одного из его энантиомеров с нерацемическим 2-амино-1,2-диарилэтанолом.

[0063] На первой стадии этого способа рацемизации согласно настоящему изобретению **Соединение 10** защищают путем превращения его карбоксильной группы в сложноэфирную группу. На следующей стадии проводят рацемизацию полученного таким образом защищенного производного (**Соединения 41**) по его хиральному центру воздействием сильного основания, такого как *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат калия, TBD (триазабициклодецен) и MTBD (7-метил-1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен с получением **Соединения 11**. Подходящими растворителями для реакции рацемизации являются толуол, ацетонитрил, МТВЕ и метилацетат. На заключительной стадии с **Соединения 11** снимают защиту, таким образом получая рацемическую смесь энантиомеров **Соединения 10**.

[0064] В одном из вариантов осуществления способа получения **Соединения 15** металлический катализатор для стадии (h) выбирают из группы, состоящей из палладия и рутения. В одном из вариантов осуществления способа получения **Соединения 15**, металлический катализатор на стадии (h) включает палладиевый катализатор, выбранный из группы, состоящей из Pd(OAc)₂/Cy₃P-HBF₄, [Pd(allyl)Cl]₂/Ad₂nBuP, and Pd(OAc)₂/VipryPhos. В варианте осуществления способа получения **Соединения 15** металлический катализатор на стадии (h) включает катализатор на основе рутения, выбранный из группы, состоящей из Ru₃(CO)₁₂, RuH₂(CO)(PPh₃)₃, and [RuCl₂(C₆H₆)]₂.

[0065] В одном из аспектов изобретение относится к кристаллической форме сольвата **Соединению (I)**:



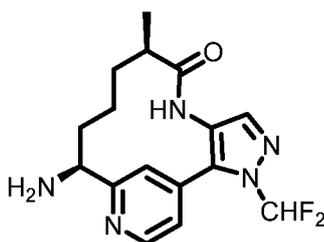
Соединение (I),

[0066] В одном из вариантов осуществления изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы сольвата Соединения (I) включает один, два, три или четыре пика, выбранных из пиков, выраженных в градусах 2Θ при $20,0\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ и $23,9\pm 0,2$.

[0067] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к кристаллической форме сольвата Соединения (I) с ацетоном, характеризующейся инфракрасным спектром с преобразованием Фурье, содержащим характеристические пики, выраженные в единицах обратного волнового числа (см^{-1}) при значениях примерно 1709, примерно 1676, примерно 1532, примерно 1485, примерно 1457, примерно 1441, примерно 1432, примерно 1370, примерно 1291, примерно 1219, примерно 1189, примерно 1135, примерно 1119, примерно 1068, примерно 1039, примерно 994, примерно 942, примерно 883, примерно 827, примерно 801 и примерно 696.

[0068] В одном из вариантов осуществления изобретения в настоящей заявке предложен альтернативный способ получения Соединения С с использованием перегруппировки Кляйзена.

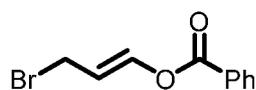
[0069] В одном из вариантов осуществления изобретения способ получения Соединения С, имеющего структуру:



Соединение С

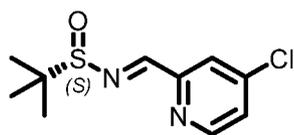
включает стадии:

(а) взаимодействие Соединения 17, имеющего структуру:



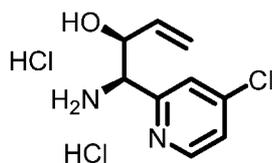
Соединение 17

с Соединением 18, имеющим структуру:



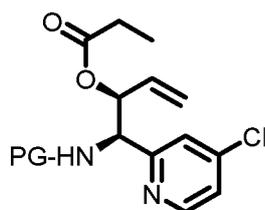
Соединение 18

(b) последующее добавление ненуклеофильного основания, затем добавление хлорида триметилсилана с получением бис-гидрохлоридной соли Соединения 20, имеющей структуру:



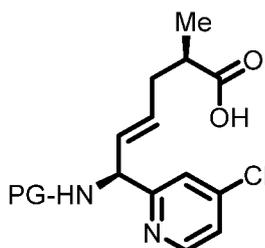
Соединение 20;

(c) взаимодействие Соединения 20 с агентом, присоединяющим карбаматную защитную группу (PG), с последующим добавлением пропионового ангидрида и затем ненуклеофильного основания с получением Соединения 21, имеющего структуру:



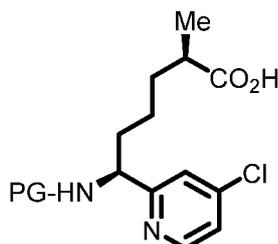
Соединение 21;

(d) взаимодействие Соединения 21 с ненуклеофильным основанием с получением Соединения 22, имеющего структуру:



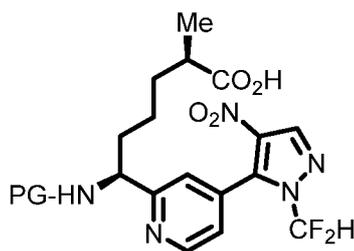
Соединение 22;

(e) взаимодействие Соединения 22 с металлическим катализатором гидрирования с получением Соединения 23, имеющего структуру:



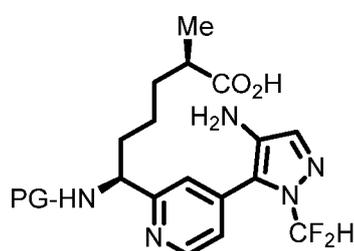
Соединение 23;

(f) взаимодействие Соединения 23 с 1-(дифторметил)-4-нитро-1Н-пиразолом (Соединение 12) и металлическим катализатором с получением Соединения 24, имеющего структуру:



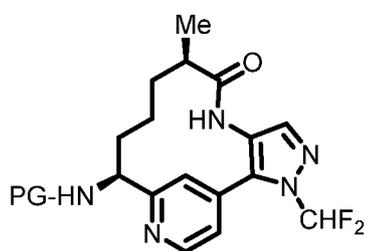
Соединение 24;

(g) взаимодействие Соединения 24 с металлическим катализатором гидрирования с получением Соединения 25, имеющего структуру:



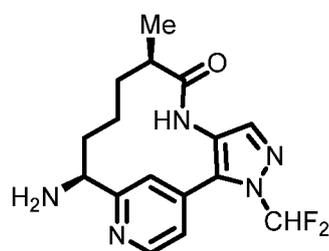
Соединение 25;

(h) взаимодействие Соединения 25 с сшивающим агентом с получением Соединения 26, имеющего структуру:



Соединение 26;

(i) взаимодействие Соединения 26 с кислотой с получением соединения С:



Соединение С.

[0070] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения С ненуклеофильное основание выбирают из группы, состоящей из 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), бис(триметилсилил)амида лития (LiHMDS),

бис(триметилсилил)амида калия (KHMDS), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN) и *N,N*-диизопропилэтиламина (основание Хунига).

[0071] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения С агент, присоединяющий карбаматную защитную группу (PG) для стадии (с), выбирают из группы, состоящей из ди-трет-бутилдикарбоната (Boc_2), карбоксибензилхлорида (Cbz-Cl), и метилкарбаматхлорида ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Cl}$).

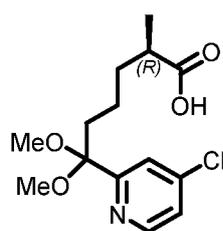
[0072] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения С металлический катализатор гидрирования выбирают из рутения на углеродном носителе, катализатора Крэбтри ($[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{IrP}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{C}_5\text{H}_5\text{N}]\text{PF}_6$) и палладия на углеродном носителе.

[0073] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения С металлический катализатор для реакции с Соединением 12 на стадии (f) выбирают из группы, состоящей из $\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2 / \text{X-Phos}$, XPHos Pd G3, and SPhos Pd G3.

[0074] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения С сшивающий реагент для Соединения 25 на стадии (h) выбирают из группы, состоящей из 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI), дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (TCDI) и гексафторфосфата хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (TCFH).

[0075] В одном из вариантов осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ получения Соединения 11 с использованием производного молочной кислоты в качестве исходного вещества.

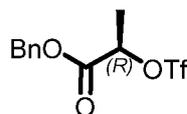
[0076] В одном из вариантов осуществления изобретения способ получения Соединения 11, имеющего структуру:



Соединение 11

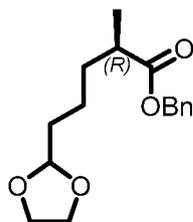
включает стадии:

(а) взаимодействие Соединения 27, имеющего структуру:



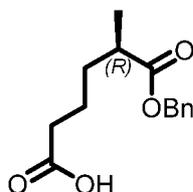
Соединение 27

с (3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропил)магниихлоридом с получением Соединения 28, имеющего структуру:



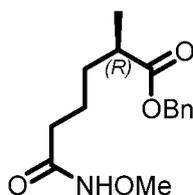
Соединение 28;

(b) взаимодействие Соединения 28 с окислителем с получением Соединения 29, имеющего структуру:



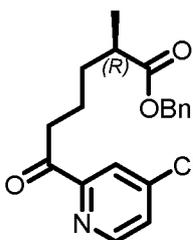
Соединение 29;

(c) взаимодействие Соединения 29 с N,O-диметилгидроксиламином и сшивающим агентом с получением Соединения 30, имеющего структуру:



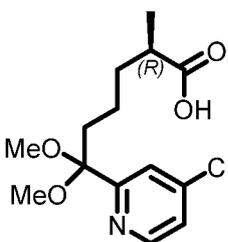
Соединение 30;

(d) взаимодействие Соединения 30 с 4-хлорпиридин-2-илмагнийбромидом с получением Соединения 31, имеющего структуру:



Соединение 31;

(e) последующее добавление сильной кислоты в спиртовом растворе с получением Соединения 32:



Соединение 11.

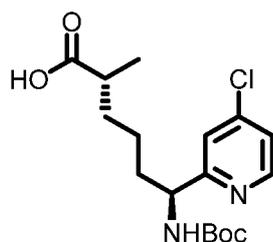
[0077] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 11 окислитель на стадии (b) выбирают из группы, состоящей из KMnO_4 , оксона и NaClO_2 .

[0078] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 11 сильную кислоту для сильной кислоты в спиртовом растворе на стадии (e) выбирают из группы, состоящей из TMSCl , MeOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$, AcCl/MeOH .

[0079] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 11 спиртовой растворитель для сильной кислоты в спиртовом растворе на стадии (e) выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, 2-изопропанола, н-пропанола, н-бутанола и их комбинации.

[0080] В одном из вариантов осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ получения Соединения 40 с использованием производного псевдоэфедрина в качестве исходного вещества.

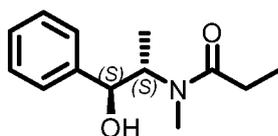
[0081] В одном из вариантов осуществления изобретения способ получения Соединения 40, имеющего структуру:



Соединение 40 ;

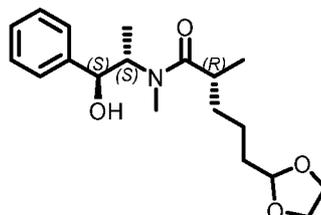
включает следующие стадии:

(a) взаимодействие Соединения 34, имеющего структуру:



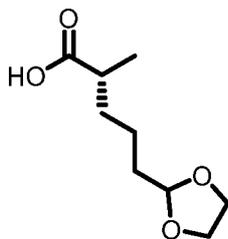
Соединение 34,

с 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксоланом с получением Соединения 35, имеющего структуру:



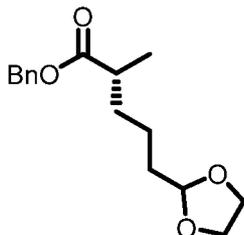
Соединение 35;

(b) взаимодействие Соединения 35 с сильным основанием в подходящем растворителе с получением Соединения 36, имеющего структуру:



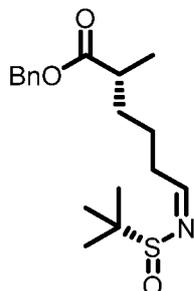
Соединение 36;

(с) взаимодействие Соединения 36 с бензиловым спиртом и связующим агентом с получением Соединения 37, имеющего структуру:



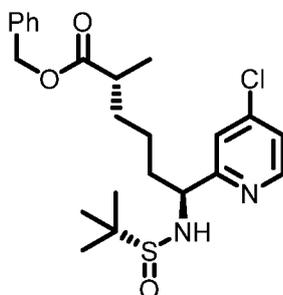
Соединение 37;

(d) взаимодействие сильной кислоты с Соединением 37 с последующим добавлением вспомогательного хирального реагента и металлического катализатора с получением Соединения 38, имеющего структуру:



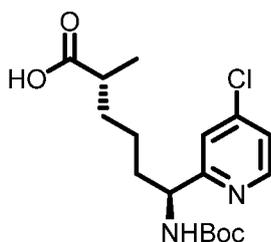
Соединение 38;

(e) взаимодействие Соединения 38 с (4-хлорпиридин-2-ил)магнийбромидом с получением Соединения 39, имеющего структуру:



Соединение 39;

(f) гидролиз сложного эфира, и затем добавление защитной группы с получением Соединения 40:



Соединение 40.

[0082] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 40 сшивающий агент для стадии (с) выбирают из группы, состоящей из 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI), дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (TCDI).

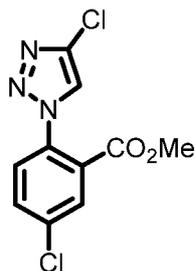
[0083] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 40 подходящий растворитель для стадии (b) выбирают из группы, состоящей из этанола, метанола, трет-бутанола и их комбинаций.

[0084] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 40 металлический катализатор для стадии (d) выбирают из группы, состоящей из $Ti(OEt)_4$, $CuSO_4$, and $Ti(OiPr)_4$.

[0085] В одном из вариантов осуществления изобретения способ получения Соединения 40 на стадии (e) дополнительно включает кислоту Льюиса, выбранную из $ZrCl_4$ and $BF_3 \cdot OEt_2$.

[0086] В одном из вариантов осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ получения Соединения 1 с использованием периодического метода синтеза.

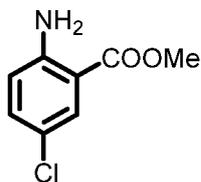
[0087] В одном из вариантов осуществления изобретения способ получения Соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1 ;

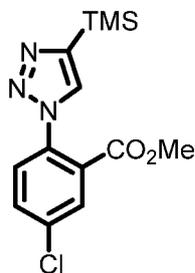
включает следующие стадии:

(a) взаимодействие Соединения 4, имеющего структуру:



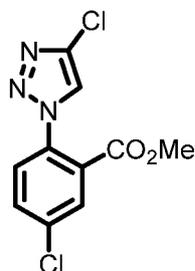
Соединение 4;

- (i) с нитритом натрия и кислотой в подходящем растворителе с образованием первой смеси;
(ii) затем добавление первой смеси к раствору, содержащему азид натрия и слабое основание, с образованием второй смеси;
(iii) взаимодействие второй смеси с триметилсилилацетиленом и иодидом меди (I) (CuI) и лигандом с получением Соединения 7, имеющего структуру:



Соединение 7;

- (b) хлорирование Соединения 7 хлорирующим агентом с получением Соединения 1:



Соединение 1.

[0088] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 кислоту для стадии (a)(i) выбирают из группы, состоящей из метансульфоновой кислоты, HBF_4 , TsOH , H_2SO_4 и HCl .

[0089] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 слабое основание для стадии (a)(ii) выбирают из группы, состоящей из бикарбоната натрия (NaHCO_3), карбоната калия, пиридина, 2,6-лутидина, метиламина, триэтиламина и DMF.

[0090] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 лиганд для стадии (a) (iii) выбирают из группы, состоящей из тетраметилэтилендиамина (TMEDA), NEt_2 , DIPEA, TMEDTA, триэтиламина, *N,N*-диизопропилэтиламина и *N,N,N',N'',N'''*-пентаметилдиэтилентриамина.

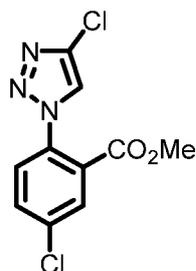
[0091] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 подходящий растворитель для стадии (a)(i) выбирают из группы, состоящей из воды, ионизированной воды, DMF, ACN и их комбинаций.

[0092] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 растворитель для водного раствора на стадии (a)(ii) выбирают из группы, состоящей из воды, ионизированной воды, DMF, ACN и их комбинаций.

[0093] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 хлорирующий агент для стадии (b) выбирают из группы, состоящей из 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина, NCS, NaClO и трихлоризоциануровой кислоты.

[0094] В одном из вариантов осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ получения Соединения 1 методом синтеза в непрерывном потоке.

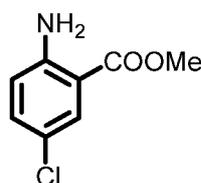
[0095] В одном из вариантов осуществления изобретения способ получения Соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1;

включает следующие стадии:

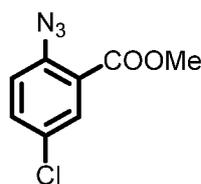
(a) взаимодействие Соединения 4, имеющего структуру:



Соединение 4;

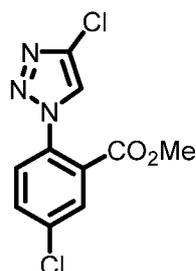
(i) с кислотой и нитритом натрия в подходящем растворителе;

(ii) взаимодействие со смесью азидата натрия и водного раствора слабого основания с получением Соединения 6, имеющего структуру:



Соединение 6;

(b) последующее взаимодействие Соединения 6 с хлорацетиленом и металлическим катализатором с получением Соединения 1:



Соединение 1.

[0096] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 слабое основание для стадии (а)(ii) выбирают из группы, состоящей из бикарбоната натрия (NaHCO_3), карбоната калия, пиридина, 2,6-лутидина, метиламина, триэтиламина и DMF.

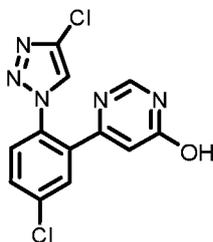
[0097] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 металлический катализатор выбирают из группы, состоящей из йодида меди (I), CuBr , CuCl , Cu_2O , CuSO_4 , $\text{CuSO}_4 \cdot (5\text{H}_2\text{O})$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ и CuCl_2 .

[0098] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 лиганд выбирают из группы, состоящей из тетраметилэтилендиамина (TMEDA), NEt_2 , DIPEA, TMEDTA, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина и N,N,N',N'',N''-пентаметилдиэтилентриамина.

[0099] В одном из вариантов осуществления способа получения Соединения 1 кислоту для стадии (а)(i) выбирают из группы, состоящей из метансульфокислоты, HBF_4 , TsOH, H_2SO_4 и HCl.

[00100] В одном из вариантов осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ получения Соединения 33.

