

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392323 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.15

(51) Int. Cl. C07F 7/18 (2006.01)
C07H 15/207 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.17

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИНГИБИТОРА Е-СЕЛЕКТИНА

(31) 63/150,940

(32) 2021.02.18

(33) US

(86) PCT/US2022/016696

(87) WO 2022/178057 2022.08.25

(71) Заявитель:
ГЛИКОМИМЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гхош Индранат (US)

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

(57) Представлен способ синтеза промежуточного соединения, которое используют в синтезе ингибиторов Е-селектина. Также представлены полезные промежуточные соединения, полученные при осуществлении способа.

202392323

A1

A1

202392323

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ
ИНГИБИТОРА Е-СЕЛЕКТИНА**

[0001] Настоящая заявка заявляет приоритет, в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e), на основании предварительной заявки на патент США № 63/150940, поданной 18 февраля 2021 г., которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[0002] Представлен способ синтеза промежуточного соединения, которое используют в синтезе ингибиторов Е-селектина. Также представлены полезные промежуточные соединения, полученные при осуществлении способа. Данный класс соединений описан, например, в патентах США №№ 9796745 и 9867841, патентных заявках США №№ 15/025730, 15/531951, 16/081275, 16/323685 и 16/303852 и международной заявке РСТ № РСТ/US2018/067961.

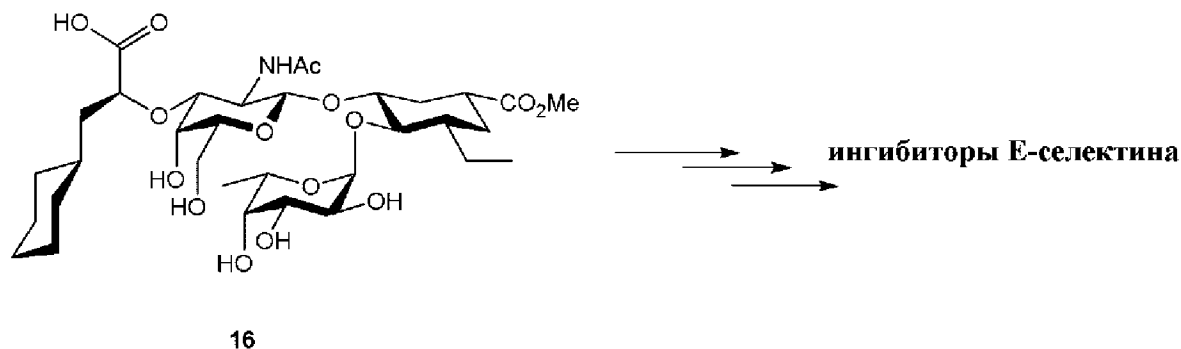
[0003] Селектины представляют собой группу структурно сходных рецепторов клеточной поверхности, важных для опосредования связывания лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Эти белки представляют собой мембранные белки 1 типа и состоят из amino-концевого лектинового домена, домена, подобного эпидермальному фактору роста (EGF), варьирующего числа повторов, связанных с рецептором комплемента, области, охватывающей гидрофобный домен, и цитоплазматического домена. Связывающие взаимодействия, по-видимому, опосредованы контактом лектинового домена селективов и различных углеводных лигандов.

[0004] Известны три селектина: Е-селектин, Р-селектин и L-селектин. Е-селектин находится на поверхности активированных эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю стенку капилляров. Е-селектин связывается с углеводом сиалил-Льюис^x (sLe^x), который представлен в виде гликопротеина или гликолипида на поверхности некоторых лейкоцитов (моноцитов и нейтрофилов) и помогает этим клеткам прикрепляться к стенкам капилляров в тех областях, где окружающие ткани инфицированы или повреждены; и Е-селектин также связывается с сиалил-Льюис^a (sLe^a), который экспрессируется на многих опухолевых клетках. Р-селектин экспрессируется на воспаленном эндотелии и тромбоцитах, а также распознает sLe^x и sLe^a, но также содержит второй сайт, взаимодействующий с сульфатированным тирозином. Экспрессия Е-селектина и Р-селектина обычно увеличивается, когда ткань, прилегающая к капилляру, инфицирована или повреждена. L-селектин экспрессируется на лейкоцитах. Селектин-опосредованная межклеточная адгезия является примером селектин-опосредованной функции.

[0005] Хотя селектин-опосредованная клеточная адгезия необходима для борьбы с инфекцией и разрушения чужеродного вещества, существуют ситуации, в которых такая клеточная адгезия нежелательна или чрезмерна, что приводит к повреждению ткани вместо ее восстановления. Например, многие патологии (такие как аутоиммунные и воспалительные заболевания, шоковые и реперфузионные повреждения) связаны с аномальной адгезией лейкоцитов. Такая аномальная клеточная адгезия может также играть

роль в отторжении трансплантата и имплантата. Кроме того, некоторые циркулирующие раковые клетки, по-видимому, используют воспалительный механизм для связывания с активированным эндотелием. В таких обстоятельствах может быть желательной модуляция селектин-опосредованной межклеточной адгезии.

[0006] В настоящей заявке представлен новый способ получения Соединения **16**, промежуточного соединения, которое является полезным в синтезе ингибиторов Е-селектина.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0007] Фиг. 1а, 1b и 1с иллюстрируют синтез Соединения **16**.

[0008] В некоторых вариантах осуществления представлен способ получения Соединения **16**, где указанный способ включает гидрирование Соединения **15**.



[0009] В некоторых вариантах осуществления гидрирование Соединения **15** включает использование H_2 и Pd/C. В некоторых вариантах осуществления гидрирование Соединения **15** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель выбирают из спиртов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель выбирают из сложных эфиров и простых эфиров. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой THF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах осуществления гидрирование Соединения **15** осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой 2-пропанол и THF. В некоторых вариантах осуществления гидрирование Соединения **15** осуществляют в присутствии по меньшей мере трех растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере три растворителя представляют собой 2-пропанол, THF и воду.

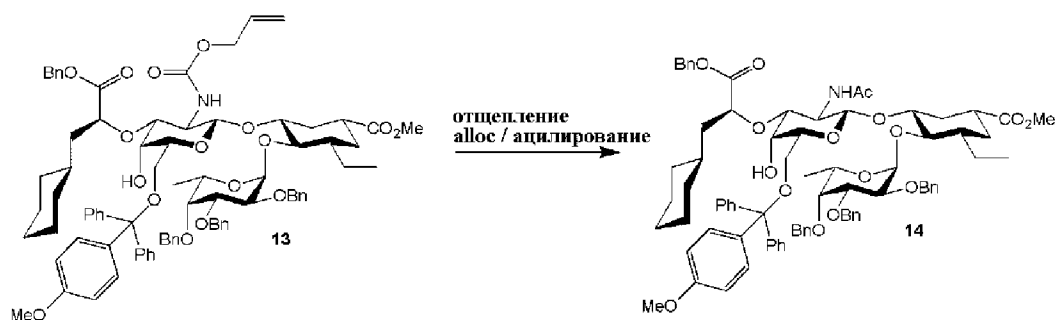
[0010] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения 16 включает отщепление MeO-тритильной группы от Соединения 14 с получением Соединения 15.



[0011] В некоторых вариантах осуществления отщепление MeO-тритильной группы от Соединения 14 включает использование по меньшей мере одной кислоты. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну кислоту выбирают из неорганических кислот. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну кислоту выбирают из органических кислот. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну кислоту выбирают из трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, муравьиной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и метансульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна кислота представляет собой трихлоруксусную кислоту.

[0012] В некоторых вариантах осуществления отщепление MeO-тритильной группы от Соединения 14 осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель выбирают из спиртов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления отщепление MeO-трита Соединения 14 осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой дихлорметан и метанол.

[0013] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения 16 включает отщепление allos-группы и ацилирование Соединения 13 с получением Соединения 14.

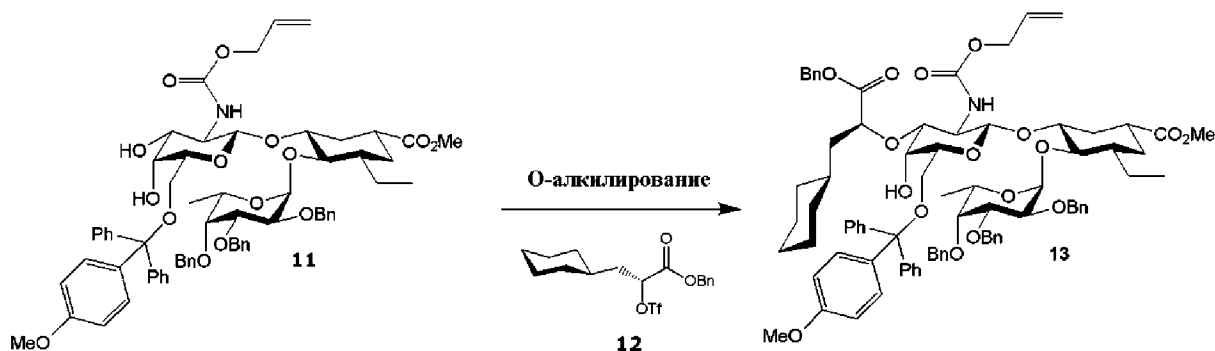


[0014] В некоторых вариантах осуществления отщепление alloc/ацилирование Соединения **13** включает использование по меньшей мере одного основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно основание представляет собой 4-метилморфолин. В некоторых вариантах осуществления отщепление alloc/ацилирование Соединения **13** включает использование по меньшей мере одной кислоты. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна кислота представляет собой уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления отщепление alloc/ацилирование Соединения **13** включает использование по меньшей мере одного ангидрида. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один ангидрид представляет собой уксусный ангидрид.

[0015] В некоторых вариантах осуществления отщепление alloc/ацилирование Соединения **13** включает использование по меньшей мере одного фосфина. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фосфин представляет собой трифенилфосфин. В некоторых вариантах осуществления отщепление alloc/ацилирование Соединения **13** включает использование по меньшей мере одного катализатора. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один катализатор представляет собой $\text{Pd}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4$.

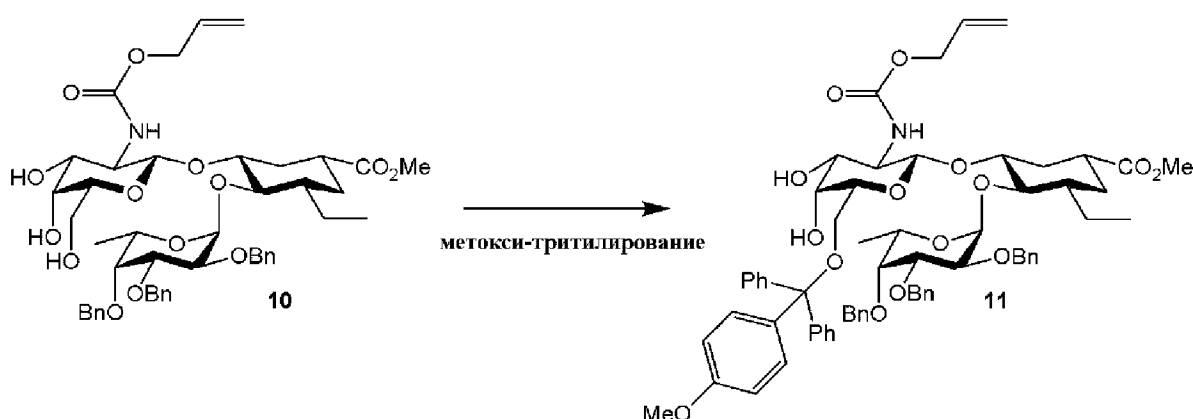
[0016] В некоторых вариантах осуществления отщепление alloc/ацилирование Соединения **13** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой толуол.

[0017] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает О-алкилирование Соединения **11** Соединением **12** с получением Соединения **13**.



[0018] В некоторых вариантах осуществления О-алкилирование Соединения **11** включает использование по меньшей мере одного соединения алкилолова. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение алкилолова представляет собой оксид дибутилолова (IV). В некоторых вариантах осуществления О-алкилирование Соединения **11** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления О-алкилирование Соединения **11** осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой толуол и ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления О-алкилирование Соединения **11** включает по меньшей мере один фторид. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фторид представляет собой фторид цезия.

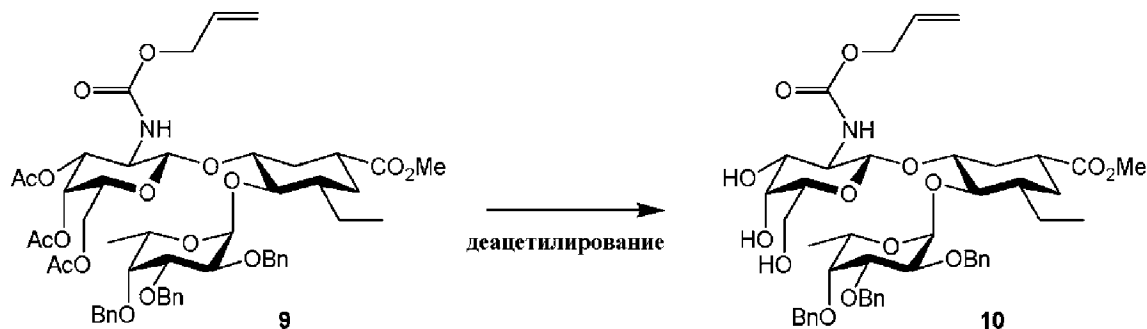
[0019] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает метокси-трителирование Соединения **10** с получением Соединения **11**.



[0020] В некоторых вариантах осуществления метокси-трителирование Соединения **10** включает использование 4-MeO-тритил-Cl. В некоторых вариантах осуществления метокси-трителирование Соединения **10** включает использование по меньшей мере одного основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно основание выбирают из DABCO, пиридина и 2,6-лутидина. В некоторых вариантах осуществления метокси-трителирование Соединения **10** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой Me-THF. В некоторых вариантах осуществления метокси-трителирование Соединения **10** осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой MeTHF и дихлорметан.

[0021] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16**

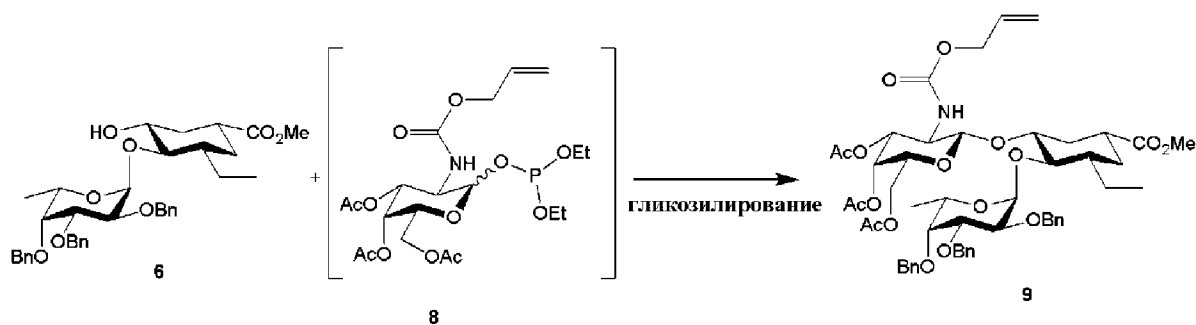
включает деацетилирование Соединения **9** с получением Соединения **10**.



[0022] В некоторых вариантах осуществления деацетилирование Соединения **9** включает использование по меньшей мере одного основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно основание выбирают из алкоксидов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно основание представляет собой NaOMe. В некоторых вариантах осуществления деацетилирование Соединения **9** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой метилацетат. В некоторых вариантах осуществления деацетилирование Соединения **9** осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой метанол и метилацетат.

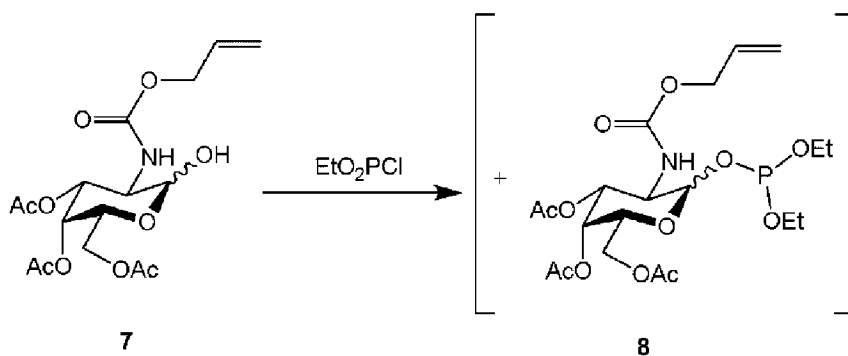
[0023] В некоторых вариантах осуществления Соединение **10** кристаллизуют в виде этанольного сольвата. В некоторых вариантах осуществления Соединение **10** кристаллизуют в виде этанольного сольвата в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления Соединение **10** кристаллизуют в виде этанольного сольвата в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой этанол и воду. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение **10** представляет собой этанольный сольват. В некоторых вариантах осуществления этанольный сольват кристаллического Соединения **10** характеризуется палочковидными кристаллами.

[0024] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает гликозилирование Соединения **6** Соединением **8** с получением Соединения **9**.



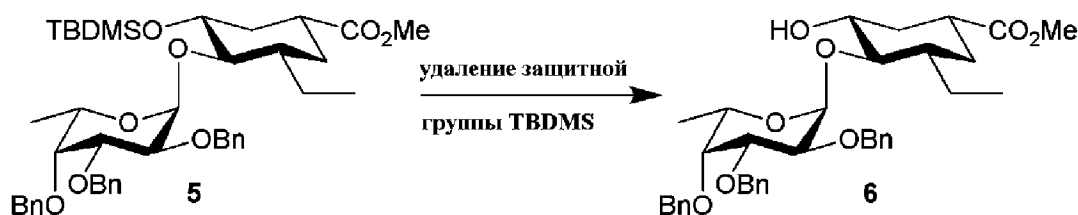
[0025] В некоторых вариантах осуществления гликозилирование Соединения **6** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления гликозилирование Соединения **6** осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой толуол и дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления гликозилирование Соединения **6** включает использование по меньшей мере одной кислоты. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна кислота представляет собой трифторметансульфоновую кислоту.

[0026] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **8** включает активацию Соединения **7**.



[0027] В некоторых вариантах осуществления активация Соединения **7** включает использование по меньшей мере одного фосфита. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фосфит выбирают из хлорфосфитов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фосфит представляет собой диэтилхлорфосфит. В некоторых вариантах осуществления активацию Соединения **7** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления активацию Соединения **7** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного органического основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно органическое основание представляет собой триэтиламин.

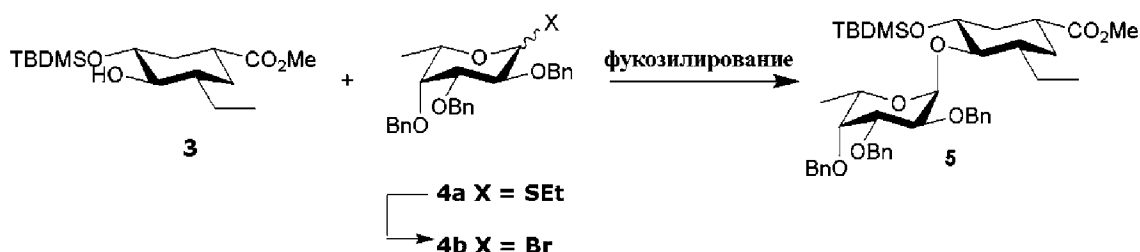
[0028] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения 16 включает удаление защитной группы TBDMS Соединения 5 с получением Соединения 6.



[0029] В некоторых вариантах осуществления удаление защитной группы TBDMS Соединения 5 включает использование по меньшей мере одного фторида. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фторид представляет собой TBAF. В некоторых вариантах осуществления удаление защитной группы TBDMS Соединения 5 осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой THF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой ACN. В некоторых вариантах осуществления удаление защитной группы TBDMS Соединения 5 осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой THF и ACN.

[0030] В некоторых вариантах осуществления Соединение 6 кристаллизуют. В некоторых вариантах осуществления Соединение 6 кристаллизуют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах осуществления Соединение 6 кристаллизуют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой воду и метанол.

[0031] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения 16 включает фукозилирование Соединения 3 Соединением 4b с получением Соединения 5.

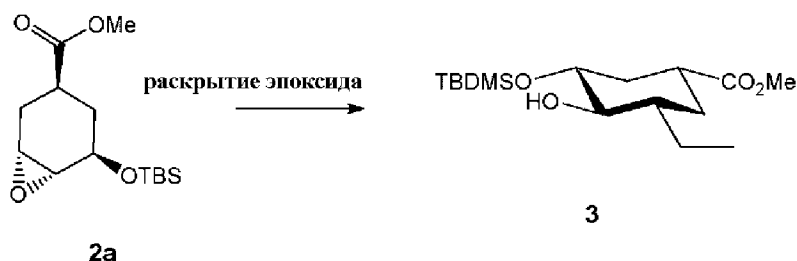


[0032] В некоторых вариантах осуществления фукозилирование Соединения 3 включает использование TBABr. В некоторых вариантах осуществления фукозилирование Соединения 3 включает использование по меньшей мере одного основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно основание представляет собой DIPEA. В

некоторых вариантах осуществления фукозилирование Соединения **3** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой MeTHF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления фукозилирование Соединения **3** осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой MeTHF и дихлорметан.

[0033] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **4b** включает взаимодействие Соединения **4a** с Br₂. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие Соединения **4a** с Br₂ осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой циклогексан.

[0034] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает раскрытие эпоксида Соединения **2a** с получением Соединения **3**.



[0035] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование по меньшей мере одного органического реагента Гриньяра. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один органический реагент Гриньяра выбирают из этилмагнийгалогенидов. В некоторых вариантах осуществления этилмагнийгалогенид представляет собой этилмагнийбромид. В некоторых вариантах осуществления этилмагнийгалогенид представляет собой этилмагнийхлорид. В некоторых вариантах осуществления используют 0,5 эквивалента или более (относительно Соединения **2a**) этилмагнийхлорида, например, 1 эквивалент или более, 2 эквивалента или более, 3 эквивалента или более, 5 эквивалентов или более, 7 эквивалентов или более, 9 эквивалентов или более, 11 эквивалентов или более, 13 эквивалентов или более и 15 эквивалентов или более, и диапазон может составлять от 0,5 эквивалента до 25 эквивалентов, от 3 эквивалентов до 20 эквивалентов, от 5 эквивалентов до 20 эквивалентов, от 5 эквивалентов до 15 эквивалентов или от 10 эквивалентов до 20 эквивалентов.

[0036] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование по меньшей мере одной кислоты Льюиса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну кислоту Льюиса выбирают из тригалогенидов бора и трифлата алюминия. В некоторых вариантах осуществления тригалогенид бора выбирают из трифторида бора, трихлорида бора и трибромид бора. В некоторых вариантах осуществления тригалогенид бора представляет собой трифторид бора. В некоторых вариантах осуществления тригалогенид бора представляет собой трихлорид бора. В

некоторых вариантах осуществления тригалогенид бора представляет собой трибромид бора. В некоторых вариантах осуществления трифторид бора представляет собой эфират трифторида бора. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой трифлат алюминия.