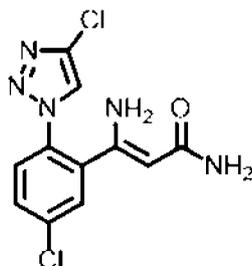
[00101] В одном из вариантов осуществления изобретения способ получения соединения, имеющего структуру:



Соединение 33

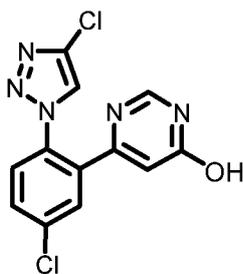
включает следующие стадии:

взаимодействие Соединения 32, имеющего структуру:



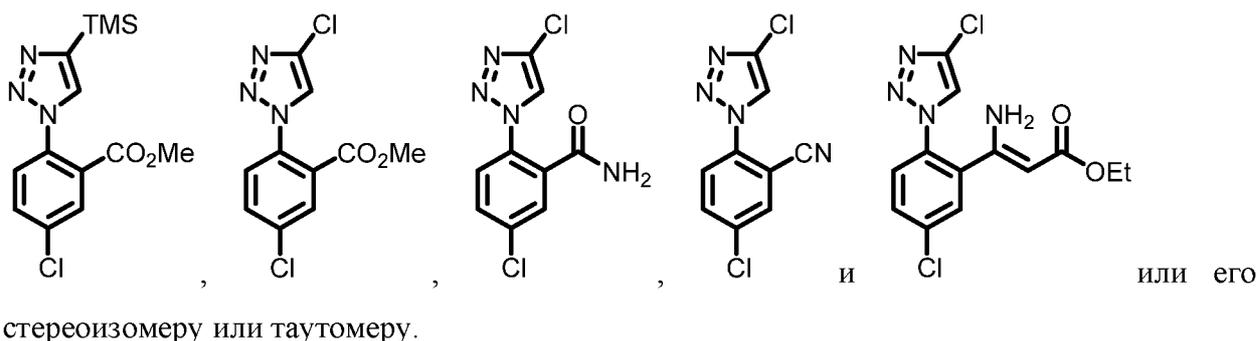
Соединение 32

с этилформиатом с получением Соединения 33:



Соединение 33.

[00102] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:



Примеры

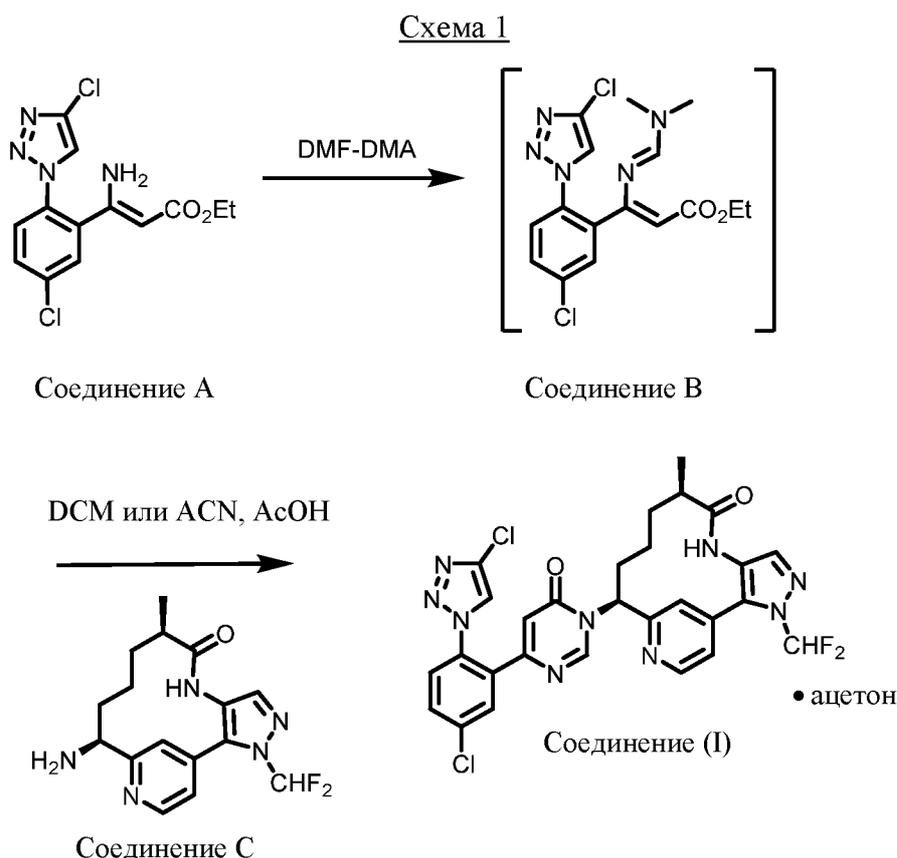
[00103] Следующие примеры приведены с иллюстративными целями и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения, представленной в данном документе. Все ссылки на литературные источники в этих примерах и на протяжении всего описания включены в настоящий документ в качестве ссылок для всех юридических целей, которым они таким образом служат.

[00104] Общие аспекты этих иллюстративных способов описаны на схемах и в примерах. Каждый из продуктов, полученный в приведенных далее способах необязательно отделяют, выделяют и/или очищают перед его использованием в последующих способах.

[00105] Также следует признать, что еще одним важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Для практикующего специалиста авторитетным руководством, описывающим различные альтернативы, является публикация Greene с соавторами *Protective Groups in Organic Synthesis (Защитные группы в органическом синтезе)*, 4^е изд., Wiley-Interscience (2006)).

[00106] Все реакции проводили в атмосфере азота, если не указано иное. Растворители для экстракции и реакций имели степень чистоты, соответствующей стандарту ACS, без очистки. Спектры ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Advance DRX

400, спектрометре Bruker Advance III 400, спектрометре Bruker Advance 500 MHz и спектрометре Bruker Advance III 400. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м.д.) (δ); мультиплетность обозначается буквами: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет) или br (уширенный). Константы спин-спинового взаимодействия, J , выражены в герцах. Удаление растворителя осуществлялось при помощи роторного испарителя в вакууме (~25-40 мм рт.ст.).



Пример 1: Синтез Соединения (I) • ацетон

[00107] Стадия (а): реакция конденсации

[00108] В реактор объемом 1 л загружали этил-(Z)-3-амино-3-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)акрилат (Соединение А) (1,07 экв., 104,4 г), ацетонитрил (6,8 л/кг, 680 мл) и диметилацеталь *N,N*-диметилформамида (1,26 экв., 50,1 мл), полученный раствор нагревали до 75 °С в течение 30 минут, а затем проводили отгонку побочного продукта метанола при атмосферном давлении. Реакционную смесь охлаждали до 30°С, затем добавляли уксусную кислоту (10 экв., 170,9 мл) и перемешивали при 40°С в течение 5 часов. При 30 °С загружали (5*R*,9*S*)-9-амино-2¹-(дифторметил)-5-метил-2¹Н-3-аза-1(4,2)-пиридин-2(5,4)-пирозолциклононафан-4-он (Соединение С) (1,0 экв., 100 мл) и ацетонитрил (2,5 л/кг, 250 мл) и затем нагревали до 65°С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 40°С, затем добавляли 254 мл (6,1 экв.) триэтиламина.

[00109] Стадия (b): выделение

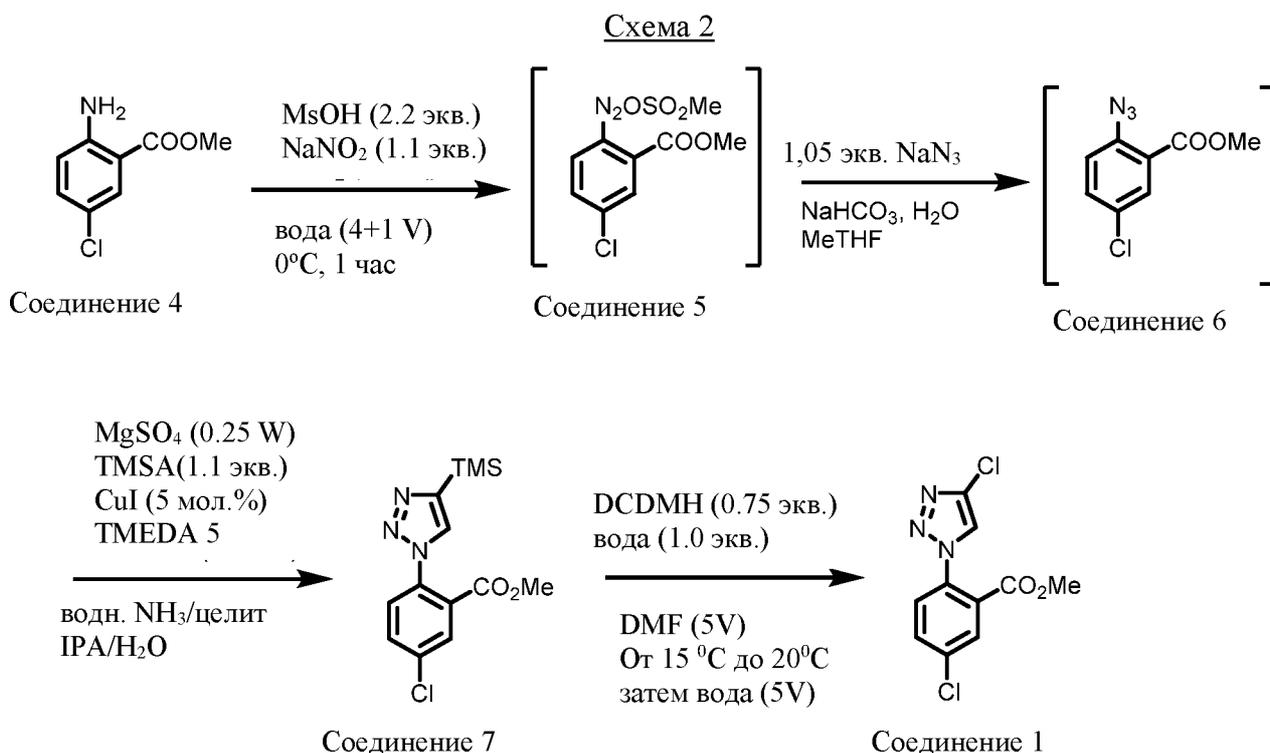
[00110] Ацетонитрил заменяли триметиламином с использованием совместной перегонки в вакууме (200 мбар). Перегоняли 355 мл (3,55 л/кг), затем загружали 145 мл (3,5 экв.) триэтиламина. Перегоняли 240 мл (2,4 л/кг) при 200 мбар, затем загружали 145 мл (3,5 экв.) триэтиламина. Наконец, перегоняли 225 мл (2,25 л/кг) при 200 мбар, затем загружали 112 мл (2,7 экв.) триэтиламина.

[00111] Стадия (c): фильтрование

[00112] При 45°C загружали воду (0,32 л/кг, 32 мл) и ацетон (4,4 л/кг, 440 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 25°C, фильтровали через древесный уголь и промывали 65 мл (0,65 л/кг) ацетона.

[00113] Стадия (d): кристаллизация

[00114] При 45 °С загружали метанол (0,68 л/кг, 68 мл) и воду (0,59 л/кг, 59 мл), а затем 1,0 мас.% (1 г) затравочного материала. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Воду (140 мл (1,24 л/кг)) добавляли в течение 4 часов. Еще 275 мл (2,75 л/кг) воды вводили в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 10°C в течение 4 часов и выдерживали в течение ночи перед фильтрованием. Влажный осадок промывали 570 мл смеси ацетона с водой (47/53) и сушили в вакууме при 50°C в течение 16 часов. **Соединение (I)** получали с выходом 89-95% (чистота >99,5%) в виде сольвата с ацетоном.



Пример 2: Синтез Соединения 1 – способ периодического синтеза

[00115] Стадия (а): Получение промежуточного диазо-соединения (Соединение 5).

[00116] В реактор объемом 50 л загружали воду (18 л, 3,6 л/кг), метил-2-амино-5-хлорбензоат (Соединение 4) (5,00 кг, 1 экв.) и полученную суспензию охлаждали до 0°-5°С. В течение 1 часа загружали 70% водный раствор метансульфоновой кислоты (8,14 кг, 2,2 экв.), поддерживая температуру в интервале 0°-5°С. Раствор, содержащий нитрит натрия (2,05 кг, 1,1 экв.) и воду (5,25 кг, 1,05 V), добавляли в реакционную смесь в течение 4 часов, поддерживая температуру в интервале 0°-5°С. Полученную суспензию перемешивали при 0°-5°С в течение 8 часов.

[00117] Стадия (b): Получение промежуточного азидного соединения (Соединение 6).

[00118] В реактор объемом 100 л загружали воду (20 л, 4 л/кг), бикарбонат натрия (0,91 кг, 0,4 экв.), азид натрия (1,8 кг, 1,0 экв.), 2-метилтетрагидрофуран (21,5 кг, 5,0 V) и перемешивали полученную смесь при 20°С в течение 30 мин. К этому раствору добавляли раствор диазо-соединения со стадии а) в течение 4 часов, поддерживая температуру на уровне 20°-25°С, и смесь выдерживали при этой температуре 2 часа. Двухфазную смесь отстаивали и два слоя разделяли. Органический слой дважды промывали 18,6 мас.% водным раствором хлорида натрия (12,3 кг, 2 кг/кг). К раствору азида в MeTHF добавляли сульфат магния (1,43 кг, 0,285 кг/кг) и перемешивали в течение 1 часа.

[00119] Стадия (с): Получение Соединения 7.

[00120] В реактор 20-25 °С загружали N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (0,16 кг, 0,05

экв.), иодид меди (0,26 кг, 0,05 экв.) и триметилсилилацетилен (2,91 кг, 1,1 экв.), реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 1 часа и перемешивали при этой температуре в течение 10 часов. После завершения реакции смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали 2-метилтетрагидрофураном (2×2,6 кг, 2×0,6 V).

[00121] В отдельном реакторе готовили раствор, содержащий хлорид натрия (2,9 кг), воду (10,0 кг) и 20 мас.% водный раствор аммиака (9,2 кг).

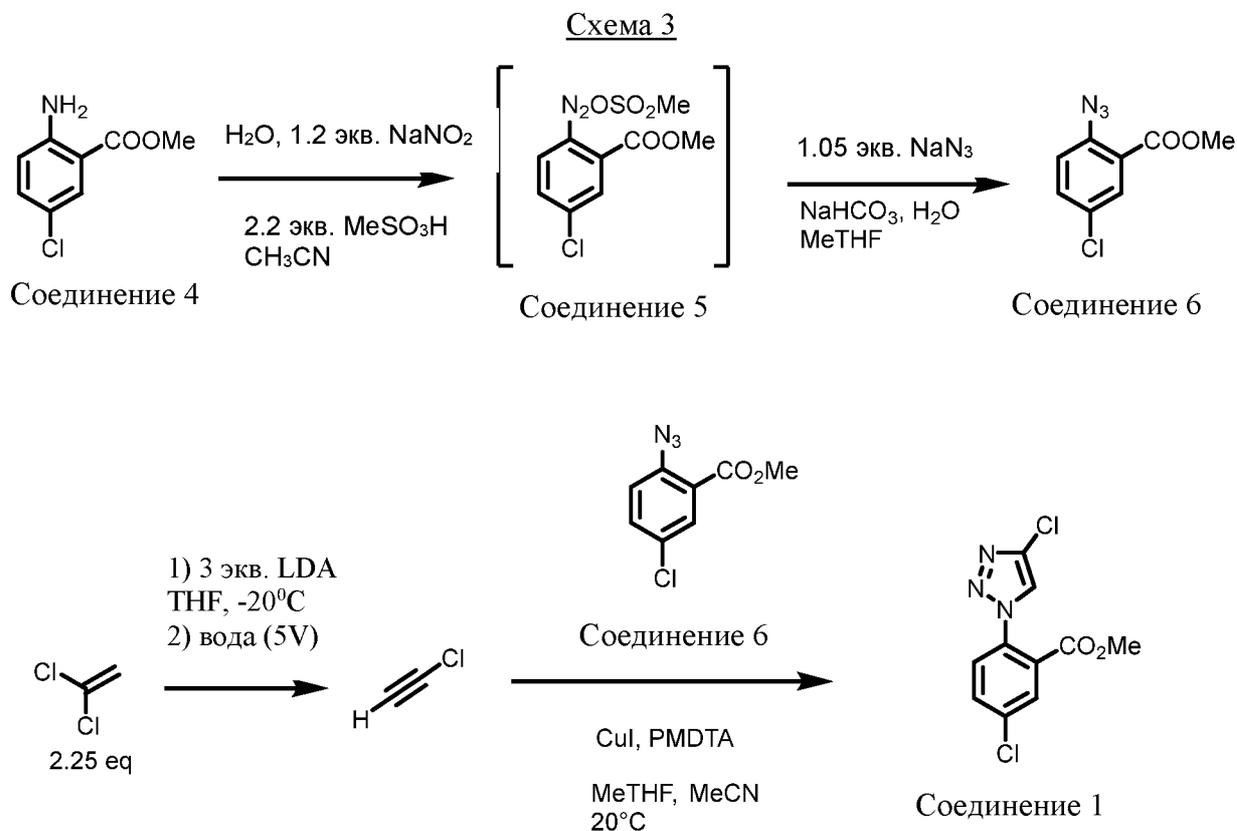
[00122] 11,0 кг этого раствора добавляли к фильтрату (2,0 V), полученную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 30 мин, фильтровали через целит (1,25 кг, 0,25 кг/кг) и осадок на фильтре дважды промывали 2-метилтетрагидрофураном (2 x 2,6 кг, 2 x 0,6 V). Затем двухфазную смесь отстаивали и два слоя разделяли. Органический слой снова промывали водным раствором хлорида натрия/раствором аммиака (11,0 кг, 2,0 V) и еще раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (8,5 кг, 1,5 V). Раствор 2-метилтетрагидрофурана, содержащий неочищенный метил-5-хлор-2-(4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензоат (**Соединение 7**), затем концентрировали до 2,5 V (12,5 л) в вакууме. 2-пропанол (11,8 кг, 3,0 V) загружали в смесь, которую нагревали до 60°-65 °С в течение 30 мин. После растворения всего соединения раствор охлаждали до 0°-5 °С в течение 4 часов и добавляли воду (32,5 кг, 6,5 V) в течение 3 часов при 0°-5°С и выдерживали при этой температуре в течение 2 часов. После фильтрации влажный осадок промывали смесью 2-пропанол/вода (14,75 кг, объемное соотношение 50/50) и сушили в вакууме при 40°C в течение 12 часов. Метил-5-хлор-2-(4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензоат (**Соединение 7**) получали с выходом 85-88% и чистотой >99,5%.
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ = 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 0.32 (s, 9H) м.д.; ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ = 164.4, 146.3, 135.3, 134.4, 132.3, 130.8, 130.5, 128.6, 127.7, 52.5, -1.3 м.д.

[00123] Стадия (d): Получение Соединения 1

[00124] В реактор объемом 50 л загружали DMF (33,3 кг, 5 л/кг), **Соединение 7** (1 экв., 7,1 кг), воду (0,41 кг, 1,0 экв.) и полученный раствор охлаждали до 0-5°C. 1,3-Дихлор-5,5-диметилгидантоин (3,4 кг, 0,75 экв.) загружали порциями в течение 6 часов, поддерживая температуру ниже 10°C, затем реакционную смесь перемешивали еще 15 часов при 0-5°C. После достижения полного превращения реакционную смесь нагревали до 30°C в течение 2 часов и выдерживали при этой температуре в течение 2 часов.

[00125] В отдельный реактор загружали воду (35,3 кг, 5 л/кг) и нагревали до 30°C. Реакционную смесь затем добавляли во второй реактор в течение 5 часов, поддерживая температуру в пределах 30-35 °С. После 20-минутного выдерживания суспензию охлаждали до 15-20°C в течение 2 часов и выдерживали при этой температуре в течение 2

часов. После фильтрования влажный осадок промывали смесью метанол/вода (1 л/кг метанола, 1,2 л/кг воды) и сушили в вакууме при 40°C в течение 16 часов. Метил 5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензоат (**Соединение 1**) был получен с выходом 89-93%, чистотой >99,5%.