[0037] В некоторых вариантах осуществления используют 0,5 эквивалента или более (относительно Соединения **2a**) кислоты Льюиса (например, эфирата трифторида бора), например 1 эквивалент или более, 2 эквивалента или более, 3 эквивалента или более, 4 эквивалента или более, 5 эквивалентов или более, 10 эквивалентов или более, и диапазон может составлять от 0,5 эквивалента до 15 эквивалентов, от 1 эквивалента до 10 эквивалентов, от 1 эквивалента до 8 эквивалентов, от 1 эквивалента до 6 эквивалентов, от 1 эквивалента до 4 эквивалентов, от 1 эквивалента до 3 эквивалентов, от 2 эквивалентов до 8 эквивалентов, от 2 эквивалентов до 6 эквивалентов, от 2 эквивалентов до 4 эквивалентов, от 3 эквивалентов до 10 эквивалентов, от 3 эквивалентов до 8 эквивалентов или от 3 эквивалентов до 6 эквивалентов.

[0038] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование по меньшей мере одной соли меди(I). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну соль меди(I) выбирают из галогенидов меди(I), трифлатов меди(I), тиофеноксида меди(I), цианида меди(I) и 2-тиенил(циано)медь литиевой соли. В некоторых вариантах осуществления галогенид меди(I) представляет собой хлорид меди(I). В некоторых вариантах осуществления галогенид меди(I) представляет собой бромид меди(I). В некоторых вариантах осуществления галогенид меди(I) представляет собой йодид меди(I). В некоторых вариантах осуществления бромид меди(I) представляет собой комплекс бромид меди(I)-диметилсульфид. В некоторых вариантах осуществления трифлат меди(I) представляет собой комплекс трифлата меди(I) с бензолом. В некоторых вариантах осуществления трифлат меди(I) представляет собой комплекс трифлата меди(I) с толуолом. В некоторых вариантах осуществления цианид меди(I) представляет собой комплекс с ди(хлоридом лития).

[0039] В некоторых вариантах осуществления используют 0,01 эквивалента или более (относительно Соединения **2a**) соли меди(I) (например, комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид), например, 0,05 эквивалента или более, 0,1 эквивалента или более, 0,2 эквивалента или более, 0,3 эквивалента или более, 0,5 эквивалента или более, 0,7 эквивалента или более, 1 эквивалент или более, 1,5 эквивалента или более, 2 эквивалента или более, 3 эквивалента или более, 5 эквивалентов или более, 10 эквивалентов или более, и диапазон может составлять от 0,01 эквивалента до 15 эквивалентов, от 0,01 эквивалента до 10 эквивалентов, от 0,01 эквивалента до 7 эквивалентов, от 0,01 эквивалента до 5 эквивалентов, от 0,01 эквивалента до 3 эквивалентов, от 0,01 эквивалента до 2 эквивалентов, от 0,01 эквивалента до 1 эквивалента, от 0,01 эквивалента до 0,5 эквивалента, от 0,01 эквивалента до 0,1 эквивалента, от 0,1 эквивалента до 10 эквивалентов, от 0,1 эквивалента до 7 эквивалентов, от 0,1 эквивалента до 5 эквивалентов, от 0,1 эквивалента до 3 эквивалентов, от 0,1 эквивалента до 2 эквивалентов, от 0,1 эквивалента до 1 эквивалента, от

0,5 эквивалента до 7 эквивалентов, от 0,5 эквивалента до 5 эквивалентов, от 0,5 эквивалента до 3 эквивалентов, от 0,5 эквивалента до 2 эквивалентов, от 1 эквивалента до 10 эквивалентов, от 1 эквивалента до 7 эквивалентов, от 1 эквивалента до 5 эквивалентов или от 1 эквивалента до 3 эквивалентов.

[0040] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование по меньшей мере одной соли меди(I), по меньшей мере одного этилмагнийгалогенида и по меньшей мере одной кислоты Льюиса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой комплекс бромид меди(I)-диметилсульфид, по меньшей мере один этилмагнийгалогенид представляет собой этилмагнийхлорид и по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой эфират трифторида бора. В некоторых вариантах осуществления используют около 0,01 эквивалента (относительно Соединения **2a**) комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид, около 9 эквивалентов (относительно Соединения **2a**) этилмагнийбромида и около 3 эквивалентов (относительно Соединения **2a**) комплекса эфирата трифторида бора. В некоторых вариантах осуществления используют около 3 эквивалентов (относительно Соединения **2a**) комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид, около 9 эквивалентов (относительно Соединения **2a**) этилмагнийбромида и около 3 эквивалентов (относительно Соединения **2a**) комплекса эфирата трифторида бора. В некоторых вариантах осуществления используют около 5 эквивалентов (относительно Соединения **2a**) комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид, около 15 эквивалентов (относительно Соединения **2a**) этилмагнийбромида и около 5 эквивалентов (относительно Соединения **2a**) комплекса эфирата трифторида бора.

[0041] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид и этилмагнийхлорида, где молярное отношение комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид к этилмагнийхлориду составляет примерно 1 к 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид к этилмагнийхлориду составляет примерно 1 к 2. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид к этилмагнийхлориду составляет примерно 1 к 1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид к этилмагнийхлориду составляет примерно 1 к 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид к этилмагнийхлориду составляет примерно 1 к 4. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид к этилмагнийхлориду составляет примерно 1 к 5.

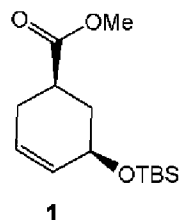
[0042] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой THF. В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере один растворитель представляет собой циклопентилметиловый эфир.

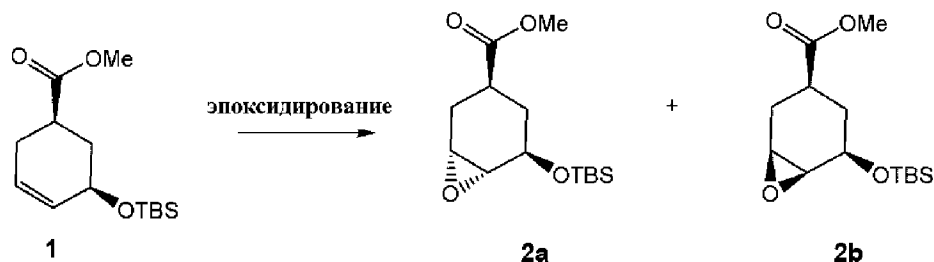
[0043] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** осуществляют при температуре в диапазоне от -100°C до 30°C , например от -100°C до 10°C , от -100°C до 0°C , от -100°C до -20°C , от -100°C до -40°C , от -100°C до -60°C , от -20°C до 30°C , от -20°C до 20°C , от -20°C до 10°C , от -20°C до 0°C , от -10°C до 25°C , от -10°C до 15°C , от -10°C до 5°C . В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** осуществляют при около -78°C .

[0044] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** осуществляют в присутствии Соединения **2b**. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение Соединения **2a:2b** перед раскрытием эпоксида составляет более чем 7:1, например более чем 7,5:1, более чем 8:1, более чем 9:1, более чем 10:1, более чем 11:1, более чем 15:1, более чем 25:1 или более чем 50:1.

[0045] В некоторых вариантах осуществления раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование Соединения **2a**, полученного путем окисления Соединения **1**, без хроматографии.



[0046] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает эпексидирование Соединения **1** с получением Соединения **2a**.



[0047] В некоторых вариантах осуществления эпексидирование Соединения **1** (WO2013/096926) включает использование пероксимоносульфата калия (например, оксона (Oxone)). В некоторых вариантах осуществления используют 0,5 эквивалента или более (относительно Соединения **1**) пероксимоносульфата калия, например, 1 эквивалент или более, 2 эквивалента или более, 3 эквивалента или более, 4 эквивалента или более, 5 эквивалентов или более, и диапазон может составлять от 0,5 эквивалента до 10 эквивалентов, от 1 эквивалента до 8 эквивалентов, от 1 эквивалента до 6 эквивалентов, от 1,5 эквивалентов до 5 эквивалентов или от 2 эквивалентов до 4 эквивалентов.

[0048] В некоторых вариантах осуществления эпексидирование Соединения **1** включает использование по меньшей мере одного основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно основание выбирают из карбонатов металлов. В

некоторых вариантах осуществления карбонат металла представляет собой NaHCO_3 . В некоторых вариантах осуществления используют 1 эквивалент или более (относительно Соединения **1**) NaHCO_3 , например, 2 эквивалента или более, 3 эквивалента или более, 4 эквивалента или более, 5 эквивалентов или более, 8 эквивалентов или более, 10 эквивалентов или более, и диапазон может составлять от 1 эквивалента до 20 эквивалентов, от 1 эквивалента до 10 эквивалентов, от 1 эквивалента до 7 эквивалентов, от 1 эквивалента до 5 эквивалентов, от 3 эквивалентов до 15 эквивалентов, от 3 эквивалентов до 9 эквивалентов, от 3 эквивалентов до 6 эквивалентов, от 4 эквивалентов до 12 эквивалентов, от 4 эквивалентов до 8 эквивалентов или от 4 эквивалентов до 6 эквивалентов.

[0049] В некоторых вариантах осуществления эпокси́дирование Соединения **1** включает использование пероксимоносульфата калия (например, оксона) и использование по меньшей мере одного основания. В некоторых вариантах осуществления эпокси́дирование Соединения **1** включает использование пероксимоносульфата калия (например, оксона) и NaHCO_3 . В некоторых вариантах осуществления используют около 2,5 эквивалентов (относительно Соединения **1**) пероксимоносульфата калия (например, оксона) и около 4,5 эквивалентов (относительно Соединения **1**) NaHCO_3 .

[0050] В некоторых вариантах осуществления эпокси́дирование Соединения **1** осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах осуществления эпокси́дирование Соединения **1** осуществляют в присутствии по меньшей мере двух растворителей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два растворителя представляют собой ацетон и воду.

[0051] В некоторых вариантах осуществления эпокси́дирование Соединения **1** осуществляют при температуре в диапазонах от -10°C до 50°C , например от -10°C до 40°C , от -10°C до 30°C , от -10°C до 20°C , от -10°C до 10°C , от -5°C до 45°C , от -5°C до 35°C , от -5°C до 25°C , от -5°C до 15°C , от -5°C до 10°C , от -5°C до 5°C . В некоторых вариантах осуществления эпокси́дирование Соединения **1** осуществляют при около 0°C .

[0052] В некоторых вариантах осуществления эпокси́дирование Соединения **1** приводит к образованию Соединения **2a** и **2b**. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения **2a:2b**, образованных в результате эпокси́дирования, составляет более чем 7:1, например более чем 7,5:1, более чем 8:1, более чем 9:1, более чем 10:1, более чем 11:1, более чем 15:1, более чем 25:1 или более чем 50:1.

[0053] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере одну из следующих стадий:

- (a) гидрирование Соединения **15**;
- (b) отщепление MeO -третила от Соединения **14**;
- (c) отщепление allos /ацилирование Соединения **13**;
- (d) O -алкилирование Соединения **11**;
- (e) метокси-третилирование Соединения **10**;

- (f) деацетилирование Соединения **9**;
- (g) гликозилирование Соединения **6**;
- (h) удаление защитной группы TBDMS Соединения **5**; и
- (i) фукозилирование Соединения **3**.
- (j) раскрытие эпоксида Соединения **2a**.
- (k) эпоксидирование Соединения **1**.

[0054] В некоторых вариантах осуществления описанная выше стадия d включает О-алкилирование Соединения **11** Соединением **12** с образованием Соединения **13**. В некоторых вариантах осуществления описанная выше стадия g включает гликозилирование Соединения **6** Соединением **8** с образованием Соединения **9**.

[0055] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере две стадии, выбранные из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере три стадии, выбранные из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере четыре стадии, выбранные из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере пять стадий, выбранных из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере шесть стадий, выбранных из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере семь стадий, выбранных из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере восемь стадий, выбранных из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере девять стадий, выбранных из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере десять стадий, выбранных из стадий (a)-(k), указанных выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает каждую из стадий (a)-(k), указанных выше.