Пример 3: Синтез Соединения 1 – метод непрерывного потока

[00126] Стадия (а): Получение промежуточного диазо-соединения

[00127] Раствор метил-2-амино-5-хлорбензоата (**Соединение 4**) (741,0 г, 1 экв.), метансульфоокислоту (844 г, 2,2 экв.), воду (2223 г) и ацетонитрил (1747 г) смешивали в реакторе непрерывного действия с раствором нитрита натрия (331 г, 1,2 экв.) в воде (2964 г) при -0°C.

[00128] Стадия (b): Получение промежуточного азидного соединения.

[00129] Раствор диазония со стадии а) вводили в реакцию со смесью воды (2964 г), бикарбоната натрия (134 г, 0,4 экв.), азиды натрия (272 г, 1,05 экв.) и 2-метилтетрагидрофурана (2549 г) при комнатной температуре. Водный слой отбрасывали. Органический слой использовали непосредственно на следующей стадии (выход *in situ* 99%).

[00130] Стадия (с): Получение хлорацетилен

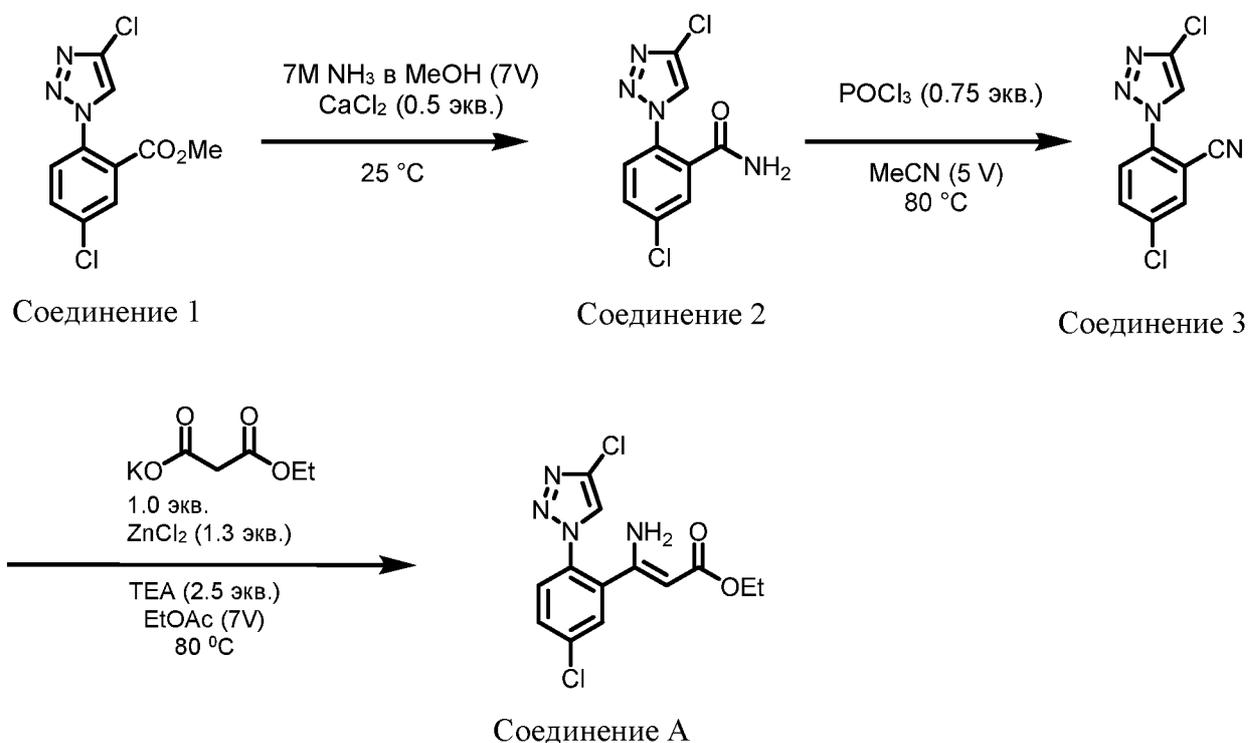
[00131] Смесь 1,1-дихлорэтилена (871 г, 2,25 экв.) в THF (1635 г) смешивали (при -20 °C) с раствором LDA (2,0 М, 2431 г, 3,0 экв.), разбавленным THF (3257 г). Реакцию гасили

водой (5988 г) и отделяли водный слой. Органический слой использовали непосредственно на следующей стадии.

[00132] Стадия (d): Получение Соединения 1

[00133] Раствор арилазида со стадии (b) сначала смешивали с раствором *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамина (101 г, 0,22 экв.), йодида меди (38 г, 0,05 экв.) и THF (1159 г). Раствор азида меди затем смешивали с раствором хлорацетилена со стадии (c) при 60°C. Реакционную смесь гасили добавлением раствора хлорида аммония в гидроксиде аммония. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали THF. Объединенные органические слои промывали соляным раствором. Водный слой повторно экстрагировали, а органические слои объединяли. THF удаляли перегонкой и заменяли MeOH. Полученный продукт кристаллизовали нагреванием до 60°C, охлаждением до 15°C и добавлением воды с получением **Соединения 1** (общий выход 92,6 %, чистота > 99 %).

Схема 4



Пример 3а: Синтез Соединения 1 – метод непрерывного потока

[00134] Стадия 1: Процедура синтеза Соединения 6 в непрерывном потоке.

[00135] Параметры потока:

	d	Количество экв./V	Скорость потока (г/мин)
Раствор Соединения 4:		562,3	6
Соединение 4		75,0	1
MSA	1.480	85,4	2.2
Вода	1.000	225	3 V
ACN	0,786	177	3 V
Раствор нитрита натрия:			1,78
NaNO ₂		40,0	1,2
Вода	1.000	160	4 B
Раствор азиды натрия:			2,84
Вода	1.000	285	3 B
NaHCO ₃		17.2	0,4
NaN ₃		35,0	1,05
MeTHF	0,854	256	4 V
			3.2

[00136] Реактор непрерывного действия предварительно охлаждали до 0°C с помощью рециркуляционного охладителя. Уравновешивание реактора непрерывного действия начинали, устанавливая скорости потоков анилина (**Соединение 4**) и NaNO₂ как 6 г/мин и 1,78 г/мин соответственно, при этом выходящий поток выводили в отходы. Примерно через 1 минуту поток, выходящий из реактора, изменял цвет с темно-красного на бледно-желтый, указывая на полное уравновешивание реактора. Потоки 2-Ме-ТНФ и NaN₃ запускали со скоростями потоков 3,2 г/мин и 2,84 г/мин соответственно, направляя потоки в отходы. Как только каждый насос достигал заданных значений, все клапаны переключали, чтобы отвести потоки в контур реактора охлаждения. Сразу же наблюдалось быстрое выделение N₂ (газообразного). Выходящий поток из реактора охлаждения отводили в отходы до тех пор, пока не проходило около 1 минуты. Затем выходящий поток из реактора охлаждения направляли в сепаратор. Как только органическая фаза в сепараторе достигала погружной трубки насоса для сбора органики, насос для сбора запускали и устанавливали скорость, обеспечивающую поддержание постоянного объема в сепараторе. Органические стоки собирали в течение 50 минут. Всего было собрано 266 г органической фазы. ¹H-ЯМР-анализ органической фазы показал, что раствор содержал 17,02 мас.% **Соединения 6**. Выход: 45,3 г, выход 99%. Анализ ВЭЖХ показал, что раствор содержит >99А% **Соединения 6**.

[00137] Стадия 2: Процедура синтеза Соединения 1 в непрерывном потоке.

[00138] THF (300 мл) добавляли к CuI (5,71 г, 30 ммоль) в атмосфере азота. Затем добавляли PMDTA (5,20 г, 30 ммоль) и смесь обрабатывали ультразвуком для ускорения полного растворения (**раствор CuI**).

[00139] Параметры потока

Реагент	Эквивалентов	плотность (г/мл)	ммоль/мл	Конц. (мас.%)	мл/мин	г/мин
Раствор Соединения 6	1	0,92	0,713	0,164	2,071	1,91
Раствор хлорацетилена	1,05	0,83	0,332	0,0242	4.666	3,87
Раствор CuI	0,05	0,897	0,1		0,763	0,684
Всего					7,5	6,46

[00140] В реакторе непрерывного действия последовательно инициировали подачу раствора хлорацетилена (3,87 г/мин), раствора **Соединения 6** (1,91 г/мин) и раствора CuI (0,763 мл/мин). Перед началом сбора реагенты пропускали через систему в течение двух объемов пребывания (10 минут). В течение цикла была произведена одна остановка, перед которой поток из реактора идеального вытеснения (PFR) был отведен в отходы. Повторный запуск системы выполняли аналогично описанному выше, и системе давали возможность повторно уравновеситься в течение 2 объемов пребывания (10 минут) перед сбором реагентов в емкости для охлаждения. В целом вещество собирали в течение 131 минуты, что соответствовало потреблению 193,4 ммоль **Соединения 6**. Реагенты из емкости для охлаждения переносили в делительную воронку и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством THF (155 мл, 3,8 объема). Затем объединенные органические фазы промывали 50% соляным раствором (155 мл, 3,8 объема) а полученную водную фазу экстрагировали дополнительным количеством THF (78 мл, 1,9 объема). Объединенные органические фазы далее анализировали с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта для установления эффективности **Соединения 1**. Всего было собрано 871,6 г органической фазы. Небольшой образец (около 20 мл) отбирали для дополнительного анализа, а оставшуюся жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением 54,7 г рыжевато-коричневого твердого вещества, которое, как было установлено количественным ЯМР-анализом, состоит из 95% **Соединения 1** и 5% остаточного этилбензола.

[00141] Выделение: Растворитель удаляли перегонкой до 5 л/кг и охлаждали до 35°C. После внесения затравки добавляли гептан (11 л/кг) и реакционную смесь охлаждали до 10°C. После фильтрования получали **Соединение 1** в виде белого твердого вещества (выход 90%).

Пример 4: Синтез этил(Z)-3-амино-3-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)акрилата (Соединение А)

[00142] В реактор объемом 50 л загружали 7 моль/л аммиака в метаноле (30,2 кг, 7 л/кг),

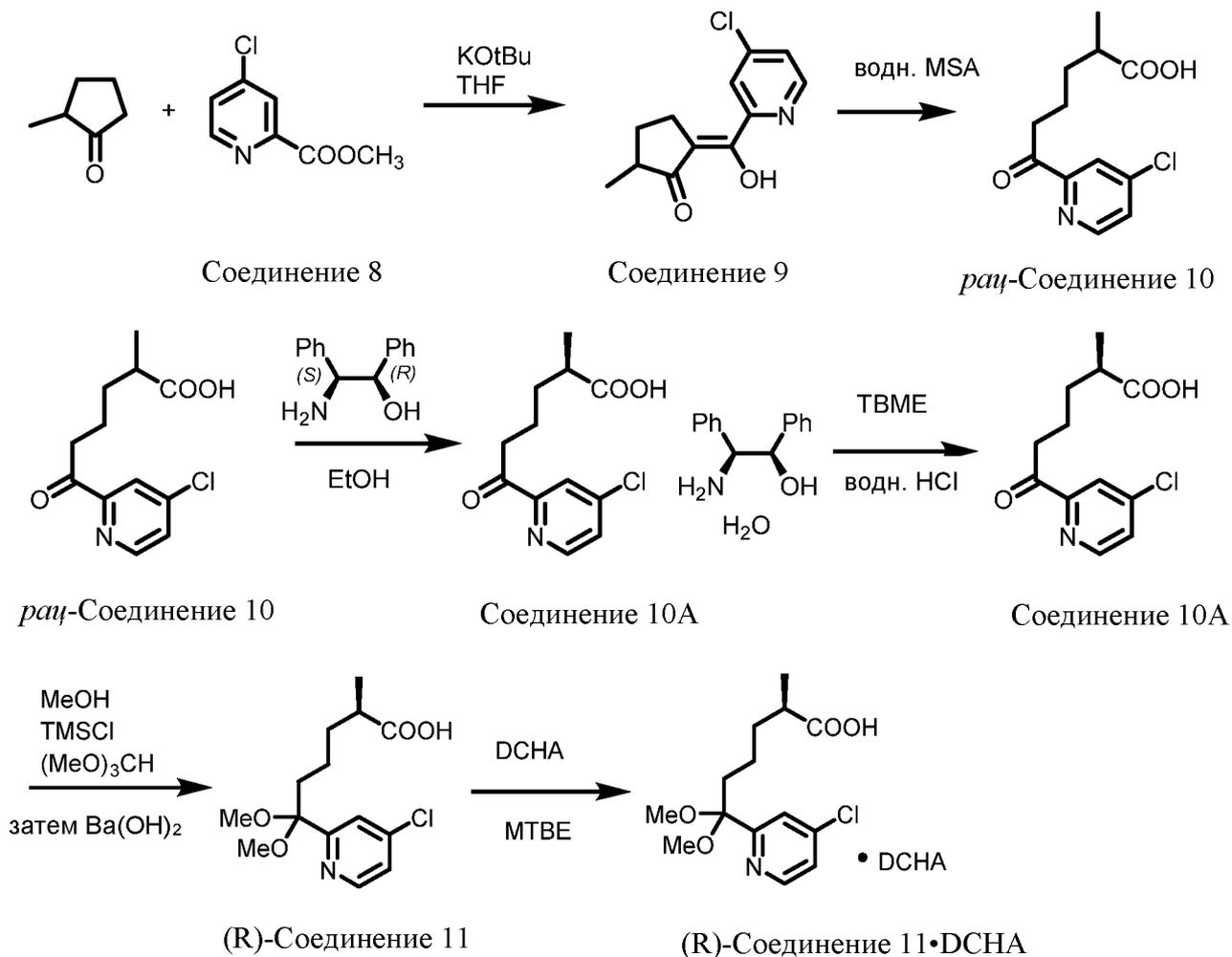
безводный хлорид кальция (1,13 кг, 0,5 экв.), метил-5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензоат (**Соединение 1**) (5,7 кг, 1,0 экв.) и полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 20 часов. После завершения реакции смесь концентрировали до общего объема 3 л/кг и затем полученную суспензию нагревали с обратным холодильником до полного растворения. Воду (27,7 кг, 5 л/кг) добавляли при 60°C в течение 3 часов и смесь охлаждали до 0°-5°C в течение 4 часов. После фильтрации влажный осадок промывали смесью метанол/вода (0,75 л/кг метанола, 1,25 л/кг воды) и сушили в вакууме при 40°C в течение 20 часов. 5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензамид (**Соединение 2**) был получен с выходом 92-95% и чистотой >99,5%. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ = 8.71 (s, 1H), 8.12-8.05 (br s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.59 (br s, 1H) м.д.

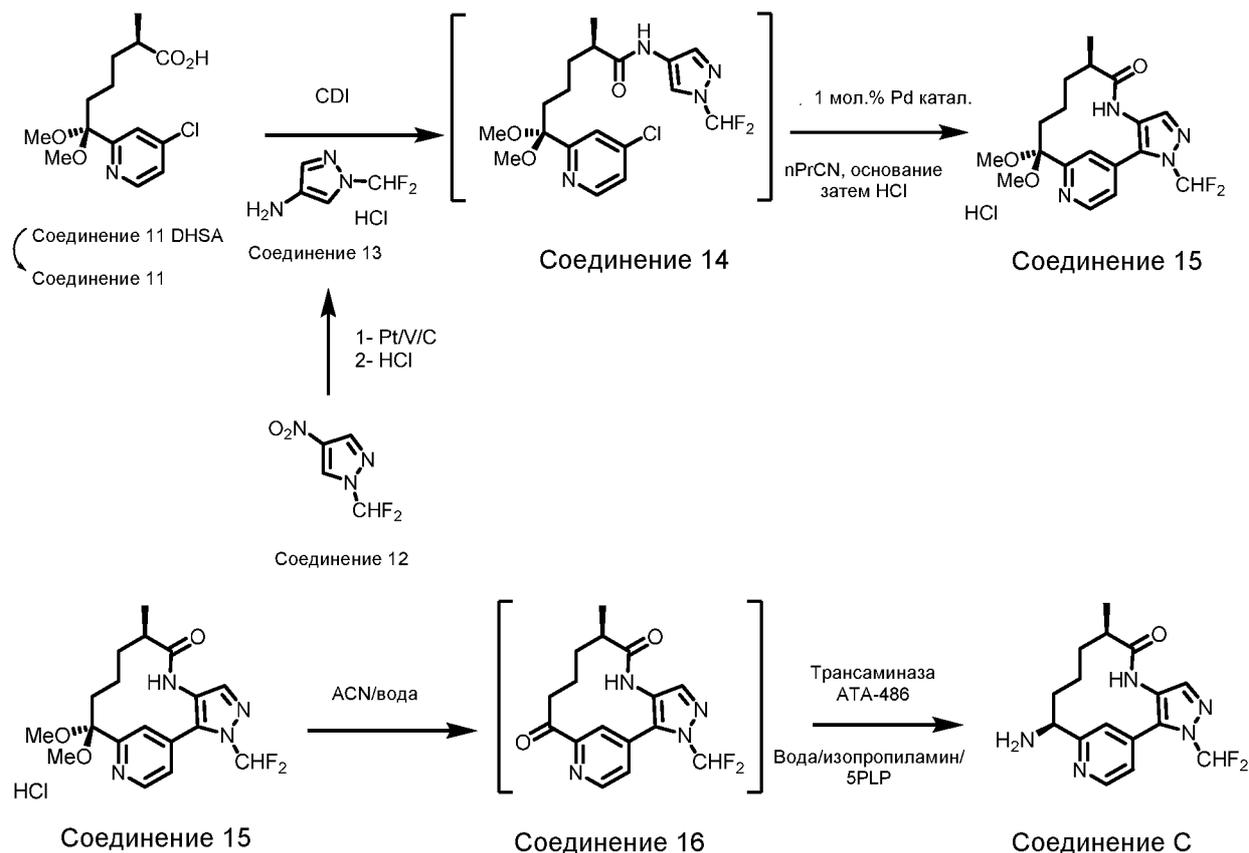
[00143] В реактор объемом 50 л загружали ацетонитрил (8,5 кг, 3 л/кг) и **Соединение 2** (3,7 кг, 1,0 экв.). Затем в течение 20 мин добавляли фосфороксихлорид (1,6 кг, 0,75 экв.) и полученную суспензию нагревали до 75°-80 °С в течение 90 мин и выдерживали при этой температуре в течение 5 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до 60°-65 °С и добавляли воду (17,0 кг, 4,7 л/кг) в течение 1 часа. После дальнейшего охлаждения до 50-54°C в течение 1 часа добавляли 15% водный раствор гидроксида натрия (6,4 кг, 1,8 кг/кг). Полученную суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 2 часов. После фильтрования влажный осадок дважды промывали водой (2×1 л/кг) и сушили в вакууме при 50°C в течение 19 часов. 5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрил (**Соединение 3**) был получен с выходом 95-98 % и чистотой >99,5%. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ = 9.06 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H) м.д.; ¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 75 МГц): δ = 136.2, 135.2, 134.8, 134.5, 134.2, 127.5, 123.8, 114.4, 108.9 м.д.

[00144] В реактор объемом 30 л загружали этилацетат (6,1 кг, 5 л/кг), **Соединение 3** (1,6 кг, 1,0 экв.), этилмалонат калия (2,25 кг, 2,0 экв.), триэтиламин (1,67 кг, 2,5 экв.) и хлорид цинка (1,13 кг, 1,25 экв.). Полученную смесь нагревали до 75-78°C в течение 2 часов и выдерживали при этой температуре в течение 20 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до 20-25°C и в течение 1 часа загружали 15% раствор аммиака в воде (7,5 кг, 5,2 л/кг). После добавления целита (0,32 кг, 0,2 кг/кг) смесь фильтровали и влажный осадок дважды промывали этилацетатом (2×2,85 кг, 2 л/кг). После разделения двух слоев органический слой концентрировали до общего объема 3,1 л/кг, загружали этанол (7,5 кг, 6 л/кг) и смесь концентрировали до общего объема 4,1 л/кг. Полученную суспензию затем нагревали до 60°C до полного растворения, добавляли воду (4,75 кг, 3 л/кг) при 60°C в течение 4 часов, охлаждали смесь до 0-5°C в течение 4 часов и выдерживали при этой температуре в течение 4 часов. После фильтрования влажный осадок промывали смесью этанол/вода (0,8 л/кг MeOH, 1,2 л/кг воды) и сушили в вакууме при 40°C в течение 20 часов.

Этил-(Z)-3-амино-3-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)акрилат (Соединение А) был получен с выходом 92-95% и чистотой >99,5%. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 МГц): δ = 8.63 (s, 1H), 7.86-7.50 (m, 3H), 7.50-7.02 (br s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 75 МГц): δ = 168.5, 156.4, 135.5, 134.9, 133.6, 132.8, 130.3, 129.7, 128.3, 124.3, 84.4, 58.2, 14.4 м.д.

Схема 5





Пример 5: Синтез макроцикла «С»

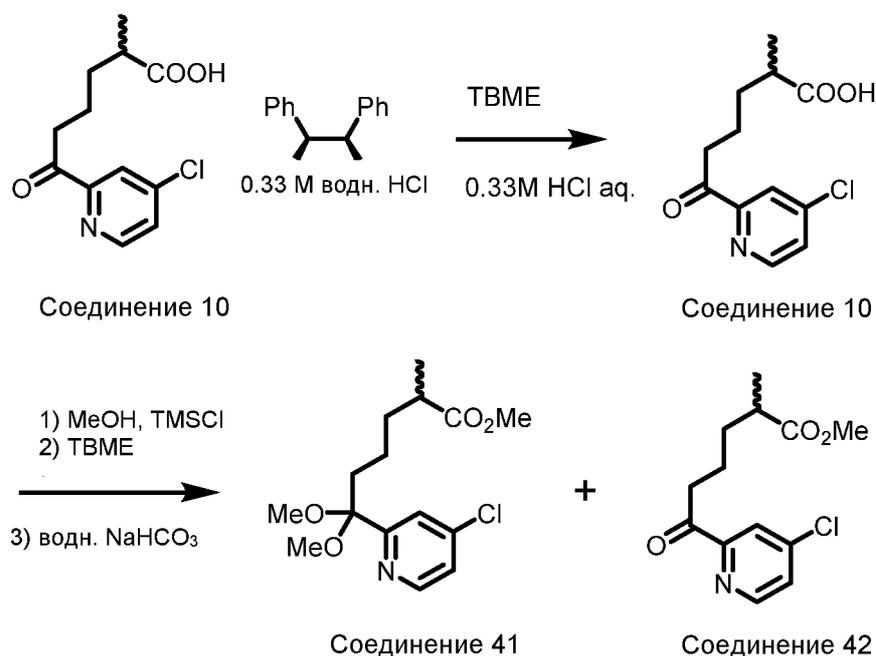
[00145] К суспензии, представляющей собой смесь 2-метилциклопентанона (93,30 г, 931,7 ммоль, 98 масс.%) и метил-4-хлорпиколината (**Соединение 8**) (158,02 г, 902,55 ммоль) в THF (1500 мл, 18400 ммоль) добавляли *трет*-бутоксид калия (1 моль/л) в THF (1200 г, 1330 ммоль, 1 моль/л) при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Полученную желтую суспензию перемешивали при температуре от $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. В отдельный 4-литровый реактор загружали серную кислоту (13,14 моль/л) в воде (92 г, 660,2 ммоль, 13,14 моль/л) и воду (800 г, 44407,9 ммоль) и предварительно охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Желтую суспензию, содержащую (*Z*)-(4-хлорпиридин-2-ил)(3-метил-2-оксоциклопентилиден)метанолат калия (анион **Соединения 9**), вливали в холодный раствор кислоты и получали суспензию. THF отгоняли при $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ с рубашкой, установленной на $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, в вакууме, 115 мбар. К суспензии (~1 литр) добавляли 500 мл воды. Твердый осадок собирали, а водный раствор отбрасывали. Собранный осадок загружали обратно в реактор вместе с 320 мл MSA и 1 л воды. Суспензию нагревали до $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, и все твердые частицы растворялись через 60 минут. Темный раствор выдерживали в течение 3 ч при $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем охлаждали до комнатной температуры и потом до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Образовывалась суспензия, которую затем отфильтровывали. Осадок собирали и сушили при комнатной температуре, в результате чего было получено общее количество 139,8 г 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты бежевого цвета (**рац-**

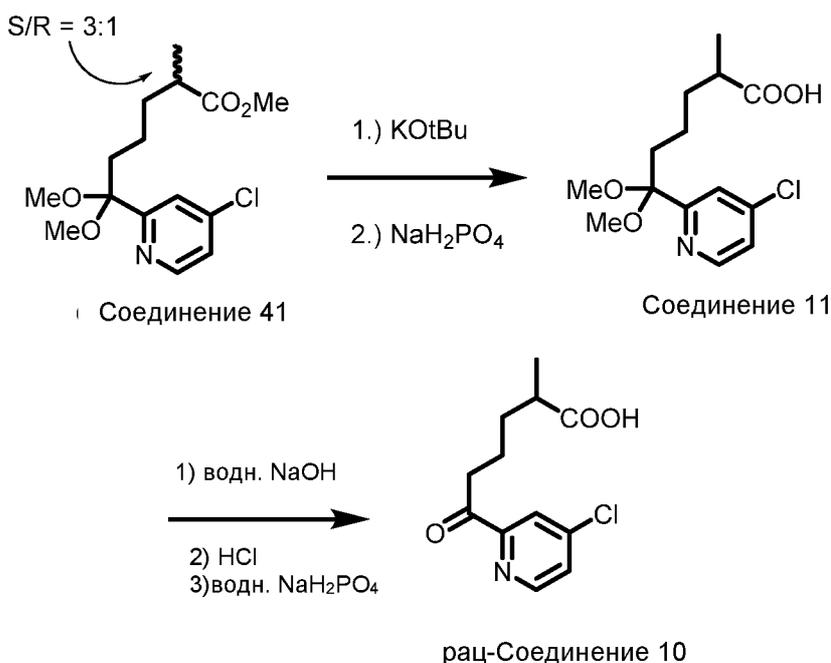
Соединение 10). Фильтрат загружали обратно в реактор и доводили pH до 5,1 с помощью 28 мас.% NH₄OH. В ходе регулирования pH образовывался осадок, который отфильтровывали при комнатной температуре. Дополнительно получали 41 г грязно-белой 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты (**рац-Соединение 10**). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.07 (1H, s), 8.70 (d, J=5.31Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.94, 1.77 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.18, 2.15 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.82 Hz, 3H). LRMS: [C₁₂H₁₄ClNO₃+ H]⁺, 258.24, 256.25.

[00146] Пример 6: Хиральное разделение рац-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты (рац-Соединение 10) с использованием фракционной кристаллизации ее (R)-энантиомера с (1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанолом

[00147] 487 г (1,905 моль) рац-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты (**рац-Соединение 10**) и 223 г (1,048 моль) (1R,2S)-эритро-2-Амино-1,2-дифенилэтанола растворяли в 4,8 кг этанола (96% по объему) при температуре 70°C. Раствору давали медленно остыть до комнатной температуры, а затем охлаждали до 0°C. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (96 % по объему) и сушили, получая (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановую кислоту•(1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанол•H₂O, т.е., диастереомерную соль (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты (**Соединение 10А**) и (1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанола в форме его моногидрата, в виде белых игл. Выход: 407 г, 91% (в расчете на исходное количество (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты). Соотношение S/R: 19,1 : 80,9.

Схема 6





[00148] Пример 7: Рацемизация 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты, содержащейся в маточном растворе, полученном в результате фракционной кристаллизации в Примере 6

[00149] Стадия 1: Защита 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты

[00150] Маточный раствор после фракционной кристаллизации, проведенной в Примере 6, концентрировали и высушивали. Полученный осадок обрабатывали смесью ТВМЕ (*трет*-бутилметилового эфира) и 0,33 М водного раствора соляной кислоты, затем органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали аналогично методике, приведенной в Примере 9, чтобы удалить остатки 2-амино-1,2-дифенилэтанола. Полученную таким образом 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановую кислоту (**Соединение 10**) (639 г, 2,50 моль) растворяли в 1,95 кг сухого метанола. К этому раствору добавляли 271 г (2,50 моль) триметилсилилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем добавляли 1,95 кг ТВМЕ и pH смеси доводили до нейтрального насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (NaHCO₃). Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением высушенного продукта, который содержит в качестве основного продукта метиловый эфир 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6,6-диметоксигексановой кислоты (**Соединение 41**) и в качестве побочного продукта метиловый эфир 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты (**Соединение 42**). Выход: 587 г (около 87%).

[00151] Стадия 2: Рацемизация

[00152] 587 г (около 1,86 моль) продукта, полученного на стадии 1, который имел соотношение S/R приблизительно 75:25, растворяли в 3,34 кг сухого толуола и охлаждали

раствор до 0°C. Добавляли 104 г (0,93 моль) трет-бутоксиды калия и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1 кг насыщенного водного раствора NaH₂PO₄. Органическую фазу отделяли, промывали 1 кг соляного раствора и концентрировали в вакууме с получением рацемизированного продукта (**Соединение 11**), который может содержать до 10 мас.% трет-бутилового эфира 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6,6-диметоксигексановой кислоты, как определено с помощью ¹H-ЯМР. Выход: 500 г (около 85%).

[00153] Стадия 3: Получение рацемической 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты снятием защиты с рацемата, полученного на стадии 2.

[00154] 500 г (около 1,58 моль) рацемического продукта со стадии 2 растворяли в 2,5 кг THF и добавляли 158 г гидроксида натрия (3,96 моль), растворенного в 1,58 кг воды. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем медленно добавляли 524 мл концентрированной соляной кислоты (6,33 моль). После полного превращения (около 12 часов) добавляли 300 г NaH₂PO₄, растворенного в 600 г воды, и затем значение pH доводили до приблизительно 4-5 добавлением 2М раствора гидроксида натрия. Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *rac*-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты (*rac*-**Соединение 10**). Выход: 331 г (82%).

[00155] **Пример 8: Перекристаллизация соли (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты•(1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанол•H₂O, полученной на предыдущей стадии**

[00156] 407 г диастереомерной соли (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты•(1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанол•H₂O (диастереомерная соль **Соединения 10А**), полученной на предыдущей стадии (Пример 6), перекристаллизовывали из 4,0 кг этанола (96 % по объему) путем растворения соли при температуре 70 °C и затем медленным охлаждением раствора до температуры 10°C. Полученный кристаллический осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (96 % по объему) и сушили, получая очищенную (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановую кислоту • (1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанол•H₂O. Выход: 326 г (80%). Соотношение S/R: 7,7:92,3.

[00157] **Пример 9: Превращение (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты • (1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанол •H₂O в (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановую кислоту**

[00158] 182 г (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты • (1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанол • Н₂O растворяли в 2,7 кг ТВМЕ и 3,5 кг 0,33 М водного раствора соляной кислоты до образования двух гомогенных фаз. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением свободной (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты (**Соединение 10А**). Выход: 93,2 г (98%).

[00159] Пример 10: Превращение (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексановой кислоты в ДСНА соль (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексановой кислоты

[00160] Стадия (а)

[00161] (R) 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановую кислоту (**Соединение 10А**) (5,0 г) растворяли в сухом метаноле (20 г) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли триметилсилилхлорид (3,1 мл), а затем триметилортоформиат (6,4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем в течение 12 ч при 40°C до завершения реакции. По окончании реакции реакцию смесь охлаждали до 0°C. Добавляли гидроксид бария (9,5 г; также можно использовать октагидрат), суспендированный в воде (50 г), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. По завершении реакции добавляли насыщенный раствор дигидрофосфата натрия до достижения рН = 4-5. Затем смесь экстрагировали ТВМЕ (2×20 г), органическую фазу промывали соляным раствором (2×20 г), сушили над сульфатом натрия и удаляли летучие вещества в вакууме, получая продукт в виде слегка желтоватого масла. Выход: 5,78 г (98%).

[00162] Стадия (b)

[00163] (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексановую кислоту (**Соединение 11**) (368 г) растворяли в ТВМЕ (2400 г) и нагревали до 40°C. Медленно добавляли дициклогексиламин (175 г) и после образования осадка продолжали перемешивание в течение 15 мин до улучшения перемешиваемости. Затем медленно добавляли остаток дициклогексиламина (174 г). Смесь медленно охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали и промывали ТВМЕ с получением продукта в виде белых игл. Выход: 671,0 г, с около 1,25 экв. ДСНА и 14,5% ТВМЕ. 570 г продукта (88,5%)

[00164] Пример 11: Восстановление нитропиразола

[00165] Стадия (а)

[00166] В реактор гидрирования загружали 1-(дифторметил)-4-нитропиразол (**Соединение**

12) (50 г), Pt/V/C (2,5 г) и THF (100 мл). После процедуры амортизации в реакторе создавали повышенное давление в атмосфере водорода (0,27-0,34 МПа) и перемешивали до окончания реакции при 30°-35°С в потоке H₂. После завершения реакции органический слой фильтровали для удаления катализатора и концентрировали досуха с получением 1-(дифторметил)-4-аминопиразола (**Соединение 13**) с количественным выходом.

[00167] Стадия (b)

[00168] 1-(Дифторметил)-4-аминопиразол (10 г) растворяли в 2-пропаноле (80 мл) в присутствии HCl в 2-пропаноле (22 мл) при 0°-5°С. Реакционную смесь медленно нагревали до 25°С в течение 30 минут и добавляли гептан (100 мл). После 10-минутного перемешивания реакционную смесь фильтровали, промывали гептаном. Выделенный продукт сушили при пониженном давлении при 40°С. Было выделено 7,9 г 1-(дифторметил)-4-аминопиразол•HCl соли (HCl соли **Соединения 13**) с выходом 60%.

[00169] **Пример 12: Стадия конденсации амида**

[00170] В RBF реакторе объемом 500 мл DCHA соль (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексановой кислоты (**Соединение 11 DCHA**) (50 г) суспендировали в н-бутиронитриле (300 мл) и промывали подкисленной водой (300 мл + 85 мас.%, 5,21 г H₃PO₄) до достижения pH= 5. После разделения фаз органический слой концентрировали до 200 мл. Во второй реакции, 1,1'-карбонилдиимидазол (1,2 экв., 17,6 г) суспендировали в н-бутиронитриле (100 мл) и увеличивали температуру до 40°С. 200 мл раствора, содержащего (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексановую кислоту, добавляли по каплям к суспензии CDI в течение 2 часов. После окончания реакции одной порцией добавляли гидрохлорид 1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-амина (HCl соль) (1,2 экв., 18,4 г), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 40°С. После завершения и охлаждения до 25°С органический слой промывали сначала водным раствором гидроксида натрия до pH 12, затем водным раствором фосфорной кислоты (300 мл, 5,21 г фосфорной кислоты в воде) и второй раз водным раствором фосфорной кислоты (300 мл, 0,521 г фосфорной кислоты в воде) и, наконец, водным раствором гидроксида натрия (300 мл, 1,45 г NaOH). Органический слой концентрировали до объема 200 мл, содержащего 34 г (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексанамид (**Соединение 14**), что соответствовало выходу 90%.

[00171] **Пример 13: Синтез (R) -2¹-(дифторметил)-9,9-диметокси-5-метил- 2¹H -3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)- пиразолациклононафан-4-она•HCl**

[00172] Стадия (a)

[00173] В RBF с верхнеприводной мешалкой загружали K_2CO_3 (1,2 экв., 12,05 г), н-бутиронитрил (300 мл), Pd(аллил)(Catascium A)Cl (0,01 экв., 0,393 г) и пивалевую кислоту (0,1 экв., 0,822 мл). После амортизации в атмосфере азота реакционную смесь нагревали до 115 °С и по каплям добавляли (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексанамид (**Соединение 14**) (135,7 г) в течение 5 часов. Реакционную смесь выдерживали при 115°С до завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через декалит (0,1 г/г, 100 мас.%), и осадок промывали бутиронитрилом с получением (R)-2¹-(дифторметил)-9,9-диметокси-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридин-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-она (**Соединение 15**) с выходом 90%.