[0056] В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере стадию (j), указанную выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере стадию (k), указанную выше. В некоторых вариантах осуществления способ получения Соединения **16** включает по меньшей мере стадии (j) и (k), указанные выше.

[0057] Соединение **16** можно получить в соответствии с общей схемой реакции, показанной на Фиг. 1a, 1b и 1c. Должно быть понятно, что специалист в данной области может получить эти Соединения аналогичными способами или комбинируя другие способы, известные специалистам в данной области. Как правило, исходные компоненты можно получить из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA и т.д., и/или синтезировать в

соответствии с источниками, известными специалистам в данной области. (см., например, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), и/или получить как описано в настоящей заявке.

[0058] Реагенты, аналогичные описанным в настоящей заявке, можно идентифицировать при помощи индексов известных химических веществ, разработанных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также в базах данных он-лайн (Американское химическое общество, Вашингтон, округ Колумбия, можно связаться для получения более подробной информации). Химические вещества, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, могут быть получены на специализированных предприятиях химического синтеза, где многие поставщики стандартных химических веществ (*например*, перечисленные выше), предоставляют услуги синтеза на заказ. Ссылкой для получения и выбора фармацевтических солей по настоящему изобретению является P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts," Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

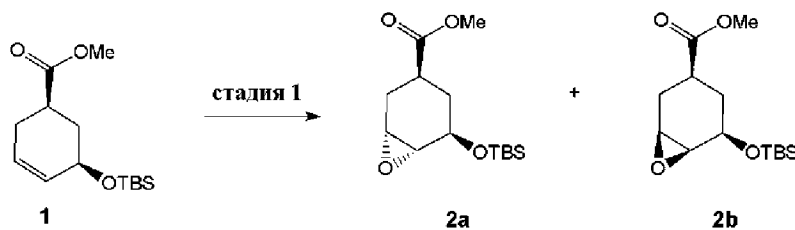
[0059] Способы, известные специалистам в данной области, могут быть идентифицированы с использованием различных справочников, статей и баз данных. Подходящие справочники и документы, подробно описывающие синтез реагентов, используемых при получении соединений по настоящему изобретению, или содержащие ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry," John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure," 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и документы, которые подробно описывают синтез реагентов, полезных при получении соединений по настоящему изобретению, или содержат ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T.W.G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting

Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

ПРИМЕР

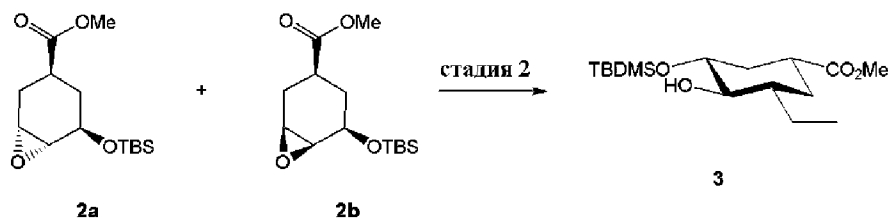
Синтез Соединения 16

Стадия 1



[0060] **Соединение 2a/2b:** Олефин **1** (описанный в Magnani et al WO 2013/096926, 8,1 г, 0,03 моль) растворяли в ацетоне (90 мл) при комнатной температуре. Добавляли твердый NaHCO_3 (12,0 г, 0,14 моль). Смесь охлаждали до 0°C . Добавляли по каплям (1 мл/мин) оксон (24 г, 0,08 ммоль), растворенный в 150 мл воды. Реакционную смесь энергично перемешивали при 0°C до тех пор, пока анализ ТСХ не показал, что олефин **1** израсходован. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и 3 раза экстрагировали при помощи МТВЕ. Объединенные органические фазы экстрагировали 2 раза водой. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением смеси эпоксидов **2a/2b** (8,0 г, выход 93%). Анализ ЖХМС показал около 11% нецелевого эпоксиды **2b**. ЖХ-МС $m/z=287,2$ ($M+1$).

Стадия 2



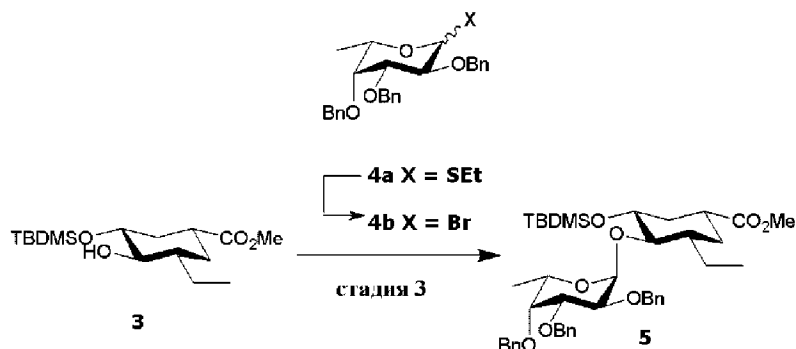
[0061] **Соединение 3:** К перемешиваемой суспензии $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ (10,8 г, 0,052 моль, 5,0 экв.) в безводном THF (240 мл) при охлаждении до -78°C добавляли по каплям (в течение 20 минут) EtMgCl (Acros Organics 2,7 М в THF, 58,2 мл, 0,157 моль 15,0 экв.) Смесь перемешивали в течение 90 мин при -78°C с образованием купрата. Добавляли эпоксид **2a** (3,0 г, 0,01 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в безводном THF (30 мл), с последующим добавлением по каплям $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (6,46 мл, 0,052 моль, 5,0 экв.), при этом смесь поддерживали при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили при -78°C добавлением по каплям смеси метанола (30 мл) и триэтиламина (12 мл) и давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл) и NH_4OH (30 мл) и энергично перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и органический слой экстрагировали при помощи МТВЕ (2×), промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4),

фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта **3** (3,03 г, выход 92%). Спирт **3** использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС $m/z=317,2$ ($M+1$).

[0062] **Соединение 3 (с использованием каталитического CuBr.DMS):** К перемешиваемой суспензии CuBr.DMS (576 мг, 2,8 ммоль, 0,1 экв.) в безводном THF (200 мл) при охлаждении до -78°C добавляли по каплям (в течение 20-30 минут) EtMgCl (Acros Organics, 2,7 М в THF, 93 мл, 252 ммоль 9,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 60 мин при -78°C с образованием купрата. Добавляли неочищенные эпоксиды **2a/2b** (8,0 г, 28 ммоль, 1,0 экв.), растворенные в безводном THF (60 мл), с последующим добавлением по каплям $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (10,4 мл, 84 ммоль, 3,0 экв.) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. Реакцию гасили при -78°C добавлением по каплям смеси метанола (80,0 мл) и триэтиламина (35 мл), затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (300 мл) и NH_4OH (80 мл) и энергично перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и органический слой экстрагировали при помощи MTBE ($2\times$), промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения **3** (7,9 г, выход 89%).

[0063] **Соединение 3 (с использованием циклопентилметилового эфира в качестве растворителя):** К перемешиваемой суспензии CuBr.DMS (216 мг, 1,05 ммоль, 3,0 экв.) в безводном CPME (циклопентилметиловый эфир 5 мл) при охлаждении до -78°C добавляли по каплям (в течение 5 минут) EtMgCl (2,7 М в THF, 1,17 мл, 3,15 ммоль 9,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 60 мин при -78°C с получением купрата. Добавляли эпоксид **2a** (100 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в безводном CPME (1,0 мл), с последующим добавлением по каплям $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,13 мл, 1,05 ммоль, 3,0 экв.) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакцию гасили при -78°C добавлением по каплям смеси метанола (1,0 мл) и триэтиламина (0,4 мл) и давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (7 мл) и NH_4OH (1 мл) и энергично перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и органический слой экстрагировали при помощи MTBE ($2\times$), промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением Соединения **3** (106 мг, 96%, чистота: 100%).

Стадия 3

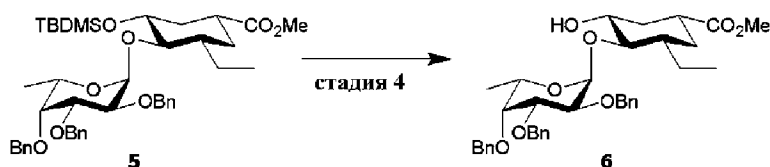


[0064] **Соединение 5:** 5,7 г Соединения **4a** (1,20 экв.) растворяли в безводном циклогексане (50 мл) и концентрировали. Добавляли безводный циклогексан (50 мл) и снова упаривали и остаток сушили под вакуумом в течение 30 мин. К охлажденному (0°C) раствору высушенного тиогликозида в безводном CH_2Cl_2 (13 мл) добавляли раствор брома (0,59 мл, 0,01 моль, 1,15 экв.) в безводном CH_2Cl_2 (1,5 мл) в течение 10 мин и смесь перемешивали в течение 60 мин при 0°C, затем добавляли циклогексен (2,9 мл, 0,03 моль, 3,0 экв.) в течение 5 минут. Смесь перемешивали еще в течение 30 мин при 0°C с получением донорного раствора.

[0065] Спирт **3** (3,03 г, 0,01 моль, 1,0 экв.) и ТВАВr (3,09 г, 0,01 моль, 1,0 экв.) растворяли в безводном циклогексане (20 мл), затем концентрировали. Добавляли безводный циклогексан (20 мл) и снова упаривали и смесь сушили под вакуумом в течение 1 часа. К свежеективированным молекулярным ситам (измельченные в порошок, 4A, 9,0 г) добавляли 3,0 мл безводного CH_2Cl_2 , а затем высушенную смесь спирта **3** и ТВАВr в виде раствора в безводном CH_2Cl_2 (9 мл) и N, N-диизопропилэтиламин (5,0 мл, 0,03 моль, 3,0 экв.). Суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов с получением акцепторного раствора.

[0066] Акцепторный раствор добавляли к донорному раствору при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем смесь фильтровали через целит для удаления молекулярных сит. Фильтрат последовательно промывали водой, 15% водным раствором лимонной кислоты, 10% водным раствором NaHCO_3 и, наконец, снова водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного соединения **5** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4

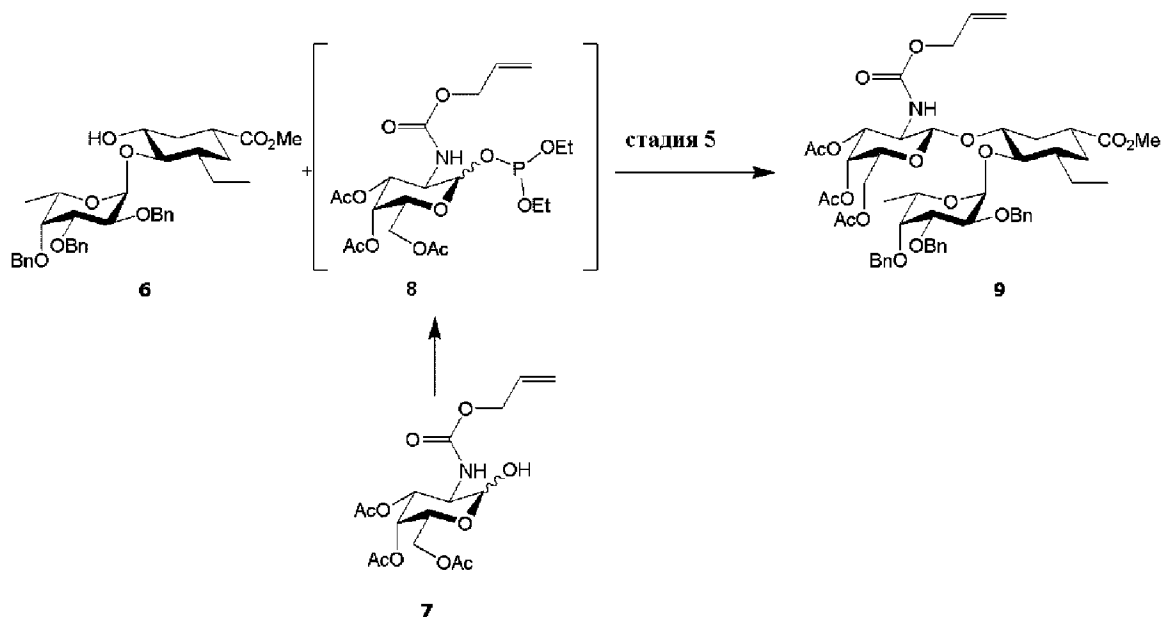


[0067] **Соединение 6:** К неочищенному соединению **5** добавляли раствор ТВАF (1,0 М в THF, 30 мл, 0,03 моль, 3,0 экв.) и смесь нагревали при 55°C в течение 18 ч, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл), переносили в делительную воронку и промывали водой (50 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток кристаллизовали из метанола и воды с получением продукта **6** в виде не совсем белого твердого вещества. Поскольку перекристаллизация была неполной, маточный раствор подвергали флэш-хроматографии для выделения оставшегося продукта **6** (всего 4,4 г, выход 71%).