[00174] Стадия (b)

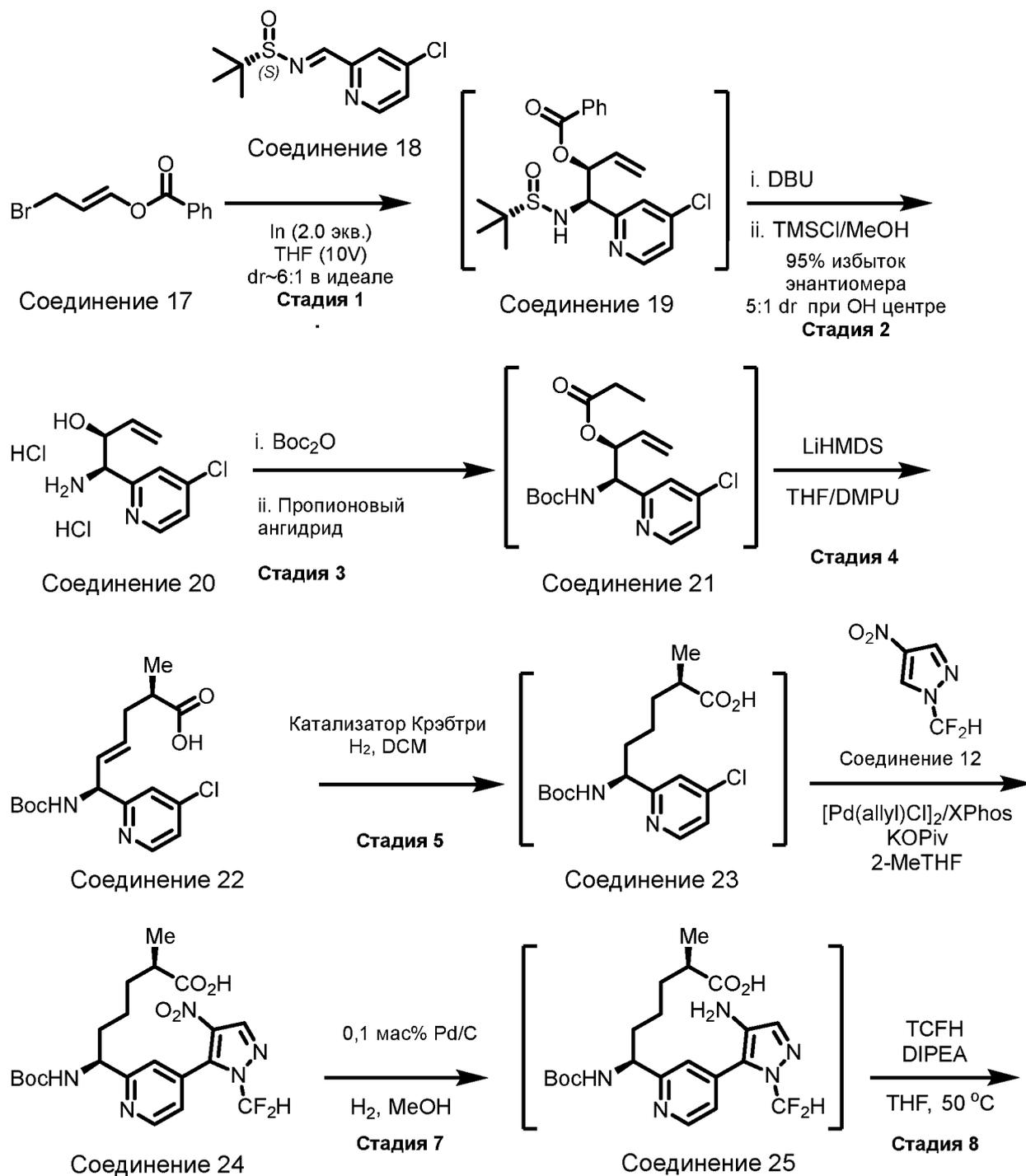
[00175] Раствор бутиронитрила, содержащий (R)-2¹-(дифторметил)-9,9-диметокси-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-он (**Соединение 15**) (70 г, 4,089 мас.%) перемешивали при 15°С в реакторе объемом 100 мл с верхнеприводной мешалкой. По каплям добавляли раствор HCl в 2-пропанол (2,06 мл, 1,0 экв. • HCl) в течение 30 минут и дополнительно перемешивали в течение 2 часов при 15 °С. Реакционную смесь фильтровали и промывали н-бутиронитрилом. Выделенный продукт сушили при пониженном давлении при 45°С в течение ночи. (R)-2¹-(дифторметил)-9,9-диметокси-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-он•HCl (HCl соль **Соединения 15**) (3 г) был выделена с выходом 96%.

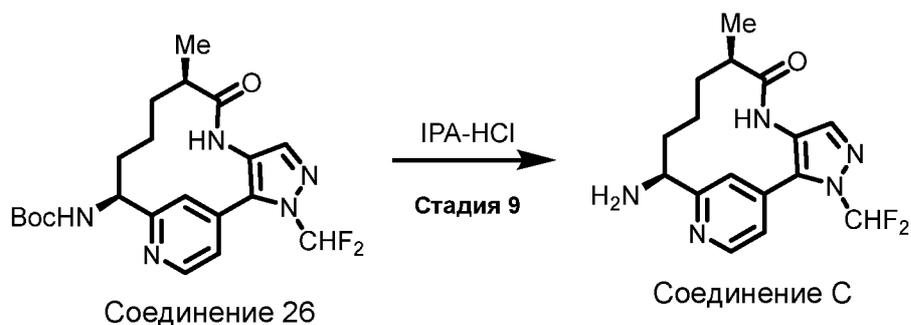
[00176] **Пример 14: Превращение (R)-2¹-(дифторметил)-9,9-диметокси-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-она•HCl в (5R,9S)-амино-2¹-(дифторметил)-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридин-2(5,4)-пиразолоциклононафон-4-он**

[00177] (R)-2¹-(дифторметил)-9,9-диметокси-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-он • HCl (10 г) растворяли в воде (75 мл) и реакционную смесь нагревали в течение 18 часов. При пониженном давлении 25% растворителя удаляли перегонкой при пониженном давлении и заменяли водой. Реакционную смесь охлаждали до 5°С и добавляли 2,35 экв. HCl (pH=0,98), а затем 4,05 экв. изопропиламина, при этом температура медленно поднималась до 20°С. Наконец, добавляли 1 мас.% пиридоксаль-5'-фосфат гидрата (5-PLP) и 1,1 мас.% трансаминазы CDX-050 (также известной как трансаминаза АТА-486), реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 24 часов. После окончания реакции добавляли концентрированную HCl до достижения pH 7. Загружали диатомит (4 мас.%) и нагревали реакционную смесь до 80°С в течение 2 часов. Суспензию охлаждали до 20°С и фильтровали. К полученному фильтрату по каплям добавляли 1M NaOH до достижения pH 10. После 2-часового перемешивания реакционную

смесь фильтровали и осадок дважды промывали водой с получением желаемого продукта с выходом 83% (**Соединение С**) (6,7 г).

Схема 7





[00178] Пример 15: Синтез бисгидрохлорида (1R,2S)-1-амино-1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-2-ола

[00179] В реактор добавляли (E)-3-бромпроп-1-ен-1-илбензоат (**Соединение 17**) (198 г, 821 ммоль), затем THF (1 л) и индий (94,18 г, 821 ммоль) при 20°C. Раствор оставляли перемешиваться при 20°C в течение не более 12 часов. Раствор охлаждали до не более 5 °C. Добавляли раствор (S,E)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**Соединение 18**) (100 г, 408,5 ммоль) в THF (300 мл), так, чтобы поддерживалась температура не более 10 °C. После добавления раствор оставляли перемешиваться при 10°C в течение не более 1 ч. Раствор фильтровали и разбавляли МТВЕ (500 мл). Затем органические слои промывали водной лимонной кислотой (200 г на 1 л воды). Это действие повторяли однократно. Затем органические слои дважды промывали водой (500 мл), а затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ (500 мл). Органический слой концентрировали до 1-2 V, а затем разбавляли MeOH (10 V). Этот процесс повторяли до тех пор, пока не получали не менее 2% МТВЕ в MeOH. Как только содержание МТВЕ составляло не менее 2%, органическую фракцию доводили до 3V MeOH. К раствору добавляли DBU (81,7 ммоль, 0,20 экв.). Раствор нагревали до 50 °C и выдерживали не менее 2 ч при 50 °C. После завершения реакции, что определяли при помощи ВЭЖХ, добавляли TMSCl (2043 ммоль, 5,0 экв.) при 50°C. Раствор выдерживали при 50 °C в течение не менее 30 мин. После завершения реакции, что определяли при помощи ВЭЖХ, раствор концентрировали до 5V. При 50 °C добавляли iPrOAc (3V) в течение не менее 1 часа. Затем раствор охлаждали до не более 15 °C. Раствор выдерживали при не более 15 °C в течение не менее 2 часов. Суспензию фильтровали с получением гидрохлорида (1R,2S)-1-амино-1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-2-ола (**Соединение 20**) (100 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 600 МГц): δ 8.81 (broad s, 1H), 8.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.92, 5.4 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.17 (dt, J = 1.42, 17.3 Hz, 1H), 5.11 (dt, J = 1.42, 10.5 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.49 (m, 1H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 151 MHz): δ 155.4, 149.4, 143.6, 136.3, 124.0, 123.9, 117.3, 71.5, 58.0. HRMS: ESI положительный HRMS [M+H]⁺: C₉H₁₂N₂OCl, вычислено: 199,0633, получено : 199,0633.

[00180] Пример 16: Синтез (2R,6S,E)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгекс-4-еновой кислоты (Соединение 22)

[00181] Стадия 1

[00182] Гидрохлорид (1R,2S)-1-амино-1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-2-ола (5,5 г), толуол (55 мл), насыщенный водный раствор NaHCO_3 (55 мл) и Voc_2O (4,6 г) добавляли в круглодонную колбу с мешалкой. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором (30 мл) и слои разделяли.

[00183] Стадия 2

[00184] К органической смеси добавляли пропионовый ангидрид (3,5 г), а затем DMAP (250 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли MeOH (3 мл), чтобы нейтрализовать избыток ангидрида. Через 30 минут образец промывали соляным раствором для удаления DMAP, затем смесью NaHCO_3 :соляной раствор 1:1, затем снова соляным раствором. Толуол отгоняли в роторном испарителе (10 торр, 40°C), затем добавляли еще 50 мл толуола и повторяли перегонку для удаления трет-БуОН и воды путем азеотропной перегонки с получением чистого осадка.

[00185] Стадия 3

[00186] Осадок растворяли в THF (100 мл) и DMPU (68 мл) и добавляли 1M TBSCl в THF (35 мл, 2,1 экв.). Реакционную атмосферу делали инертной при помощи введения азота (N_2), затем реакционную смесь охлаждали до -78°C . Добавляли по каплям 1,5 M LiHMDS в THF (23 мл). Реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 30 мин, затем давали нагреться до -10°C в течение примерно 1 ч, пока баня медленно нагревалась. Реакцию останавливали добавлением твердого NH_4F (2,4 г), потом воды (20 мл). Затем непрерывно добавляли воду до тех пор, пока весь твердый NH_4F не растворился и не получился гомогенный раствор (всего 50 мл воды). Добавляли толуол (100 мл), затем еще воду (100 мл) и насыщенный соляной раствор (20 мл). Водную фазу собирали, и органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.) (50 мл). С помощью фосфорной кислоты доводили pH объединенных водных фракций до 5. Продукт экстрагировали смесью толуол:MTBE 1:1 (300 мл), затем промывали смесью вода:соляной раствор 2:1 (200 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного твердого осадка. Неочищенный твердый осадок растворяли в толуоле (40 мл) при 70°C , затем добавляли гексан (40 мл). Реакционную смесь охлаждали до 55°C и добавляли затравочные кристаллы продукта (50 мг). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50°C на 4 часа. Образцу давали остыть до комнатной температуры в течение часа и

перемешивали при комнатной температуре в течение еще одного часа. Кристаллы отфильтровывали и промывали смесью гексана с толуолом 1:1 (20 мл), затем гексаном (20 мл). ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.48 (br s, частично перекрывается, 1H), 7.47 (d, $J=1.92$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=1.92, 5.4$ Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.00 (d, $J=6.9$ Hz, 3H). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 176.7, 163.5, 154.8, 150.3, 143.3, 130.9, 129.0, 122.2, 120.8, 78.2, 57.4, 38.4, 35.5, 28.1, 16.3. HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$): Теор. Масса 355,1419, дельта (ppm) -0,43, RDP-экв. 6.5 Найдено: m/z 355,1418.

[00187] Пример 17: Соединение для синтеза трет-бутил-((5R,9S)-2¹-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-9-ил)карбамата (Соединение 26)

[00188] В сосуд объемом 40 мл, содержащий (2R,6S,E)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгекс-4-еновую кислоту (**Соединение 22**) (226,1 мг) добавляли катализатор Крэбтри (12,7 мг) и DCM (4,5 мл). Около 2,25 мл этого раствора подвергали примерно 10 циклам азота, а затем 10 циклам H_2 при перемешивании. Под давлением водорода 40 psi (фунтов на квадратный дюйм) смесь встряхивали при 500 об/мин в течение 2 дней. Полученную суспензию фильтровали и влажный осадок (2R,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексановой кислоты (**Соединение 23**) дополнительно промывали н-гептаном.

[00189] В пробирку объемом 4 мл добавляли димер аллилпалладия(II) хлорида (3,5 мг), X-Phos (10,2 мг) и 2-МеТНФ (2,8 мл). Через 30 мин получали раствор. В пробирку объемом 8 мл добавляли (2R,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексановую кислоту (**Соединение 23**) (67,2 мг), 1-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол (**Соединение 12**) (41,4 мг) и триметилацетат калия (114,8 мг). В этот флакон добавляли раствор Pd/Xphos (1,34 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C при перемешивании. В этот момент реакционная масса представляла собой белую суспензию. Через 17 ч оранжево-коричневую суспензию охлаждали до 20°C. С. Добавляли кикерную загрузку триметилацетата калия (54,9 мг) и реакционную массу снова нагревали до 80 °C в течение 23 ч. После охлаждения до 20 °C добавляли 0,1 мл раствора димера аллилпалладия (II) хлорида (3,5 мг), X-Phos (10,2 мг) и 2-МеТНФ (0,2 мл). После повторного нагревания до 80 °C в течение 18 ч реакцию считали завершенной и коричневую суспензию охлаждали до 20 °C. Органическую фазу промывали 20 мас.% K_3PO_4 и фазы разделяли. Органическую фазу снова экстрагировали 20 мас.% K_3PO_4 и фазы разделяли. К объединенной водной фазе добавляли 2-МеТНФ, darco и 20 мас.% водной лимонной кислоты до достижения pH =4.

Двухфазную реакционную массу фильтровали через фильтр и разделяли фазы. Верхний органический слой промывали водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Маслянистый остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂), с использованием градиента ацетона в гексане от 20 до 100% для выделения (2R,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-(1-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2-метилгексановой кислоты (**Соединение 24**). Согласно LC/MS, масса M+1 484,15.

[00190] Затем (2R,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-(1-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2-метилгексановую кислоту (**Соединение 24**) (43,7 мг) растворяли в 2-МеТНФ (0,43 мл). После дополнительных 0,43 мл 2-МеТНФ добавляли Pd/C (5,1 мг). Реакционную массу подвергали гидрированию при давлении H₂ 25 psi и встряхивали в течение 18 часов. Затем реакционную массу фильтровали и осадок промывали DCM. Затем фильтрат концентрировали досуха.

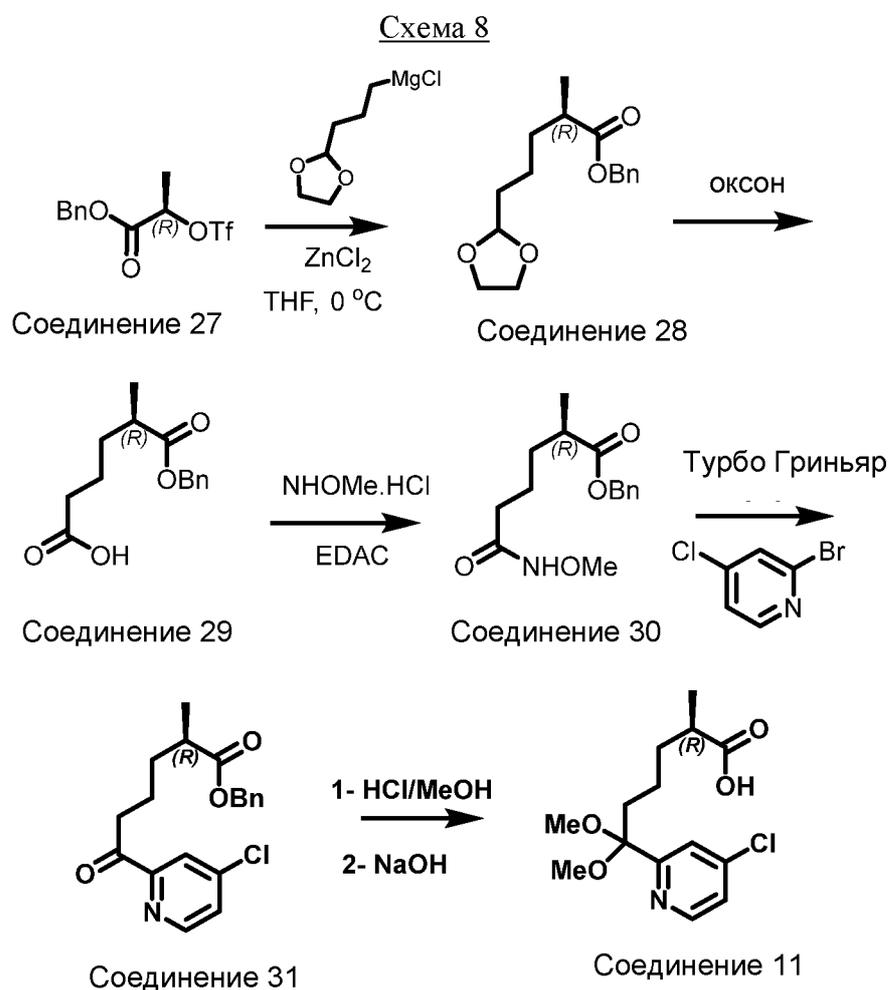
[00191] Затем полученную (2R,6S)-6-(4-(4-амино-1-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилгексановую кислоту (**Соединение 25**) подвергали макролактамизации следующим образом: (2R,6S)-6-(4-(4-амино-1-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилгексановую кислоту (100 мг) в THF (2,0 мл) в течение 2 часов добавляли с помощью поршневого насоса в раствор TCFH (0,158 г) и DIPEA (0,135 г) в THF (15 мл). Через 0,5 часа реакционную смесь концентрировали досуха и повторно растворяли в EtOAc (15 мл). Полученную смесь промывали 15% водным NH₄Cl. После разделения фаз органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (30-90% EtOAc/гептан) и после выпаривания растворителя получали 85 мг трет-бутил-((5R,9S)-2,1-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-9-ил)карбамата (**Соединение 26**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 9.32 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.96 (t, J=58 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.62 (br.s., 1H), 1.88 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 9H), 1.15 (d, J=18.2 Hz, 2H), 0.83 (d, J=7.0 Hz, 3H). MS(ESI) m/z: 436.3 [M+H]⁺.

[00192] **Пример 18: Синтез (5R,9S)-9-амино-2¹-(дифторметил)-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-она (Соединение С)**

[00193] В чистый реактор загружали MeOH (24,2 кг), трет-бутил-((5R,9S)-2¹-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-9-ил)карбамат (**Соединение 26**) (3 кг) и 6 н. IPA/HCl (6,2 л). Температуру повышали до 45-55°C по меньшей мере на 2 ч или до тех пор, пока реакция не считалась завершённой. Затем

реакционную массу концентрировали до 9 л при 55°C и давлении 450 мм рт.ст. Затем загружали MeOH (48,2 кг) и реакционную массу концентрировали до 9 л. Вышеописанное повторяли еще раз. Ионообменную смолу Dowex monosphere Monosphere 550A (OH) промывали 3 раза сухим метанолом (по 48 кг каждый раз) до тех пор, пока KF не стал <3,0 мас.%. Затем к метанольному раствору (5R,9S)-9-амино-2¹-(дифторметил)-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-она добавляли метанол (4 л) и сухую смолу Dowex и перемешивали до тех пор, пока pH не стал >8,5. Реакционную массу фильтровали через целит. Реактор и целит промывали метанолом (6,0 л и 50,70 кг) соответственно.

[00194] Объединенный поток концентрировали до 15 л. В этот момент добавляли ACN (47,3 кг) и реакционную массу концентрировали до 30 л. Операцию повторяли еще 3 раза. Как только KF раствора, где проводилась реакция, стал <0,5 мас.%, температуру снижали до 20°C. После выдерживания в течение 1 часа полученную суспензию фильтровали и влажный осадок промывали ACN (9 л). Влажный осадок сушили при 80°C в течение по меньшей мере 6 ч, пока соединение не считалось высохшим. (5R,9S)-9-амино-2¹-(дифторметил)-5-метил-2¹H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-он (**Соединение С**) был получен с выходом 76,3% или 1,57 кг.



Синтез (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексановой кислоты через молочную кислоту

[00195] Пример 19: Синтез бензил-(R)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 32)

[00196] В колбу добавляли THF (3,75 мл), ZnCl₂ (0,5 М в THF, 1 мл). Раствор охлаждали до 0°C. В течение 5 минут добавляли [3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропил]магнийхлорид (4,80 ммоль, 8,0 мл) и бензил-(2R)-2-(трифторметилсульфонилокси)пропаноат (3,20 ммоль, 1,00 г). Затем раствору давали возможность перемешиваться при 0°C в течение не менее 12 часов. Затем раствор разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl (5 V) и экстрагировали МТВЕ (10 V). Органические слои концентрировали до остатка и очищали с помощью iSCO [от 1% до 40% EtOAc в гексане] с получением бензил-(2R)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпентаноата (**Соединение 28**) (выход 39%, 0,351 г, 0,351 г) в виде масла. ¹H ЯМР: (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.42 - 7.32 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 4H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 3H), 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR: ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 136.2, 128.5, 128.1, 128.0, 104.3, 66.0, 64.8, 39.5, 33.7, 33.6, 21.7, 17.0. HRMS. ESI положительный HRMS [M+H]⁺ C₁₆H₂₃O₄. Рассчитано: 279,1591 [M+H]. Найдено: 279,1588 [M+H].

[00197] Пример 20: Синтез (R)-6-(бензилокси)-5-метил-6-оксогексановой кислоты (Соединение 29)

[00198] Бензил-(R)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпентаноат (**Соединение 28**) (10 г, 36 ммоль) растворяли в THF (100 мл) в круглодонной колбе. Добавляли воду (100 мл) и оксон (22,3 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Добавляли гептан (50 мл) и отделяли водную фазу. Органическую фазу промывали водой (50 мл), затем соляным раствором (50 мл). Органические вещества концентрировали до осадка с использованием роторного испарителя. Осадок подвергали хроматографии на диоксиде кремния с использованием 100% DCM - 20% ацетона в DCM. (R)-6-(бензилокси)-5-метил-6-оксогексановую кислоту (**Соединение 29**) получали в виде масла (8,8 г, выход 97%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 600 МГц): δ 7.31-7.39 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.19 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 151 MHz): δ 175.5, 174.3, 136.4, 128.5, 128.0, 127.8, 65.4, 38.6, 33.5, 32.7, 22.2, 16.8. HRMS данные: C₁₄H₁₉O₄[M+H]⁺ рассчитано: 251.1278 найдено: 251.1286.

m/z	Теор.масса	Дельта (ppm)	RDB экв.	Состав
-----	------------	--------------	----------	--------

251.1286	251.1278	3.12	5.5	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ [M+H] ⁺
273.1106	273.1097	3.18	5.5	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ Na [M+Na] ⁺

[00199] Пример 21: Синтез бензил-(R)-6-(метокси(метил)амино)-2-метил-6-оксогексаноата (Соединение 30)

[00200] (R)-6-(бензилокси)-5-метил-6-оксогексановую кислоту (1 г), гидрохлорид *N,O*-диметилгидроксиламина (470 мг), триэтиламин (1,7 мл), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (930 мг) и дихлорметан (10 мл) помещали в круглодонную колбу с мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Органическую фазу помещали в делительную воронку и промывали водой, затем 1 н. HCl (водн.), затем NaHCO₃ (водн.). Затем органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до осадка с использованием роторного испарителя. Осадок подвергали хроматографии со смесью 100% DCM -10% МТВЕ в DCM. Получали бензил-(R)-6-(метокси(метил)амино)-2-метил-6-оксогексаноат с выходом 57% (**Соединение 30**) (665 мг). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 600 МГц): δ 7.28-7.35 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (bs, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 151 MHz): δ 176.3, 173.8, 136.7, 129.0, 128.5, 128.2, 65.9, 61.4, 39.1, 33.2, 32.1, 31.3, 22.2, 17.2. Данные HRMS: C₁₆H₂₄O₄N [M+H]⁺ рассчитано: 294.1700, найдено: 294.1708

m/z	Теор.масса	Дельта (ppm)	RDB экв.	Состав
294,1708	294,1700	2,84	5.5	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ N[M+H] ⁺
316,1527	316,1519	2,41	5.5	C ₁₆ H ₂₃ O ₄ NNa[M+Na] ⁺

[00201] Пример 22: Синтез бензил-(R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексаноата (Соединение 31)

[00202] 2-бром-4-хлорпиридин (240 мг) и THF (3 мл) помещали в круглодонную колбу с мешалкой в инертной атмосфере азота. В колбу при комнатной температуре добавляли 1,3 М раствор турбо Гриньяра в THF (870 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до -78 °C и с помощью шприца добавляли бензил-(R)-6-(метокси(метил)амино)-2-метил-6-оксогексаноат (300 мг), растворенный в THF (1 мл). Через 10 минут колбу вынимали из охлаждающей бани и давали нагреться до комнатной температуры перед гашением NaHCO₃ (водн.) и разбавлением EtOAc. Органическую фазу помещали в делительную воронку и фазы разделяли. Затем органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до осадка с использованием роторного испарителя. Осадок подвергали

хроматографии со смесью EtOAc:гептан, 1:9. Получали бензил-(R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексаноат (**Соединение 31**) в виде прозрачного масла (170 мг, выход 48%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 600 МГц): δ 8.68 (широкий d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 3.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 151 МГц): δ 199.8, 175.4, 154.1, 150.7, 144.3, 136.3, 128.4, 127.9, 127.7, 127.4, 121.2, 65.3, 38.6, 36.9, 32.7, 20.9, 16.7.

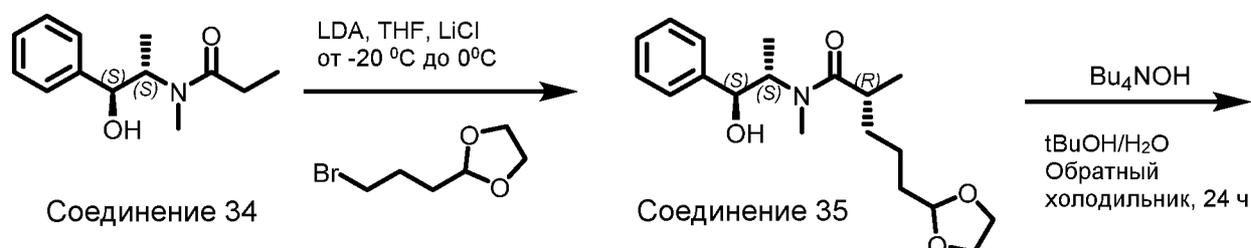
Данные HRMS:

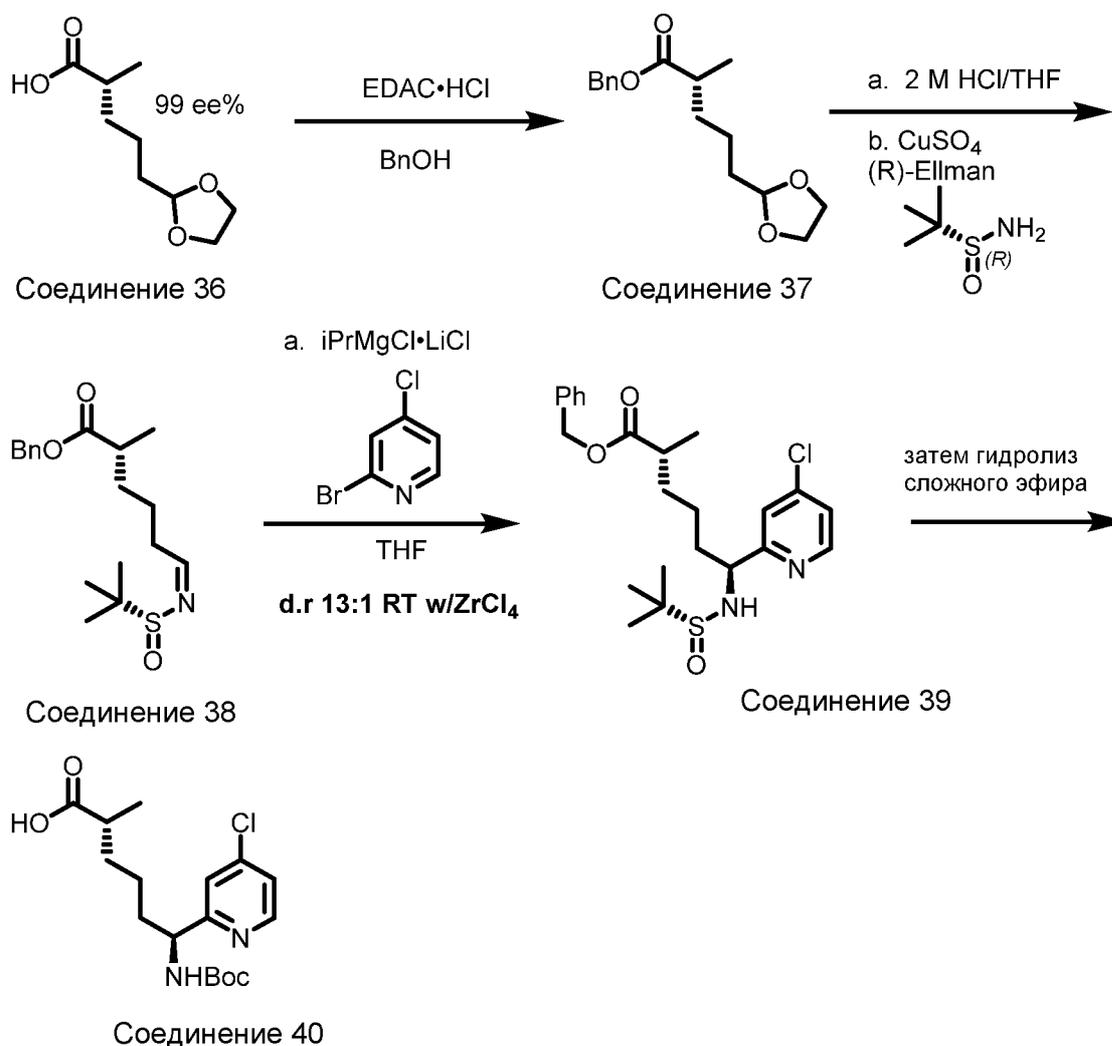
m/z	Теор.масса	Дельта (ppm)	RDB экв.	Состав
346.1212	346.1204	2.14	9.5	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ NCl [M+H] ⁺
368.1030	368.1024	1.54	9.5	C ₁₉ H ₂₀ O ₃ NCINa [M+Na] ⁺

[00203] Пример 23: Синтез (R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,6-диметокси-2-метилгексановой кислоты (Соединение 32)

[00204] Бензил-(R)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексаноат (30 мг) растворяли в MeOH (300 мкл). Добавляли TMSCl (20 мкл) и TMOF (100 мкл) и реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали до осадка с помощью роторного испарителя. К осадку добавляли 1 н. раствор NaOH (водн.) (1 мл) и MeOH (1 мл) и реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь помещали в делительную воронку и водную фазу промывали гексаном. Затем водную фазу подкисляли 1 н. HCl (водн.) до pH=3 и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до осадка с использованием роторного испарителя. Продукт был выделен с выходом 77% (22 мг). ЯМР соответствует аутентичному продукту, и избыток энантиомера, измеренный с помощью хиральной ВЭЖХ, составляет 94%.

Схема 9





Синтез (2R,6S)-6-(трет-бутоксикарбонил)амино-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексановой кислоты через псевдоэфедрин (Соединение 40)

[00205] Пример 24: Синтез (2R)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпентановой кислоты (Соединение 36)

[00206] В колбу добавляли хлорид лития (2,1 г, 51 ммоль). Колбу помещали в вакуум (~25 мм рт. ст.) и нагревали с помощью тепловой пушки (+100 °С, не менее 30 мин) для удаления любых следов воды. Колбу охлаждали до 20°С и добавляли THF (22 мл), а затем диизопропиламин (5,9 г, 58 ммоль). Раствор охлаждали до -20°С. Добавляли н-BuLi [2,5 М в гексане] (23 мл) в течение не менее 1 часа. Раствор N-[(1S, 2S)-2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил]-N-метилпропанамида (Соединение 34) (25 ммоль, 5,6 г) в THF (11 мл) добавляли по каплям так, чтобы поддерживать температуру не более -10 °С. Затем раствор охлаждали до -20°С и выдерживали не менее 1 часа. Затем его нагревали до 0°С и выдерживали не менее 3 часов. Затем раствор нагревали до 20°С и выдерживали не менее 45 мин. Затем раствор снова охлаждали до 0°С и по каплям добавляли 2-(3-бромпропил)-

1,3-диоксолан (50,61 ммоль, 10,39 г). Затем раствору давали нагреться до 20°C в течение не менее 10 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщенного водного NH₄Cl (5V), а затем воды (5V). Добавляли МТВЕ (10V), водную фазу отделяли и отбрасывали. Органические слои промывали соляным раствором (5V). Затем органические слои концентрировали до осадка. Осадок растворяли в t-BuOH (78 мл) и Bu₄NOH (40 мас.% в воде) (82 мл, 125 ммоль) и воде (233 ммоль). Двухфазную смесь кипятили с обратным холодильником в течение не менее 24 часов. Раствор охлаждали до 20°C. Добавляли МТВЕ (5V) и отделяли водную фазу. Отбрасывали органическую фазу. Водный слой подкисляли до pH=5,0 с использованием H₃PO₄. После достижения pH=5,0 водную фазу экстрагировали МТВЕ (5V, 3 раза). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением неочищенной (2R)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпентановой кислоты (**Соединение 36**) (выход 96%, 4,52 г) в виде масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CHCl₃-d) δ 4.87 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 4H), 2.58 - 2.41 (m, 1H), 1.81 - 1.64 (m, 4H), 1.56 - 1.40 (m, 4H), 1.19 - 1.19 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 182.3, 104.3, 64.8, 39.3, 33.7, 33.3, 21.6, 16.8. HRMS: ESI положительный HRMS [M-18+H]⁺ C₉H₁₅O₃ [M-18+H] Вычислено: 171,1016 . Найдено: 171.1014.

[00207] Пример 25: Синтез бензил-(2R)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 37)

[00208] В колбу добавляли (2R)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпентановую кислоту (106,3 ммоль, 20,00 г), дихлорметан (6631 ммоль, 563,2 г, 425,0 мл), бензиловый спирт (127,5 ммоль, 13,79 г, 13,20 мл), 4-диметиламинопиридин (10,63 ммоль, 1,298 г). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (117,9 ммоль, 22,61 г). Раствору давали возможность перемешиваться при 0°C в течение 2 ч, а затем нагревали до 20°C и выдерживали в течение ночи. Раствор промывали следующим образом: насыщ. водный NaHCO₃ (5 V), вода (5 V) и соляной раствор (5 V). Органические слои концентрировали и очищали с помощью ISCO [от 0% до 40% EtOAc] с получением бензил-(2R)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпентаноата (**Соединение 37**) (выход 90,0%, 4,10 г, 4,10 г) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.42 - 7.32 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 4H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 3H), 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3H). ¹³C ЯМР (126 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 136.2, 128.5, 128.1, 128.0, 104.3, 66.0, 64.8, 39.5, 33.7, 33.6, 21.7, 17.0. HRMS ESI положительный HRMS [M+H]⁺ C₁₆H₂₃O₄ рассчитано: 279.1591 [M+H], найдено: 279.1588 [M+H].

[00209] Пример 26: Синтез бензил-(R,E)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)имино)-2-метилгексаноата (Соединение 38)

[00210] ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.12 - 7.97 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 6H), 5.16 - 5.10 (m, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.19 (s, 12H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 169.0, 136.1, 128.6, 128.2, 66.1, 56.50, 39.3, 35.9, 33.2, 23.0, 22.3, 17.0. HRMS: ESI положительный HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]$ Рассчитано: 338.1784 $[\text{M}+\text{H}]$. Найдено: 338.1784 $[\text{M}+\text{H}]$

[00211] Пример 27: Синтез бензил-(2R,6S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексаноата (Соединение 39)

[00212] 2-бром-4-хлорпиридин (350 мг) и THF (2,5 мл) помещали в круглодонную колбу с мешалкой в инертной атмосфере азота. В колбу при комнатной температуре добавляли 1,3 М раствор турбо Гриньяра в THF (1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли бензил-(R,E)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)имино)-2-метилгексаноат (500 мг), растворенный в THF (2 мл), через шприц. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение часа, после чего ее гасили NaHCO_3 (водн.) и разбавляли EtOAc. Органическую фазу помещали в делительную воронку и фазы разделяли. Затем органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением концентрированного осадка. Осадок подвергали хроматографии со смесью 1:1 EtOAc:гексаны - 100% EtOAc и бензил-(2R,6S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексаноат (Соединение 39) получали в виде прозрачного масла (530 мг, выход 79%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 600 МГц): δ 8.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 5.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , 151 MHz): δ 175.5, 164.9, 150.1, 143.2, 136.3, 128.4, 127.9, 127.7, 122.3, 121.4, 65.3, 61.2, 55.3, 38.5, 36.1, 32.8, 23.0, 22.5, 16.7.

Данные HRMS:

m/z	Теор. масса	Дельта (ppm)	RDB экв.	Состав
451.1825	451.1817	1,93	8,5	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2\text{ClS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00213] Пример 28: Синтез (2R,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексановой кислоты (Соединение 40)

[00214] Стадия 1

[00215] Бензил-(2R,6S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексаноат (300 мг) растворяли в MeOH (4 мл) в круглодонной колбе и добавляли 2 н. NaOH (водн.) (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не расходовался весь исходный материал. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали гексаном для удаления бензилового спирта. Смесь подкисляли лимонной кислотой до pH=3, и экстрагировали продукт МТВЕ. Органические слои концентрировали досуха с использованием роторного испарителя.

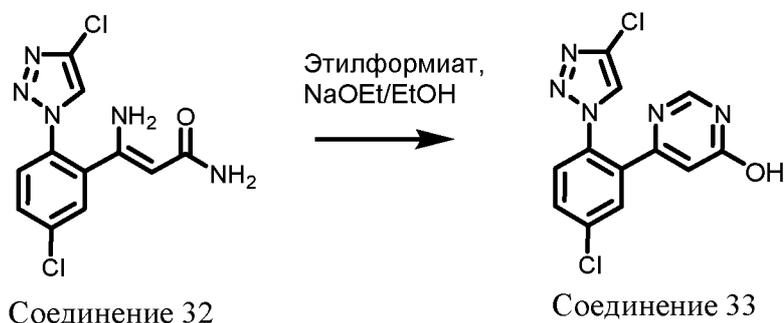
[00216] Стадия 2

[00217] Осадок растворяли в MeOH (2,5 мл) в круглодонной колбе и добавляли 3 экв. TMSCl (250 мкл). После израсходования исходного материала летучие вещества удаляли в вакууме.

[00218] Стадия 3

[00219] Осадок растворяли в THF (2,5 мл) и добавляли 1,5 экв. Vos_2O (220 мг) и 3 экв. триэтиламина (280 мкл). После израсходования промежуточного соединения реакционную смесь разбавляли 1 н. раствором NaOH (10 мл) и гексаном (10 мл) и отделяли органический слой от водного. Водную фазу подкисляли до pH=3 насыщенным водным раствором лимонной кислоты, и выпадал белый осадок. Белый осадок отфильтровывали и промывали водой (10 мл), затем сушили в токе воздуха в течение ночи. (2R,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексановую кислоту получали с выходом 86% (203 мг). (Характеристика соответствовала той, которая была получена ранее для (2R,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилгексановой кислоты.)