[0068] ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,47-7,24 (м, 15H), 5,05-4,97 (м, 2H), 4,89-4,61 (м, 6H), 4,19-4,09 (м, 2H), 3,98 (дд, $J=10,2, 2,7$ Гц, 1H), 3,75-3,66 (м, 4H), 3,51 (с, 1H), 3,00 (дд, $J=10,3, 8,4$ Гц, 1H), 2,37 (тт, $J=12,6, 3,3$ Гц, 1H), 2,25 (ддт, $J=13,0, 5,3, 3,0$ Гц, 1H),

2,06 (дп, $J=14,3$, 3,5 Гц, 2H), 1,47 (дт, $J=24,1$, 12,2 Гц, 2H), 1,23-1,14 (м, 4H), 0,81 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=619,2$ ($M+1$), 641,2 ($M+Na$).

Стадия 5



[0069] **Соединение 8:** К Соединению 7 (1,50 экв. скоррект., 45,32 г нескоррект./42,47 г скоррект.) добавляли толуол (8 об.), затем 5 объемов растворителя отгоняли при $T_a=55^\circ\text{C}/130\text{-}60$ мбар. Добавляли толуол (2 об.) и 2 объема растворителя отгоняли при $T_a=55^\circ\text{C}$. Концентрат разбавляли толуолом (5,5 об.). После охлаждения до $T_i=0\text{-}5^\circ\text{C}$ добавляли триэтиламин (2,05 экв.). К реакционной смеси добавляли диэтилхлорфосфит (0,93 экв.) при $T_i=0\text{-}3^\circ\text{C}$ в течение 30 мин (экзотермический эффект). Смесь перемешивали при $T_i=0^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Вторую порцию диэтилхлорфосфита (0,13 экв.) добавляли при $T_i=0\text{-}5^\circ\text{C}$ в течение 10 мин. Смесь перемешивали при $T_i=0^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Третью порцию диэтилхлорфосфита (0,09 экв.) добавляли при $T_i=0\text{-}5^\circ\text{C}$ в течение 7 мин. Смесь перемешивали при $T_i=0^\circ\text{C}$ в течение 30 мин.

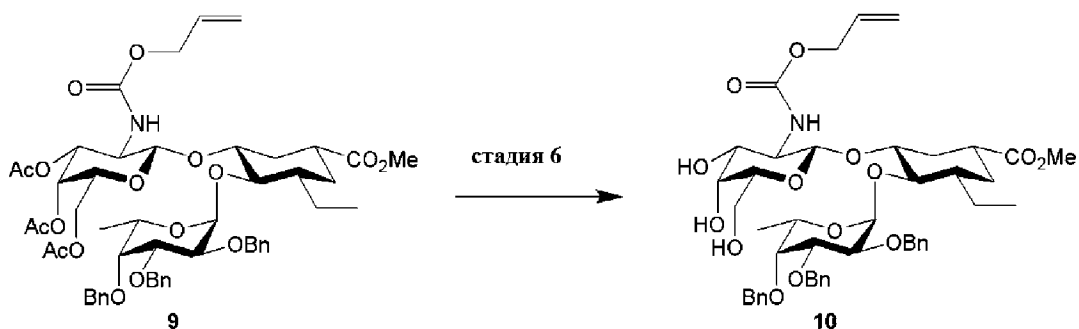
[0070] Реакционную смесь отфильтровывали от твердых веществ ($\text{TEA}\times\text{HCl}$) при $T_i=1^\circ\text{C}$ в атмосфере азота и промывали холодным толуолом (3 об.). Фильтрат отфильтровывали через фильтр тонкой очистки с наконечником 0,2 мкм. Фильтрат второй раз подвергали фильтрованию через фильтр тонкой очистки с наконечником 0,2 мкм. Фильтрат хранили в течение ночи при $T_a=4^\circ\text{C}$ и затем фильтровали в третий раз через фильтр с наконечником 0,2 мкм. Раствор фосфита хранили в морозильной камере для следующего эксперимента по гликозилированию.

[0071] **Соединение 9:** 126,41 г раствора гликозилфосфита (33,1 ммоль Соединения 8, 1,28 экв.) помещали в 500-мл колбу и загружали 16,03 г Соединения 6 (15,95 г, 25,78 ммоль) и 32 мл (2 об.) толуола. Раствор концентрировали на ротаторном испарителе при $T_j=50^\circ\text{C}/100\text{-}4$ мбар, удаляя 175 мл (~11 об.) толуола. Полученный твердый остаток растворяли в 96 мл (6 об.) DCM и переносили в трехгорлую колбу.

[0072] Реакцию инициировали путем добавления по порциям 3,53 г (23,5 ммоль, 0,91 экв.) трифторметансульфоновой кислоты в течение 30 мин при $T_i=-30^\circ\text{C}$. Реакцию гасили

через 7,5 часов, загружая 4,756 г (46,94 ммоль, 1,82 экв.) NEt_3 . Реакционную смесь (184,16 г прозрачного оранжевого раствора) хранили при температуре -20°C до дальнейшей обработки.

Стадия 6



[0073] **Соединение 10:** Неочищенную реакционную смесь Соединения 9 концентрировали путем отгонки 5 об. при $T_a=55^\circ\text{C}/600\text{--}100$ мбар. Добавляли толуол (4 об.), а затем смесь 23,1% раствора NaCl (2,5 об.) и 7,4% раствора NaHCO_3 (2,5 об.). Фазы разделяли и водный слой (АР 1#1, pH 9) повторно экстрагировали толуолом (5 об.). Объем объединенных органических слоев (ОР 1) определяли равным 198 мл. ОР 1 концентрировали до объема концентрата 4,3 об. при $T_a=58^\circ\text{C}/200\text{--}79$ мбар путем отгонки 132 мл растворителя. Концентрат разбавляли метанолом (3,5 об.) и добавляли метилацетат (1 об.). Добавляли 30% NaOMe в MeOH (0,60 экв.) и резервуар для добавления промывали метанолом (0,5 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при $T_i=20^\circ\text{C}$.

[0074] Реакционную смесь гасили добавлением уксусной кислоты (0,60 экв.) в течение 5 мин при $T_i=20^\circ\text{C}$ до достижения pH 5-6. 5 объемов растворителя отгоняли при $T_a=56^\circ\text{C}/300\text{--}260$ мбар. Добавляли этилацетат (2,5 об.) и 2,5 объемов отгоняли при $T_a=58^\circ\text{C}/200$ мбар. Добавляли этилацетат (5 об.), 23,1% раствор NaCl (2,5 об.) и воду (2,5 об.) и после перемешивания фазы разделяли ($\rightarrow$ АР 2#1 pH 6, ОР 2#1). Водный слой (АР 2#1) повторно экстрагировали этилацетатом (3 об.) ($\rightarrow$ ОР 2#2). Объединенные органические слои промывали 23,1% раствором NaCl (5 об.), и объем органического слоя (ОР 3#1) был определен равным 180 мл.

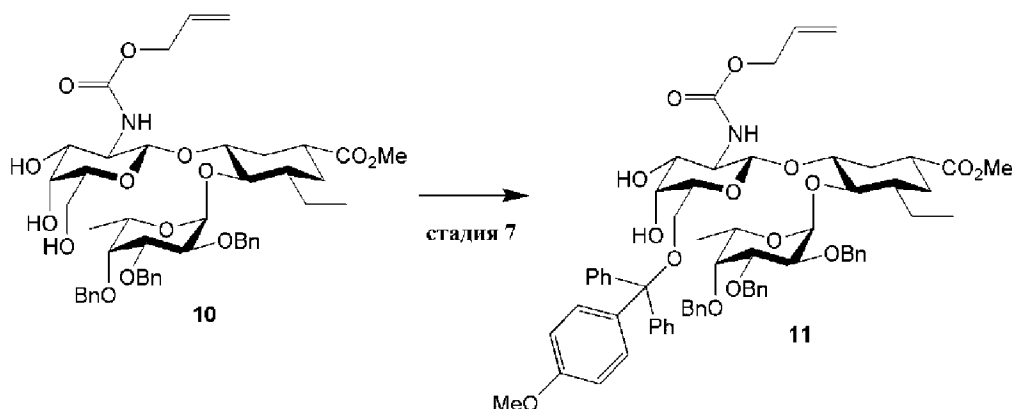
[0075] ОР 3#1 концентрировали до объема концентрата 4,0 об. при $T_a=60^\circ\text{C}/330\text{--}300$ мбар путем отгонки 116 мл растворителя. Добавляли 2-метил-2-бутанол (5 об.) при $T_j=60^\circ\text{C}$ (пока в виде раствора). 2,75 об. растворителя отгоняли при $T_j=67^\circ\text{C}/280\text{--}195$ мбар, получая слегка мутный раствор.

[0076] Раствор нагревали до $T_i=70^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Затем раствору давали охладиться до комнатной температуры в течение 100 мин. Осаждение начиналось при T_i приблизительно 33°C . Суспензию перемешивали при $T_i=20^\circ\text{C}$ в течение 85 мин. Затем добавляли н-гептан (8 об.) при $T_i=20^\circ\text{C}$ в течение 50 мин и суспензию охлаждали до $T_i=10^\circ\text{C}$ в течение 25 мин и перемешивали 3 часа при этой температуре. Суспензию фильтровали (2 мин), фильтровальную лепешку промывали смесью 2-метил-2-бутанол/н-гептан (0,7 об./1,4 об. при 10°C) и в завершение н-гептаном (3 об.), охлажденным до

Ti=10°C. Продукт сушили на нутч-филтре в вакууме/азоте в течение ночи и затем на ротационном испарителе при Ta=45°C в течение 6 ч до содержания сухого вещества 97,22%. 17,00 г нескоррект./16,527 г скоррект. на потери при сушке (выход: 73,91%).

[0077] ¹H ЯМР (Хлороформ-d) δ 7,23-7,43 (м, 17H), 5,90 (ддт, J=17,2, 10,4, 5,8 Гц, 1H), 5,31 (дкв., J=17,1, 1,5 Гц, 1H), 5,24 (дд, J=10,4, 1,3 Гц, 1H), 5,10 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,59-5,01 (м, 9H), 4,53-4,58 (м, 2H), 4,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,00-4,12 (м, 2H), 3,83-3,94 (м, 2H), 3,71-3,82 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,32-3,35 (м, 1H), 2,34 (тт, J=12,2, 3,2 Гц, 1H), 2,20 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,91-2,05 (м, 2H), 1,40-1,60 (м, 3H), 1,16-1,30 (м, 4H), 1,12 (д, J=6,6 Гц, 4H), 0,92 (т, J=7,6 Гц, 1H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H). МС: рассчитано для C₄₇H₆₁NO₁₄=863,99; Найдено m/z=886,4 (M+Na⁺).

Стадия 7



[0078] **Соединение 11:** Соединение **10** (25,00 г) растворяли в DCM (6 об.). Растворитель (4 об.) отгоняли при Tj=50°C/вакуум. Добавляли DCM (6 об.) и отгоняли такой же объем растворителя. Прозрачный желтоватый концентрат разбавляли DCM (4 об.) и охлаждали до температуры окружающей среды в атмосфере азота. Добавляли 2,6-лутидин (1,8 экв.). Добавляли 4-МеО-третилхлорид (1,03 экв.) тремя порциями и реакционную смесь промывали DCM (0,5 об.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч.

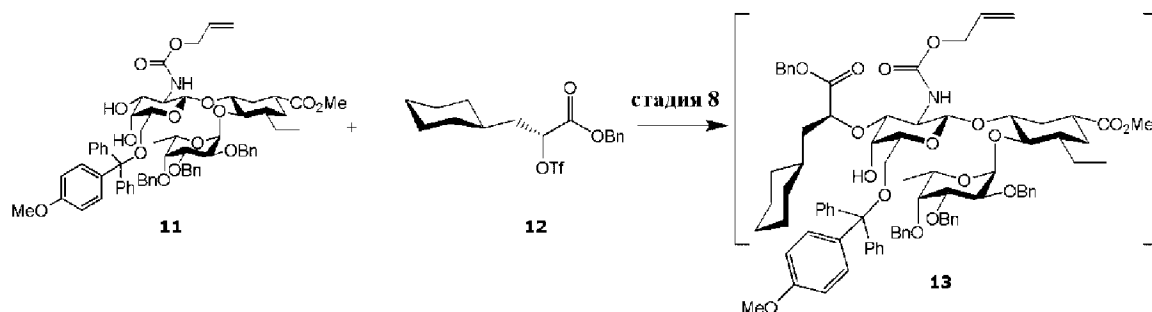
[0079] Загружали воду (3 об.), затем Me-THF (6 об.) и 6 об. растворителя отгоняли. Добавляли Me-THF (6 об.) и отгоняли такое же количество растворителя. Добавляли лимонную кислоту 15% масс/масс (3 об.) и смесь энергично перемешивали. Фазы разделяли и органическую фазу промывали смесью воды (3 об.), насыщенного солевого раствора (3 об.) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (1 об.). Фазы разделяли, и pH водной фазы был определен равным 7. Органическую фазу промывали полуконцентрированным водным раствором NaCl (6 об.), получая 140 мл органической фазы.

[0080] Раствор продукта концентрировали до 4 об. путем удаления перегонкой примерно 50 мл растворителя при Tj=45°C/250 мбар. Концентрат нагревали до Ti=40°C и добавляли н-гептан (12 об.) в течение 30 мин при той же температуре. Полученную суспензию нагревали до Ti=60°C для растворения осадка со стенки колбы и выдерживали при этой температуре 25 мин. Суспензию охлаждали до 20°C в течение 2 ч и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали через

переворачиваемый фильтр с фриттой РЗ 250 мл. Фильтровальную лепешку промывали маточным раствором и н-гептаном (2,3 об.) и сушили в вакууме под потоком азота в течение 5 ч, а затем на ротаторном испарителе при $T_j=33^\circ\text{C}$ в течение ночи. 30,03 г нескоррект./29,89 г скоррект. на потери при сушке (выход 93,8% скоррект.).

[0081] ^1H ЯМР (Хлороформ- d) δ 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) сдвиг: 7,09-7,47 (м, 28H), 6,76-6,82 (м, 2H), 5,83-5,99 (м, 1H), 5,32 (дд, $J=17,2$, 1,5 Гц, 1H), 5,24 (дд, $J=10,3$, 1,4 Гц, 1H), 4,77-5,00 (м, 4H), 4,44-4,75 (м, 7H), 4,10-4,21 (м, 2H), 3,98-4,09 (м, 2H), 3,75-3,95 (м, 4H), 3,61-3,70 (м, 6H), 3,54-3,60 (м, 1H), 3,37-3,50 (м, 2H), 3,27-3,37 (м, 2H), 2,15-2,37 (м, 2H), 1,93-2,14 (м, 2H), 1,36-1,56 (м, 2H), 1,05-1,29 (м, 5H), 0,73-0,86 (м, 3H). МС: рассчитано для $\text{C}_{67}\text{H}_{77}\text{NO}_{15}=1136,33$, найдено $m/z=1158,5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Стадия 8



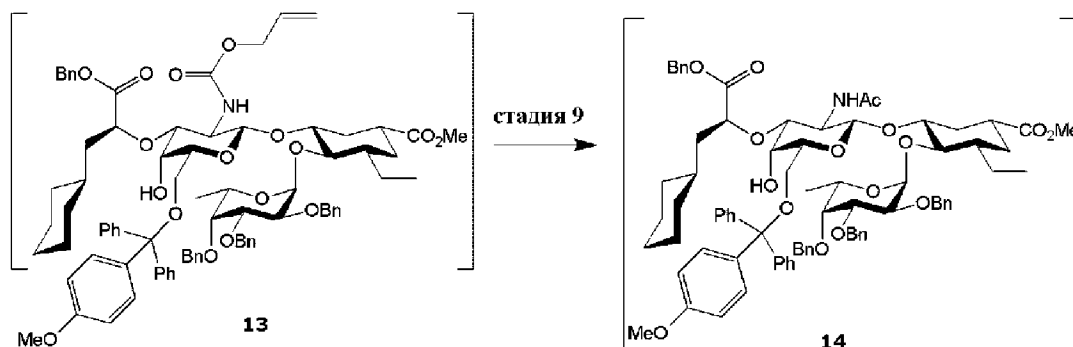
[0082] **Соединение 13:** Соединение 11 (20,45 г, 1 масс.), оксид дибутилолова (IV) (0,37 масс./1,7 экв.), метанол (4 об.) и толуол (2 об.) нагревали с обратным холодильником при $T_j=82^\circ\text{C}$ и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель (3 об.) удаляли перегонкой при $T_j=65^\circ\text{C}/320$ мбар). Добавляли толуол (3 об.) и раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником при $T_j=82^\circ\text{C}$ в течение 75 мин. Растворитель (4 об.) удаляли перегонкой при $T_j=65^\circ\text{C}/400$ -140 мбар. Добавляли толуол (3 об.) и растворитель (3 об.) удаляли перегонкой при $T_j=65^\circ\text{C}/130$ мбар). Добавляли толуол (3 об.) и растворитель (3 об.) удаляли перегонкой при $T_j=65^\circ\text{C}/105$ мбар).

[0083] Ацетонитрил (5 об.) добавляли к концентрату при $T_i=20^\circ\text{C}$. Добавляли соединение 12 в толуоле (2,25 экв.; CA18-0119), фторид цезия (3,0 экв.; F17-04152) и метанол (1,0 экв.). Получали смесь воды (0,5 экв.) и ацетонитрила (0,5 экв.). К реакционной смеси добавляли 1/4 полученного раствора ACN, после чего перемешивали в течение 1 ч при $T_i=20^\circ\text{C}$. Добавляли вторую порцию раствора ACN и смесь перемешивали еще в течение часа. Это повторяли еще два раза. После добавления последней порции смеси ACN/вода реакционную смесь перемешивали 180 мин при $T_i=20^\circ\text{C}$.

[0084] Смесь гасили добавлением 7,4% водного раствора NaHCO_3 (4 об.) и перемешивали в течение 50 мин при $T_i=20^\circ\text{C}$. Двухфазную смесь фильтровали через слой целита (2 масс.; заранее кондиционированный с 12 об. толуола). Фильтровальную лепешку промывали толуолом (3 об.). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали толуолом (3 об.). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 об.). Органический слой сушили над Na_2SO_4 (2,0 масс.), Na_2SO_4 фильтровали и

фильтровальную лепешку промывали толуолом (2 об.). К раствору продукта добавляли 4-метилморфолин (1,0 экв., F17-03830). Раствор хранили в течение ночи при 4°C.

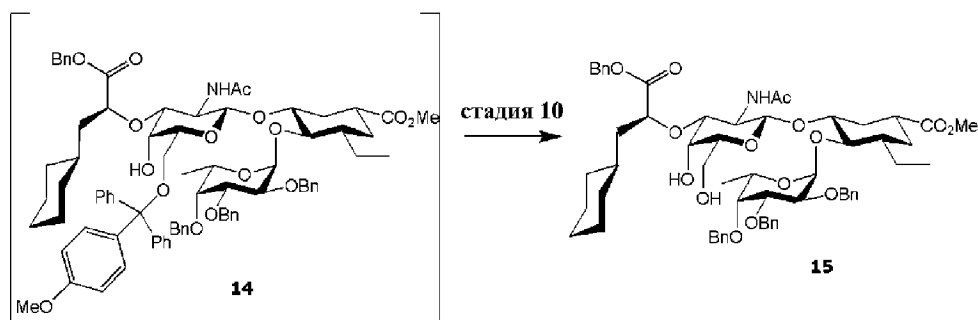
Стадия 9



[0085] **Соединение 14:** Органическую фазу, содержащую Соединение 13, концентрировали до 5 об. на роторном испарителе при $T_a=55^{\circ}\text{C}/200\text{-}90$ мбар. Загружали 4-метилморфолин (20 экв.) и DCM (8 об.). Добавляли уксусный ангидрид (8 экв.) и уксусную кислоту (2 экв.; F16-04758) при $T_i=20^{\circ}\text{C}$. Колбу вакуумировали и продували азотом три раза. Добавляли трифенилфосфин (0,05 экв.) и $\text{Pd}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4$ (0,05 экв.), затем осуществляли еще один цикл вакуумирования/продувки азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при $T_i=20^{\circ}\text{C}$.

[0086] Реакцию гасили добавлением воды (5 об.) в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Фазы разделяли и органический слой промывали 15% масс./масс. водным раствором лимонной кислоты (5 об.). К органической фазе добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (5 об.) и метанол (0,5 об.). Смесь энергично перемешивали в течение 45 мин при температуре окружающей среды. Фазы разделяли и органическую фазу промывали дважды водой (каждый раз 5 об.) и концентрировали на ротаторном испарителе до 7 об. при $T_j=50^\circ\text{C}/600$ мбар.

Стадия 10



[0087] **Соединение 15:** К концентрату (140 мл), содержащему Соединение **14**, добавляли метанол (0,2 об.) и воду (0,5 об.) и охлаждали до $T_i=0-5^{\circ}\text{C}$. Получали смесь ТСА (3,0 экв.) и DCM (1 об.) и добавляли по порциям к концентрату в течение 20 мин при $T_i=1-2^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 3,5 ч.

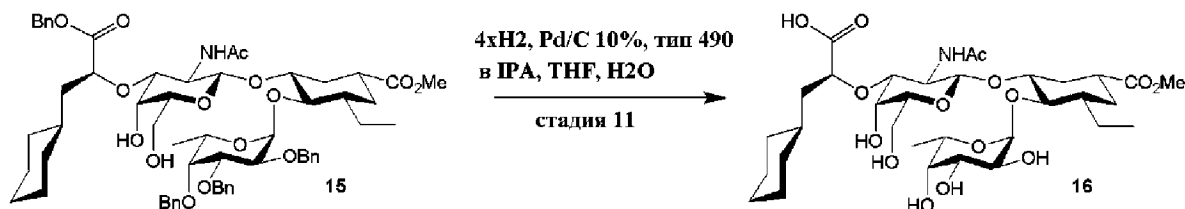
[0088] К реакционной смеси добавляли по порциям насыщенный водный раствор NaHCO_3 (5 об.) при $T=1-3^\circ\text{C}$ в течение 25 мин и смеси давали нагреться до комнатной

температуры. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2 об.). Объединенные органические слои промывали водой (5 об.) и сушили над Na_2SO_4 (1,5 масс.). Na_2SO_2 фильтровали и промывали DCM (2 об.).