Схема 10



[00220] **Пример 29: Синтез 6-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиримидин-4-ола (Соединение 32)**

[00221] Во флаконе объемом 4 мл с красной крышкой для сброса давления взвешивали (Z)-3-амино-3-[5-хлор-2-(4-хлортриазол-1-ил)фенил]проп-2-енамид (Соединение 32) (50 мг, 0,15262 ммоль, 91 мас.%, 1,0 экв.). К содержимому флакона добавляли этилформиат (0,25 мл, 3,1 ммоль, 100% по массе, 20 экв.), а затем этоксид натрия (21% по массе) в этаноле

(0,15 мл, 0,40 ммоль, 21% по массе, 2,6 экв.). Реакционную смесь нагревали до 55 °С в течение 2 часов. После этого добавляли HCl (1 моль/л) в деионизированной воде (0,23 мл, 0,23 ммоль, 1 моль/л, 1,5), двухфазный 2-метилтетрагидрофуран (0,5 мл, 5 ммоль, 100 мас.%, 30), встряхивали, разделяли фазы. Органический слой промывали соляным раствором (0,5 мл) и разделяли фазы с последующей сушкой органического слоя над Na₂SO₄, концентрировали до прибл. 5 V, загружали 10 V гептана, фильтровали, сушили (выход 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.64 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 6.34 (d, J=1.0 Hz, 1H).

[00222] Пример 30: Данные XRPD для кристаллической формы сольвата Соединения (I) с ацетоном

[00223] Таблица 1: Список пиков (выше 5%) относительной интенсивности

Положение [°2θ.]
8.2321
10.0872
14.3163
16.1898
16.5524
17,5729
18.6786
19.1386
19.4389
19,5888
20.0236
21.2896
21.5821
22.0945
22.4947
23.5085
23,8930
24,9851
25.0767
25.4275
25,7772

Положение [$^{\circ}2\Theta$.]
26.4620
26,6794
27.1315
27.3484
28,9275
29.8608
30.2353
30.5195
30,7433
31.1200
31,5951
31,965,
32,7989
33.5411
34.0682
34.3433
34,6898
35.2079
35,6653
36.4135
36,7245
38.4035
38.9401
40.1133
43.2735
43.4015
43.7011
44,9886
46.1717
48.4294
49.2681

[00224] Методика: Анализ дифракции рентгеновских лучей (XRPD) проводили на дифрактометре PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. Прибор оснащен рентгеновской

трубкой C1 LFF. Соединение помещали в 16 мм держатель образца.

Исходные данные	XRD measurement (файл с расширением *.XRDML)
Ось сканирования	Гонио
Начальное положение [$^{\circ}2\Theta$]	3,0084
Конечное положение [$^{\circ}2\Theta$]	49,9794
Размер шага [$^{\circ}2\Theta$]	0,0170
Время шага сканирования [сек]	60,7266
Тип сканирования	Непрерывный
Способ PSD	Сканирование
Длина PSD [$^{\circ}2\Theta$]	2,12
Сдвиг [$^{\circ}2\Theta$]	0,0000
Тип щели расходимости	Автоматическая
Облучаемая длина [мм]	10,00
Длина образца [мм]	10,00
Температура измерения [$^{\circ}C$]	25,00
Материал анода	Cu
Параметры генератора	40 мА, 45 кВ
Радиус гониометра [мм]	240,00
Фокусное расстояние-щелевая расходимость [мм]	100,00
Монохроматор падающего пучка	Нет
Вращение	Да

[00225] Пример 31. Инфракрасные данные для кристаллической формы сольвата Соединения (I) с ацетоном.

[00226] Таблица 2: ИК-данные

Основные ИК-диапазоны (cm^{-1})		
1709 (m)	1676 (vs)	1532 (m)
1485 (m)	1457 (m)	1441 (m)
1432 (m)	1370 (m)	1291 (m)
1219 (m)	1189 (m)	1135 (m)
1119 (m)	1068 (m)	1039 (m)
994 (m)	942 (m)	883 (m)
827 (s)	801 (m)	696 (m)

(vs = очень сильный, s = сильный, m = средний)

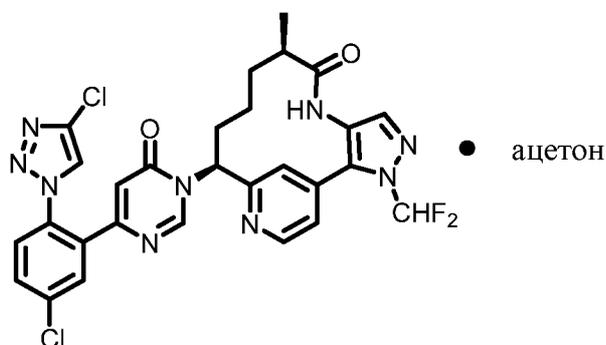
[00227] Методика. Использовался метод микро нарушенного полного внутреннего отражения (micro ATR), и образец анализировался с использованием подходящей приставки микро-ATR и следующих условий измерения:

Прибор:	FTIR-спектрометр Thermo Nexus 670
Число сканирований:	32
Разрешение:	1 см ⁻¹
Диапазон длин волн:	от 4000 до 400 см ⁻¹
Детектор:	DTGS с KBr окнами
Лучеделитель:	Ge/KBr
Приставка микро-ATR	Harrick Split Pea с кристаллом Si

[00228] Приведенные здесь Примеры и варианты осуществления изобретения предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления изобретения различные модификации или изменения должны быть включены в объем раскрытия и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

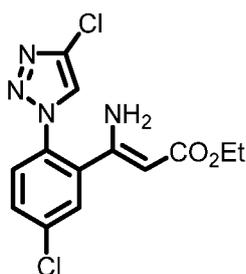
1. Способ получения кристаллической формы сольвата соединения, представленного следующей структурой:



Соединение (I)

включающий стадии:

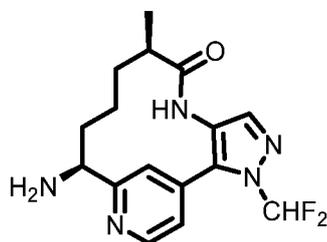
(а) взаимодействие Соединения А, имеющего структуру:



Соединение А

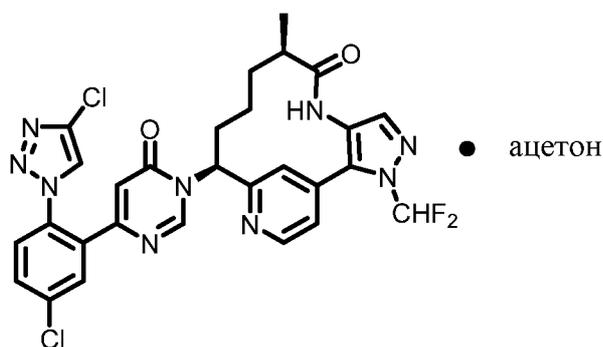
с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида в подходящем растворителе с получением смеси, содержащей метанол в качестве побочного продукта;

(b) добавление к смеси со стадии (а) Соединения С, имеющего структуру:



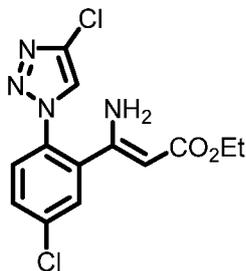
Соединение С

с получением кристаллической формы сольвата Соединения (I) :



Соединение (I).

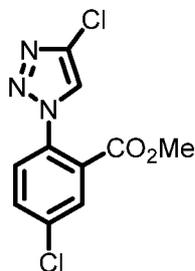
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что перед стадией (b) удаляют метанол.
3. Способ по п.2, отличающийся тем, что после удаления метанола из смеси на стадии (a) добавляют уксусную кислоту.
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что после добавления соединения С добавляют триэтиламин.
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что Соединение (I) кристаллизуют в смеси метанола и воды, и затем промывают водным раствором ацетона с получением кристаллической формы сольвата Соединения (I) с ацетоном.
6. Способ по п.1, отличающийся тем, что Соединение А, имеющее структуру:



Соединение А

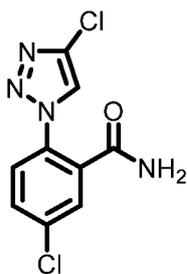
получают способом, включающим:

- (a) взаимодействие Соединения 1, имеющего структуру:



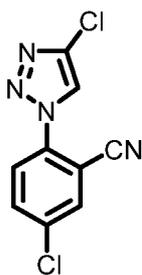
Соединение 1

с аммиаком (NH_3) в подходящем растворителе с получением Соединения 2, имеющего структуру:



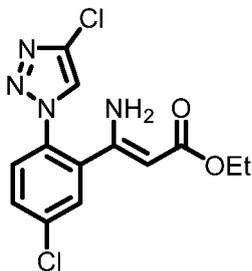
Соединение 2;

(b) взаимодействие Соединения 2 с дегидратирующим агентом с получением Соединения 3, имеющего структуру:



Соединение 3;

(c) взаимодействие Соединения 3 с этилмалонатом калия, основанием и кислотой Льюиса с получением Соединения А:

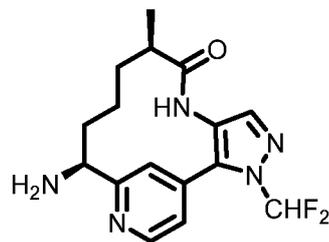


Соединение А.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве катализатора на стадии (а) добавляют хлорид кальция.
8. Способ по п.6, отличающийся тем, что дегидратирующий агент для стадии (b) выбирают из группы, состоящей из фосфороксихлорида (POCl_3), $(\text{COCl})_2$, PCl_5 , SOCl_2 , PCl_3 и хлорида диметилхлорформиминия ($\text{ClCH}=\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$).
9. Способ по п.6, отличающийся тем, что кислоту Льюиса для стадии (c) выбирают из группы, состоящей из хлорида цинка (ZnCl_2), трихлорида алюминия (AlCl_3), и трифторида бора (BF_3).
10. Способ по п.6, отличающийся тем, что основание для стадии (c) выбирают из группы, состоящей из триэтиламина, *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), 1,4-диазацикло[2.2.2]октана (DABCO), тетраметилэтилендиамина (TMEDA) и *N,N,N',N'',N'''*-

пентаметилдиэтилентриамина (PMDTA).

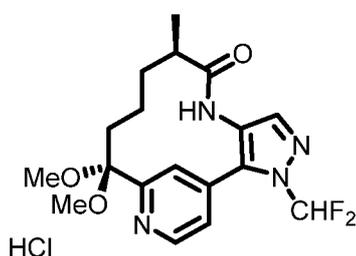
11. Способ по п.1, отличающийся тем, что Соединение С, имеющее структуру:



Соединение С

получают способом, включающим:

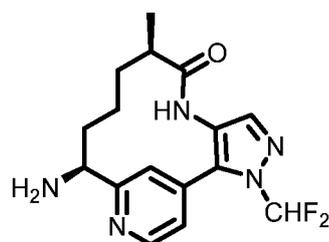
(а) растворение гидрохлорида Соединения 15, имеющего структуру:



Соединение 15

в подходящем растворителе,

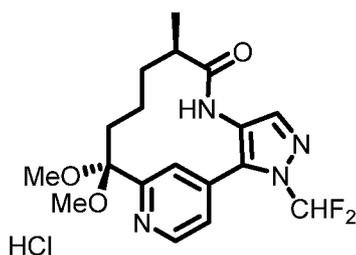
(b) затем добавление трансаминазы АТА-486 и катализатора фермента с получением Соединения С:



Соединение С.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что катализатор фермента представляет собой гидрат пиридоксаль-5'-фосфата (5-PLP).

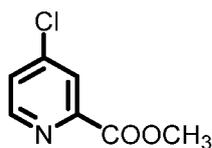
13. Способ по п.11, отличающийся тем, что гидрохлорид Соединения 15, имеющий структуру:



Соединение 15;

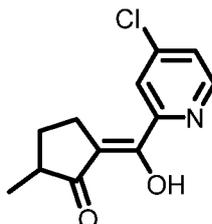
получают способом, включающим:

(a) взаимодействие Соединения 8, имеющего структуру:



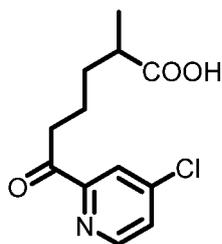
Соединение 8

с 2-метилциклопентанолом и сильным основанием с получением Соединения 9, имеющего структуру:



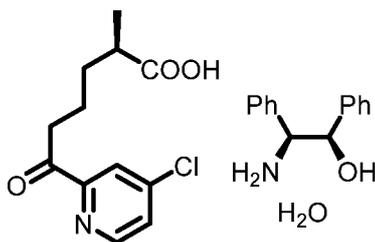
Соединение 9;

(b) взаимодействие Соединения 9 с водным раствором кислоты с получением Соединения 10, имеющего структуру:



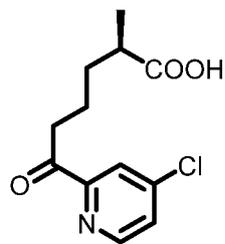
Соединение 10;

(c) взаимодействие Соединения 10 с (1R,2S)-эритро-2-амино-1,2-дифенилэтанолом с получением диастереомерной соли Соединения 10А:



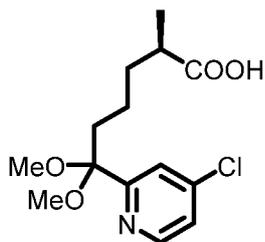
Соединение 10А;

(d) растворение диастереомерной соли Соединения 10А в водном растворе кислоты и подходящем органическом растворителе с получением Соединения 10А:



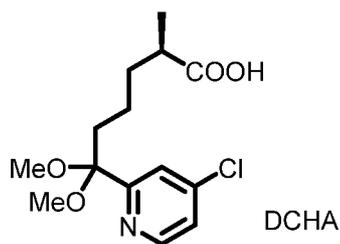
Соединение 10А;

(e) взаимодействие Соединения 10А с триметилсилилхлоридом, затем с триметилортоформиатом и затем с сильным основанием с получением Соединения 11:



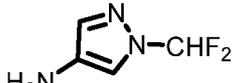
Соединение 11;

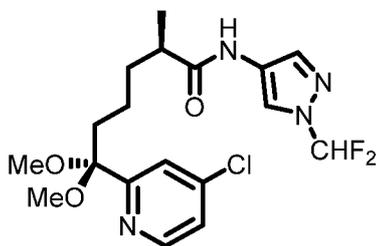
(f) смешивание Соединения 11 с дициклогексиламиноом (DCHA) с получением соли Соединения 11:



Соединение 11;

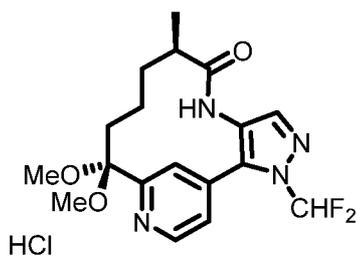
(g) взаимодействие дициклогексиламиновой соли Соединения 11 со сшивающим агентом и

гидрохлоридом  с получением Соединения 14, имеющего структуру:



Соединение 14;

(h) взаимодействие Соединения 14 с металлическим катализатором, а затем с соляной кислотой с получением гидрохлорида Соединения 15:

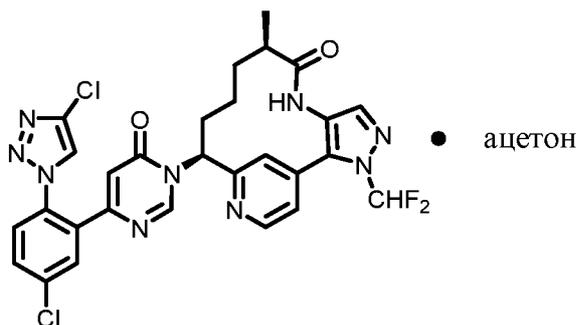


Соединение 15.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что сшивающий агент для стадии (g) выбирают из группы, состоящей из 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI), дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (TCDI).

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что металлический катализатор для стадии (h) выбирают из группы, состоящей из палладия и рутения.

16. Кристаллическая форма сольвата Соединения (I):

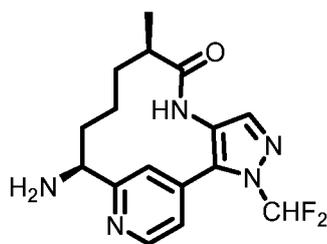


Соединение (I).

17. Кристаллическая форма по п.16, характеризующаяся порошковой рентгенограммой, содержащей один, два, три или четыре пика, выбранных из пиков, выраженных в градусах 2Θ , при $20,0 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$.

18. Кристаллическая форма Соединения (I) по п.16, которая характеризуется инфракрасным спектром с преобразованием Фурье, имеющим характеристические пики, выраженные в единицах обратного волнового числа (см^{-1}) при значениях примерно 1709, примерно 1676, примерно 1532, примерно 1485, примерно 1457, примерно 1441, примерно 1432, примерно 1370, примерно 1291, примерно 1219, примерно 1189, примерно 1135, примерно 1119, примерно 1068, примерно 1039, примерно 994, примерно 942, примерно 883, примерно 827, примерно 801 и примерно 696.

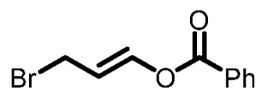
19. Способ получения соединения, представленного следующей структурой:



Соединение С

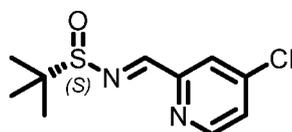
включающий:

(а) взаимодействие Соединения 17, имеющего структуру:



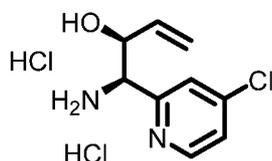
Соединение 17

с Соединением 18, имеющим структуру:



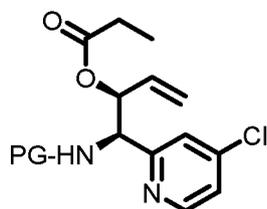
Соединение 18

(b) последующее добавление ненуклеофильного основания, затем добавление хлорида триметилсилана с получением бис-гидрохлоридной соли Соединения 20, имеющей структуру:



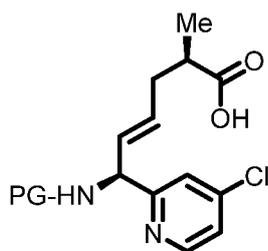
Соединение 20;

(с) взаимодействие Соединения 20 с агентом, присоединяющим защитную карбаматную группу (PG), с последующим добавлением пропионового ангидрида, и затем ненуклеофильного основания с получением Соединения 21, имеющего структуру:



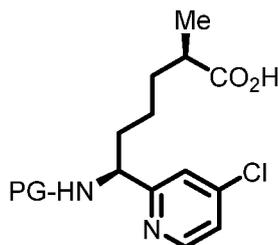
Соединение 21;

(d) взаимодействие Соединения 21 с ненуклеофильным основанием с получением Соединения 22, имеющего структуру:



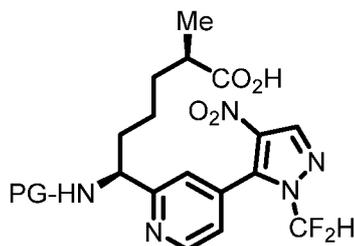
Соединение 22;

(e) взаимодействие Соединения 22 с металлическим катализатором гидрирования с получением Соединения 23, имеющего структуру:



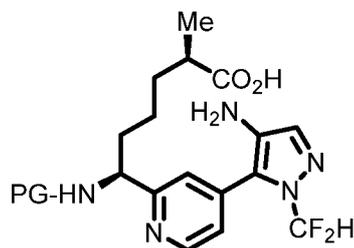
Соединение 23;

(f) взаимодействие Соединения 23 с 1-(дифторметил)-4-нитро-1Н-пиразолом (Соединение 12) и металлическим катализатором с получением Соединения 24, имеющего структуру:



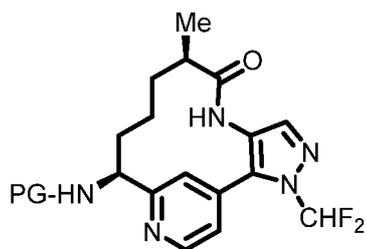
Соединение 24;

(g) взаимодействие Соединения 24 с металлическим катализатором гидрирования с получением Соединения 25, имеющего структуру:



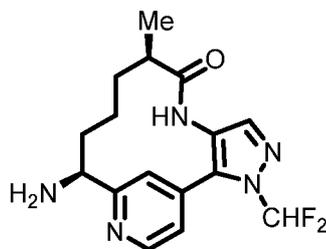
Соединение 25;

(h) взаимодействие Соединения 25 с сшивающим агентом с получением Соединения 26, имеющего структуру:



Соединение 26;

(i) взаимодействие Соединения 26 с кислотой с получением Соединения С:



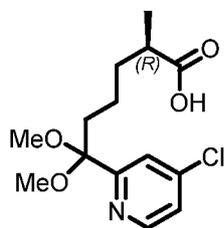
Соединение С.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что ненуклеофильное основание выбирают из группы, состоящей из 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), бис(триметилсилил)амида лития (LiHMDS), бис(триметилсилил)амида калия (KHMDs), 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN) и *N,N*-диизопропилэтиламина (основание Хунига).