[0089] **Очистка:** В хроматографическую колонку загружали 1548 г (10 масс.) силикагеля (диаметр 15 см, высота слоя 22 см) и кондиционировали смесью этилацетат/гептан 1:1. 582 г раствора объединенного продукта стадий 6/7/8 (исходное вещество: 157,63 г) загружали в верхнюю часть колонки и предварительно элюировали 15 мл DCM. Колонку сначала элюировали, применяя 60 об. (9,5 л) элюента 1 (этилацетат/гептан 1:1: после сбора 1 л промывных фракций собирали 19 фракций 1#1-1#19 (объемом по 0,5 л каждая). После этого элюент заменяли на элюент 2 (этилацетат/гептан 3:1), собирая дополнительные фракции 1#20-1#33 (объемом по 1,0 л каждая). Фракции анализировали методом ТСХ: пул 1: фракции 1#18-1#29 объединяли и концентрировали, получая Соединение **15** в виде 80,88 г твердого остатка, 98,15% а/а. Фракции 1#15-1#17 собирали как второй пул II, получая вторую порцию Соединения **15** в виде 9,98 г твердого остатка, 67,1% а/а.

[0090] ^1H ЯМР (Хлороформ- d) δ 7,20-7,45 (м, 24H), 5,66 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,14-5,25 (м, 2H), 5,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,69-5,01 (м, 7H), 4,61 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,35 (дд, $J=10,6, 3,0$ Гц, 1H), 3,95-4,12 (м, 3H), 3,76-3,87 (м, 2H), 3,59-3,74 (м, 7H), 3,41 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,29 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,08-3,21 (м, 1H), 2,66 (дд, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 2,29 (тт, $J=12,6, 3,1$ Гц, 1H), 2,13 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,91-2,08 (м, 5H), 1,36-1,81 (м, 13H), 0,99-1,31 (м, 9H), 0,72-0,98 (м, 5H). МС: рассчитано для $\text{C}_{61}\text{H}_{79}\text{NO}_{15}=1066,28$, найдено $m/z=1088,5$ ($\text{M}+\text{Na}$).

Стадия 11



[0091] **Соединение 16:** К Соединению **15** (5,03 г; 1 масс.; CA18-0480) добавляли 2-пропанол (15 об.), воду 0,5 (об.) и THF (2,5 об.). Суспензию нагревали до $T_i=30^\circ\text{C}$ с получением раствора. Добавляли Pd/C 10% 0,2 масс.; F15-01378) и 2-пропанол (3 об.) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении и $T_j=37^\circ\text{C}$ в течение 7 ч. К реакционной смеси добавляли дегазированную воду (1,5 об.) и продолжали гидрирование при $T_j=37^\circ\text{C}/1$ бар в течение 17 ч. Добавляли дегазированную воду (2 об.) и гидрирование продолжали при указанных условиях еще в течение 7 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода при $T_j=37^\circ\text{C}/1$ бар.

[0092] Атмосферу водорода заменяли азотом и загружали твердый NaHCO_3 (0,05 экв.) и воду (2 об.). Реакционную смесь фильтровали при 30°C через нейлоновую мембрану 0,45 мкм и фильтровальную лепешку промывали смесью 2-пропанола (3 об.) и воды (1 об.). Объединенные фильтраты концентрировали досуха при $T_j=35^\circ\text{C}/\text{вакуум}$, получая 4,80 г твердого вещества. Твердое вещество растворяли в смеси воды (0,2 об.) и THF (3 об.) с

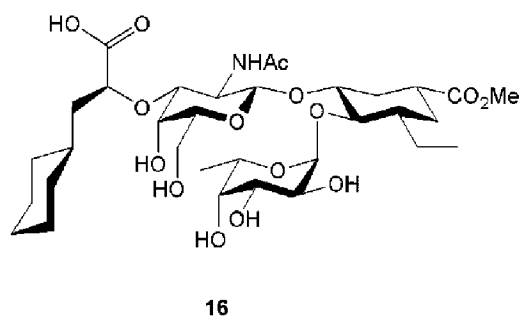
получением прозрачного раствора.

[0093] Изопропилацетат (25,5 об.) охлаждали до $T_i=0^{\circ}\text{C}$ и раствор продукта добавляли через капельную воронку в течение 55 мин при $T_i=0^{\circ}\text{C}$. Капельную воронку промывали смесью воды (0,1 об.) и THF (0,3 об.). Суспензию фильтровали после перемешивания в течение 80 мин при $T_i=0^{\circ}\text{C}$. Фильтровальную лепешку промывали МТВЕ (3 об.) и продукт сушили под вакуумом и потоком азота в течение ночи. 3,10 г нескоррект./3,08 г скоррект. на потери при сушке (выход 92,66%, скорректированный на потери при сушке).

[0094] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4,61-4,83 (м, 2H), 4,08-4,26 (м, 3H), 3,98 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,29-3,57 (м, 10H), 3,19-3,28 (м, 1H), 3,06 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,34-2,47 (м, 1H), 2,22 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,91-2,04 (м, 1H), 1,71-1,89 (м, 5H), 1,34-1,69 (м, 8H), 0,68-1,31 (м, 13H). МС: рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{NO}_{15}=705,79$, найдено $m/z=728,4$ ($\text{M}+\text{Na}$).

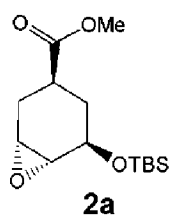
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения Соединения 16



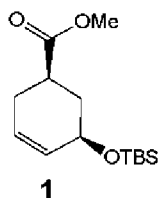
где указанный способ включает по меньшей мере одну стадию, выбранную из:

(a) раскрытия эпоксида Соединения 2a



где раскрытие эпоксида Соединения 2a включает использование по меньшей мере одного этилмагнийгалогенида, по меньшей мере одной соли меди(I) и по меньшей мере одной кислоты Льюиса; и

(b) эпоксицирования Соединения 1



где эпоксицирование Соединения 1 включает использование пероксимоносульфата калия и по меньшей мере одного основания.

2. Способ по п. 1, где способ включает стадии (a) и (b).

3. Способ по п. 1 или 2, где по меньшей мере один этилмагнийгалогенид представляет собой этилмагнийхлорид.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой комплекс бромид меди(I)-диметилсульфид.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой эфират трифторида бора.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере одно основание выбрано из карбонатов металлов.

7. Способ по п. 6, где карбонат металла представляет собой NaHCO_3 .

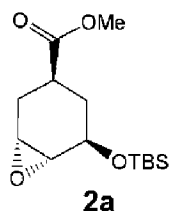
8. Способ по любому из пп. 1-7, где стадию (a) осуществляют в присутствии THF и/или циклопентилметилового эфира.

9. Способ по п. 8, где стадию (а) осуществляют в присутствии THF.
10. Способ по п. 8, где стадию (а) осуществляют в присутствии цикlopентилметилового эфира.
11. Способ по любому из пп. 1-10, где стадию (а) осуществляют при температуре в диапазоне от -100°C до -60°C .
12. Способ по п. 11, где стадию (а) осуществляют при около -78°C .
13. Способ по любому из пп. 1-12, где молярное отношение соли меди(I) к этилмагнийгалогениду на стадии (а) составляет примерно 1 к 3.
14. Способ по любому из пп. 1-13, где стадию (b) осуществляют в присутствии ацетона и/или воды.
15. Способ по п. 14, где стадию (b) осуществляют в присутствии ацетона и воды.
16. Способ по любому из пп. 1-15, где стадию (b) осуществляют при температуре в диапазоне от -10°C до 30°C .
17. Способ по п. 16, где стадию (b) осуществляют при около 0°C .
18. Способ получения Соединения **3**

**3**

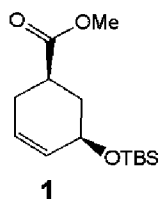
где указанный способ включает по меньшей мере одну стадию, выбранную из:

- (а) раскрытия эпоксида Соединения **2a**

**2a**

где раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование по меньшей мере одного этилмагнийгалогенида, по меньшей мере одной соли меди(I) и по меньшей мере одной кислоты Льюиса; и

- (b) эпексидирования Соединения **1**

**1**

где эпексидирование Соединения **1** включает использование пероксимоносульфата калия и по меньшей мере одного основания.

19. Способ по п. 18, где способ включает стадии (а) и (b).

20. Способ по п. 18 или 19, где по меньшей мере один этилмагнийгалогенид представляет собой этилмагнийхлорид.

21. Способ по любому из пп. 18-20, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой комплекс бромид меди(I)-диметилсульфид.

22. Способ по любому из пп. 18-21, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой эфират трифторида бора.

23. Способ по любому из пп. 18-22, где по меньшей мере одно основание выбрано из карбонатов металлов.

24. Способ по п. 23, где карбонат металла представляет собой NaHCO_3 .

25. Способ по любому из пп. 18-24, где стадию (а) осуществляют в присутствии THF и/или циклопентилметилового эфира.

26. Способ по п. 25, где стадию (а) осуществляют в присутствии THF.

27. Способ по п. 25, где стадию (а) осуществляют в присутствии циклопентилметилового эфира.

28. Способ по любому из пп. 18-27, где стадию (а) осуществляют при температуре в диапазоне от -100°C до -60°C .

29. Способ по п. 28, где стадию (а) осуществляют при около -78°C .

30. Способ по любому из пп. 18-29, где молярное отношение соли меди(I) к этилмагнийгалогениду на стадии (а) составляет примерно 1 к 3.

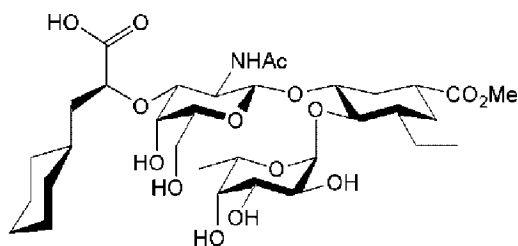
31. Способ по любому из пп. 18-30, где стадию (b) осуществляют в присутствии ацетона и/или воды.

32. Способ по п. 31, где стадию (b) осуществляют в присутствии ацетона и воды.

33. Способ по любому из пп. 18-32, где стадию (b) осуществляют при температуре в диапазоне от -10°C до 30°C .

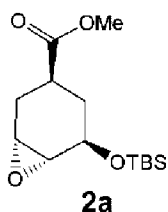
34. Способ по п. 33, где стадию (b) осуществляют при около 0°C .

35. Способ получения Соединения **16**



16

где указанный способ включает стадию раскрытия эпоксида Соединения **2a**



2a

где раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование по меньшей мере одного этилмагнийгалогенида, по меньшей мере одной соли меди(I) и по меньшей мере одной кислоты Льюиса.

36. Способ по п. 35, где по меньшей мере один этилмагнийгалогенид представляет собой этилмагнийхлорид.

37. Способ по любому из пп. 35-36, где по меньшей мере одна соль меди(I) выбрана из галогенидов меди(I), трифлатов меди(I), тиофеноксида меди(I), цианида меди(I) и 2-тиенил(циано)медь литиевой соли.

38. Способ по любому из пп. 35-36, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой хлорид меди(I).

39. Способ по любому из пп. 35-36, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой бромид меди(I).

40. Способ по любому из пп. 35-36, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой йодид меди(I).

41. Способ по любому из пп. 35-36, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой комплекс бромид меди(I)-диметилсульфид.

42. Способ по любому из пп. 35-41, где по меньшей мере одна кислота Льюиса выбрана из тригалогенидов бора и трифлата алюминия.

43. Способ по любому из пп. 35-41, где по меньшей мере одна кислота Льюиса выбрана из трифторида бора, трихлорида бора и трибромида бора.

44. Способ по любому из пп. 35-41, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой трихлорид бора.

45. Способ по любому из пп. 35-41, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой трибромид бора.

46. Способ по любому из пп. 35-41, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой трифторид бора.

47. Способ по любому из пп. 35-41, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой эфира трифторида бора.

48. Способ по любому из пп. 35-47, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют в присутствии THF и/или циклопентилметилового эфира.

49. Способ по п. 48, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют в присутствии THF.

50. Способ по п. 48, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют в присутствии циклопентилметилового эфира.