21. Способ по п.19, отличающийся тем, что агент, присоединяющий карбаматную защитную группу (PG) для стадии (с), выбирают из группы, состоящей из ди-трет-бутилдикарбоната (Boc_2), карбоксибензилхлорида (Cbz-Cl) и метилкарбаматхлорида ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Cl}$).

22. Способ по п.19, отличающийся тем, что металлический катализатор гидрирования выбирают из рутения на углеродном носителе, катализатора Крэбтри и палладия на углеродном носителе.

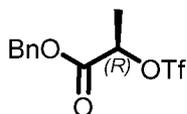
23. Способ получения Соединения 11, имеющего структуру:



Соединение 11

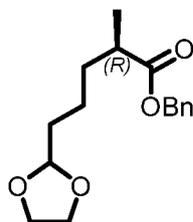
включающий стадии:

(а) взаимодействие Соединения 27, имеющего структуру:



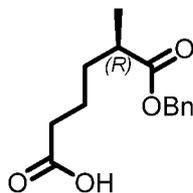
Соединение 27

с (3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропил)магнийхлоридом с получением Соединения 28, имеющего структуру:



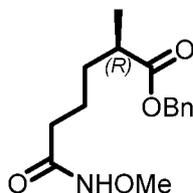
Соединение 28;

(b) взаимодействие Соединения 28 с окислителем с получением Соединения 29, имеющего структуру:



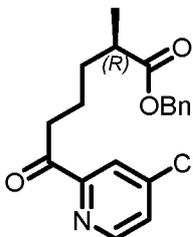
Соединение 29;

(c) взаимодействие Соединения 29 с N,O-диметилгидроксиламино и сшивающим агентом с получением Соединения 30, имеющего структуру:



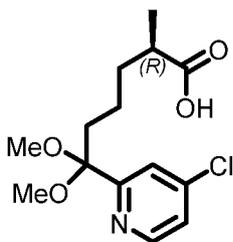
Соединение 30;

(d) взаимодействие Соединения 30 с 4-хлорпиридин-2-илмагнийбромидом с получением Соединения 31, имеющего структуру:



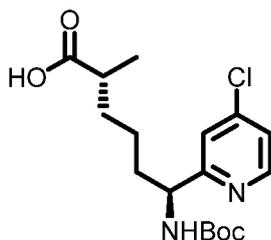
Соединение 31;

(e) последующее добавление сильной кислоты в спиртовом растворе с получением Соединения 32:



Соединение 11.

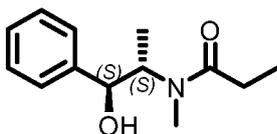
24. Способ получения Соединения 40, имеющего структуру:



Соединение 40;

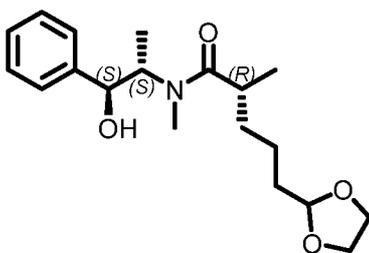
включающий стадии:

(a) взаимодействие Соединения 34, имеющего структуру:



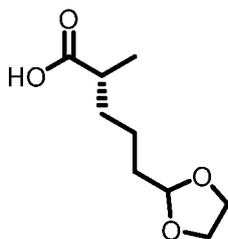
Соединение 34,

с 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксоланом с получением Соединения 35, имеющего структуру:



Соединение 35;

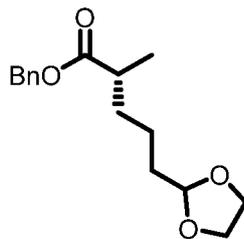
(b) взаимодействие Соединения 35 с сильным основанием в подходящем растворителе с получением Соединения 36, имеющего структуру:



Соединение 36;

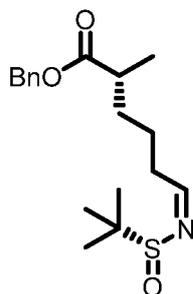
(c) взаимодействие Соединения 36 с бензиловым спиртом и сшивающим агентом с

получением Соединения 37, имеющего структуру:



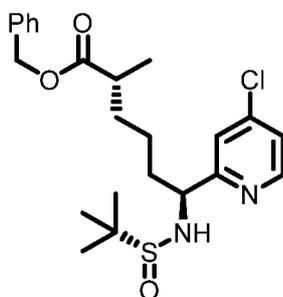
Соединение 37;

(d) взаимодействие сильной кислоты с Соединением 37 с последующим добавлением вспомогательного хирального реагента и металлического катализатора с получением Соединения 38, имеющего структуру:



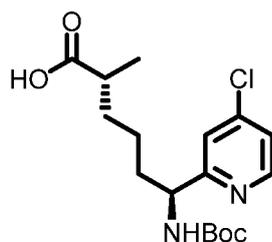
Соединение 38;

(e) последующее взаимодействие Соединения 38 с (4-хлорпиридин-2-ил)магниибромидом с получением Соединения 39, имеющего структуру:



Соединение 39;

(f) последующий гидролиз сложного эфира, и затем добавление защитной группы с получением Соединения 40:



Соединение 40.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что сшивающий агент для стадии (с) выбирают из

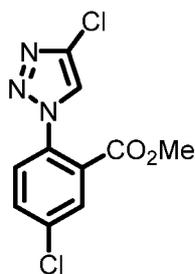
группы, состоящей из 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI), дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (TCDI).

26. Способ энантиомерного обогащения 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты, включающий фракционную кристаллизацию 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты в виде соли с нерацемическим 2-амино-1,2-дифенилэтанолом из раствора или суспензии смеси энантиомеров 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты в растворителе.

27. Способ по п. 26, который включает фракционную кристаллизацию 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты с 2-амино-1,2-дифенилэтанолом с получением диастереомерно обогащенной соли 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты с 2-амино-1,2-дифенилэтанолом и маточный раствор, содержащий нерацемическую 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановую кислоту, причем способ дополнительно включает рацемизацию 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты, содержащейся в маточном растворе, посредством следующих стадий:

- а) защита карбоксильной группы 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты путем превращения ее в соответствующую сложноэфирную группу, содержащую C₁-C₄-алкил;
- б) рацемизация защищенного карбоксильного производного 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты, полученного на стадии а), путем обработки сильным основанием, не обладающим нуклеофильностью или обладающим низкой нуклеофильностью, которое предпочтительно выбирают из амидов, солей щелочных металлов третичных алифатических спиртов и гидрида натрия;
- с) снятие защиты с рацемизированного соединения, полученного на стадии б), с получением 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-оксогексановой кислоты в форме рацемата.

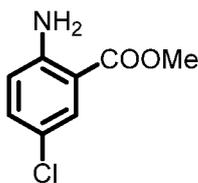
28. Способ получения Соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1;

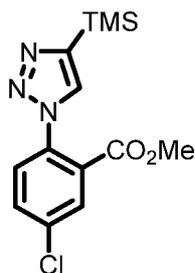
включающий стадии

(a) взаимодействие Соединения 4, имеющего структуру:



Соединение 4

- (i) с нитритом натрия и кислотой в подходящем растворителе с образованием первой смеси;
- (ii) затем добавление первой смеси к водному раствору, содержащему азид натрия и слабое основание, с образованием второй смеси;
- (iii) взаимодействие второй смеси с триметилсилилацетиленом и иодидом меди (I) (CuI) и лигандом с получением Соединения 7, имеющего структуру:



Соединение 7;

и

(b) Хлорирование Соединения 7 хлорирующим агентом с получением Соединения 1.

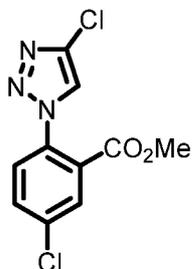
29. Способ по п.28, отличающийся тем, что кислоту для стадии (a)(i) выбирают из группы, состоящей из метансульфокислоты, HBF_4 , TsOH , H_2SO_4 и HCl ; и слабое основание для стадии (a)(ii) выбирают из группы, состоящей из бикарбоната натрия (NaHCO_3), карбоната калия, пиридина, 2,6-лутидина, метиламина, триэтиламина и DMF.

30. Способ по п.28, отличающийся тем, что лиганд для стадии (a) (iii) выбирают из группы, состоящей из тетраметилэтилендиамина (TMEDA), NEt_2 , DIPEA, TMEDTA, триэтиламина,

N,N-диизопропилэтиламина и N,N',N'',N'''-пентаметилдиэтилентриамин.

31. Способ по п.28, в котором хлорирующий агент для стадии (b) выбирают из группы, состоящей из 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина, NCS, NaClO и трихлоризоциануровой кислоты.

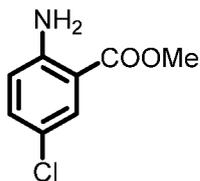
32. Способ получения Соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1

включающий стадии:

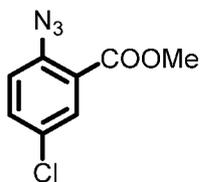
(a) взаимодействие Соединения 4, имеющего структуру:



Соединение 4

(i) с кислотой и нитритом натрия в подходящем растворителе;

(ii) взаимодействие с водной смесью азидата натрия и водного слабого основания с получением Соединения 6, имеющего структуру:

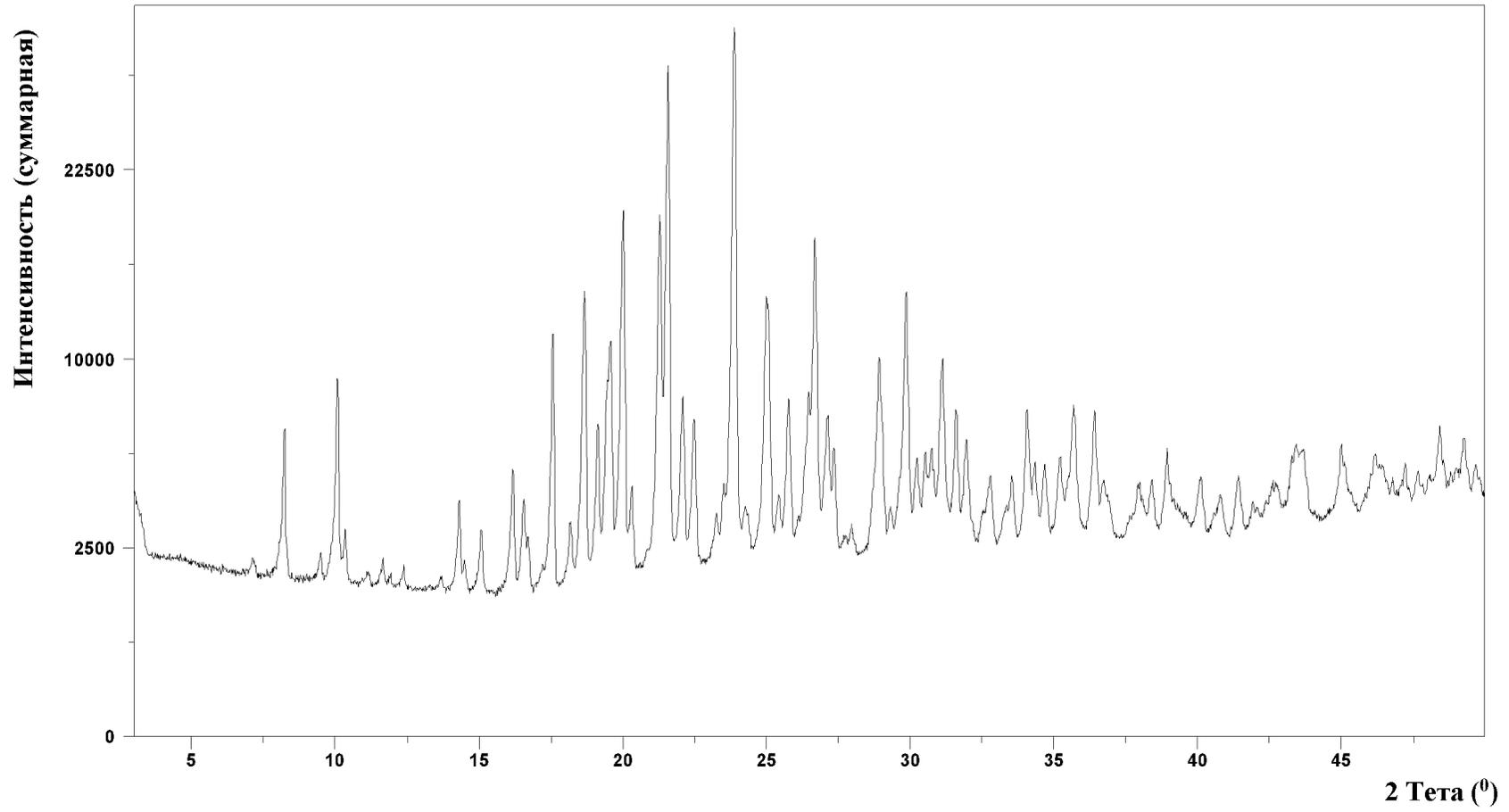


Соединение 6

(b) последующее взаимодействие Соединения 6 с хлорацетиленом в присутствии металлического катализатора и лиганда с получением Соединения 1.

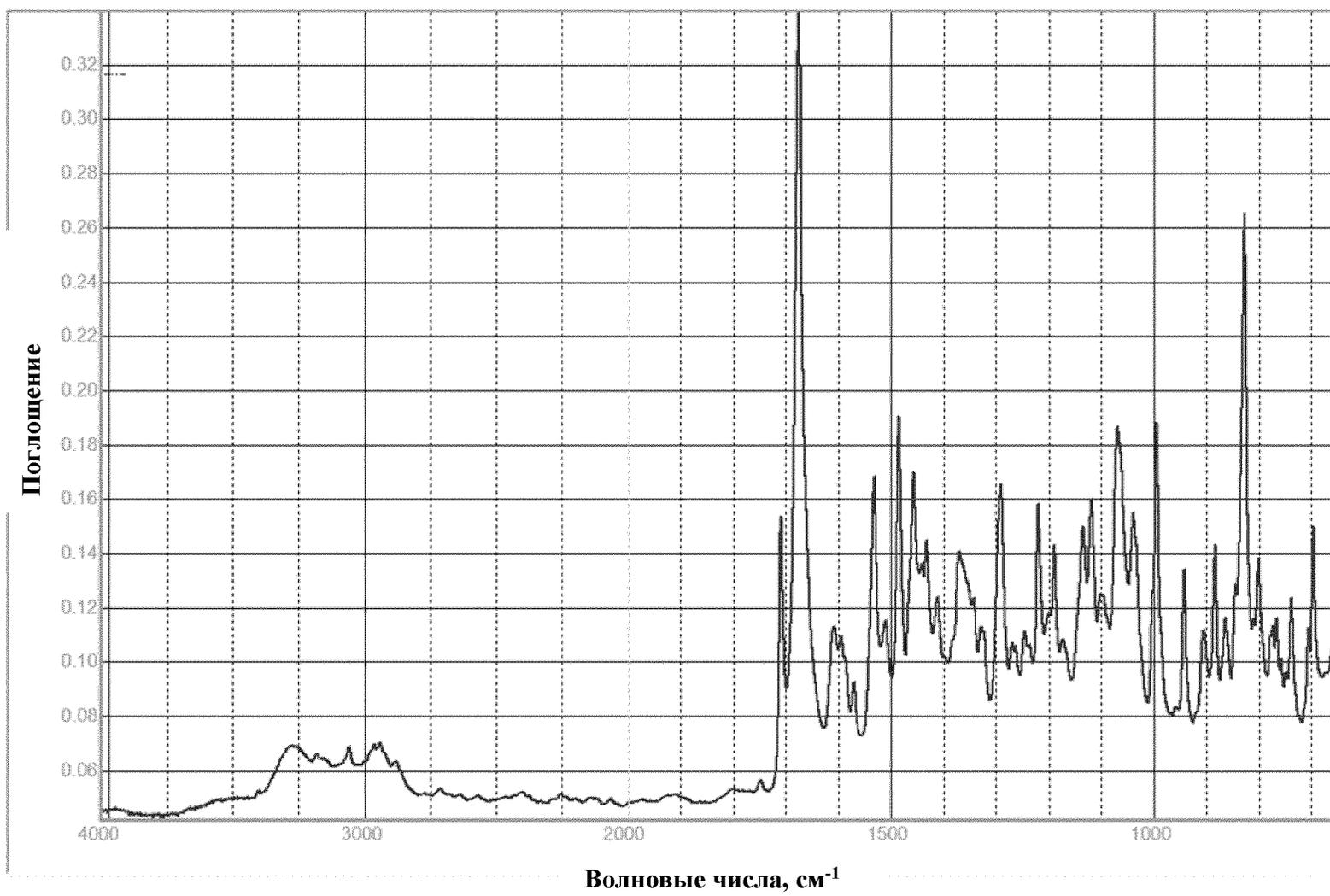
33. Способ по п.32, отличающийся тем, что кислоту для стадии (а)(i) выбирают из группы, состоящей из метансульфокислоты, HBF_4 , TsOH , H_2SO_4 и HCl ; и слабое основание для стадии (а)(ii) выбирают из группы, состоящей из бикарбоната натрия (NaHCO_3), карбоната калия, пиридина, 2,6-лутидина, метиламина, триэтиламина и DMF.

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что металлический катализатор для стадии (b) выбирают из группы, состоящей из йодида меди (йодида меди (I), CuBr , CuCl , Cu_2O , CuSO_4 , $\text{CuSO}_4 \cdot (5\text{H}_2\text{O})$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ и CuCl_2 , а лиганд выбирают из группы, состоящей из тетраметилэтилендиамина (TMEDA), NEt_2 , DIPEA, TMEDTA триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина и N,N,N',N'',N'''-пентаметилдиэтилентриамины.



1/2

Фиг. 1



Фиг. 2