51. Способ по любому из пп. 35-50, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют при температуре в диапазоне от -100°C до -60°C.

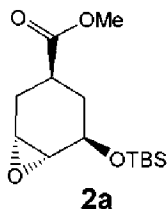
52. Способ по п. 51, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют при около -78°C.

53. Способ по любому из пп. 35-52, где молярное отношение соли меди(I) к этилмагнийгалогениду составляет примерно 1 к 3.

54. Способ получения Соединения **3**

**3**

где указанный способ включает стадию раскрытия эпоксида Соединения **2a**

**2a**

где раскрытие эпоксида Соединения **2a** включает использование по меньшей мере одного этилмагнийгалогенида, по меньшей мере одной соли меди(I) и по меньшей мере одной кислоты Льюиса.

55. Способ по п. 54, где по меньшей мере один этилмагнийгалогенид представляет собой этилмагнийхлорид.

56. Способ по любому из пп. 54-55, где по меньшей мере одна соль меди(I) выбрана из галогенидов меди(I), трифлатов меди(I), тиофеноксида меди(I), цианида меди(I) и 2-тиенил(циано)медь литиевой соли.

57. Способ по любому из пп. 54-55, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой хлорид меди(I).

58. Способ по любому из пп. 54-55, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой бромид меди(I).

59. Способ по любому из пп. 54-55, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой йодид меди(I).

60. Способ по любому из пп. 54-55, где по меньшей мере одна соль меди(I) представляет собой комплекс бромид меди(I)-диметилсульфид.

61. Способ по любому из пп. 54-60, где по меньшей мере одна кислота Льюиса выбрана из тригалогенидов бора и трифлата алюминия.

62. Способ по любому из пп. 54-60, где по меньшей мере одна кислота Льюиса выбрана из трифторида бора, трихлорида бора и трибромид бора.

63. Способ по любому из пп. 54-60, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой трихлорид бора.

64. Способ по любому из пп. 54-60, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой трибромид бора.

65. Способ по любому из пп. 54-60, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой трифторид бора.

66. Способ по любому из пп. 54-60, где по меньшей мере одна кислота Льюиса представляет собой эфират трифторида бора.

67. Способ по любому из пп. 54-66, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют в

присутствии THF и/или циклопентилметилового эфира.

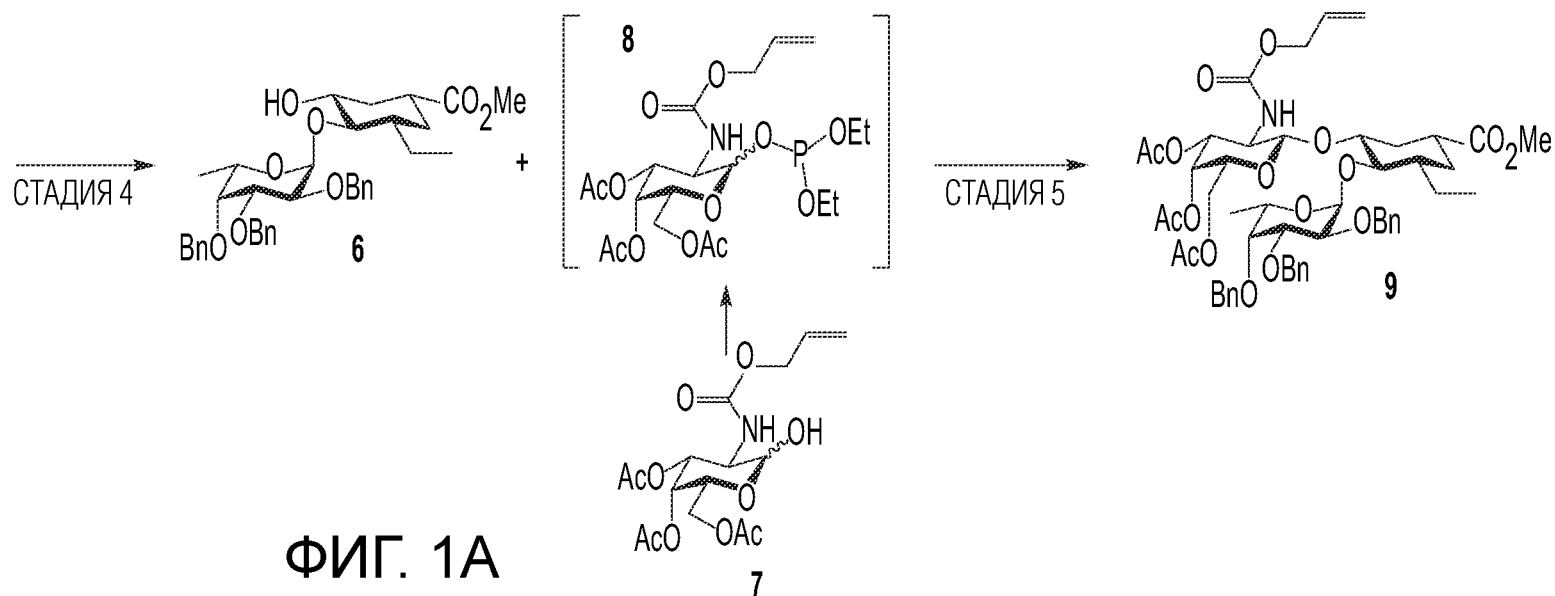
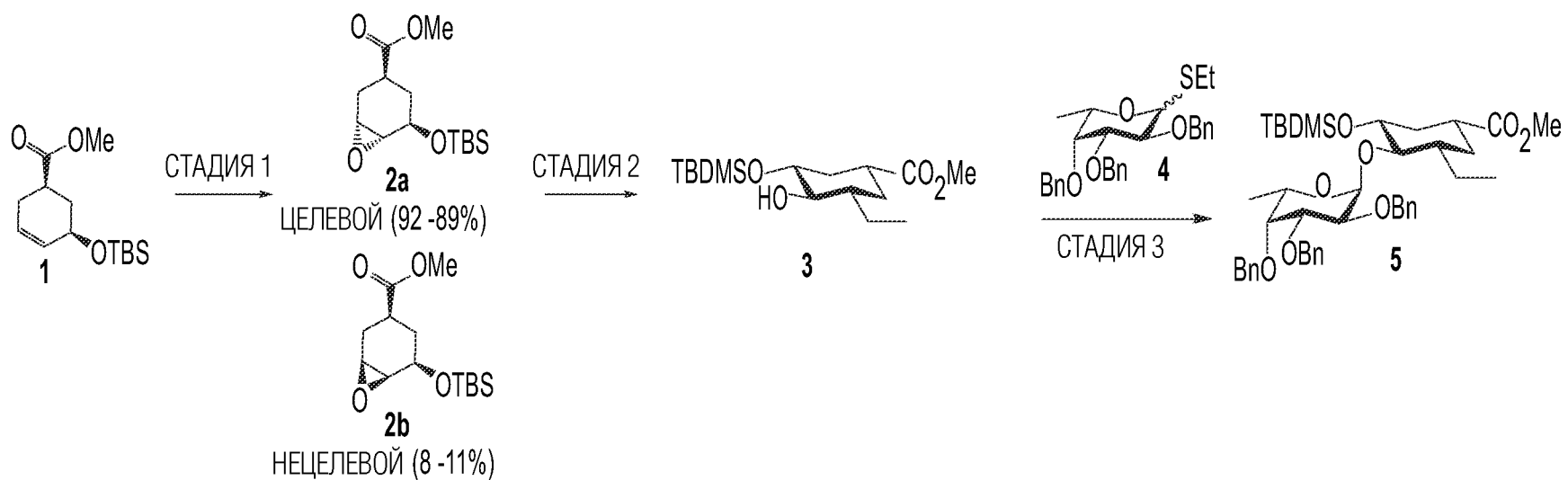
68. Способ по п. 67, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют в присутствии THF.

69. Способ по п. 67, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют в присутствии циклопентилметилового эфира.

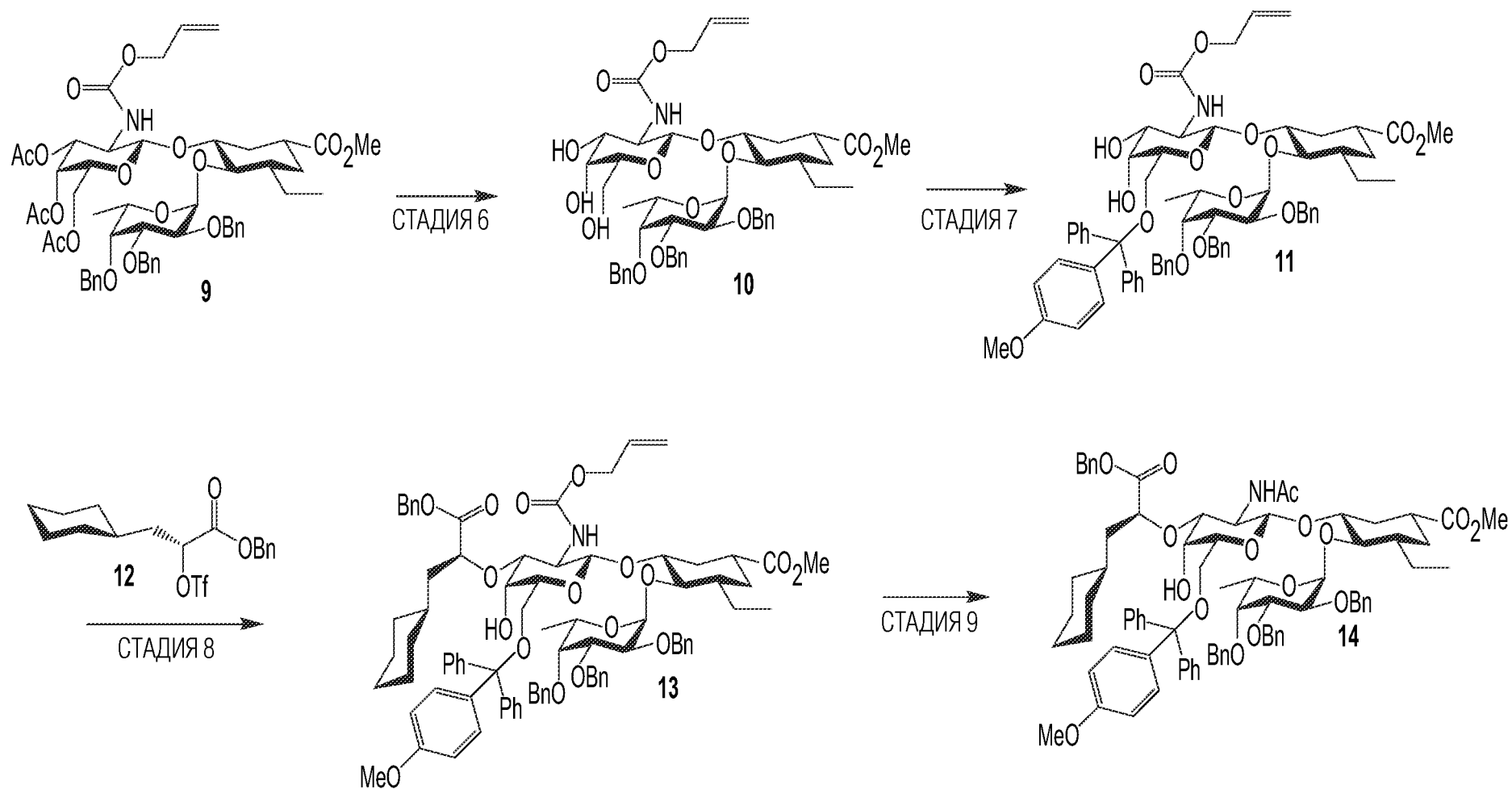
70. Способ по любому из пп. 54-69, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют при температуре в диапазоне от -100°C до -60°C .

71. Способ по п. 70, где стадию раскрытия эпоксида осуществляют при около -78°C .

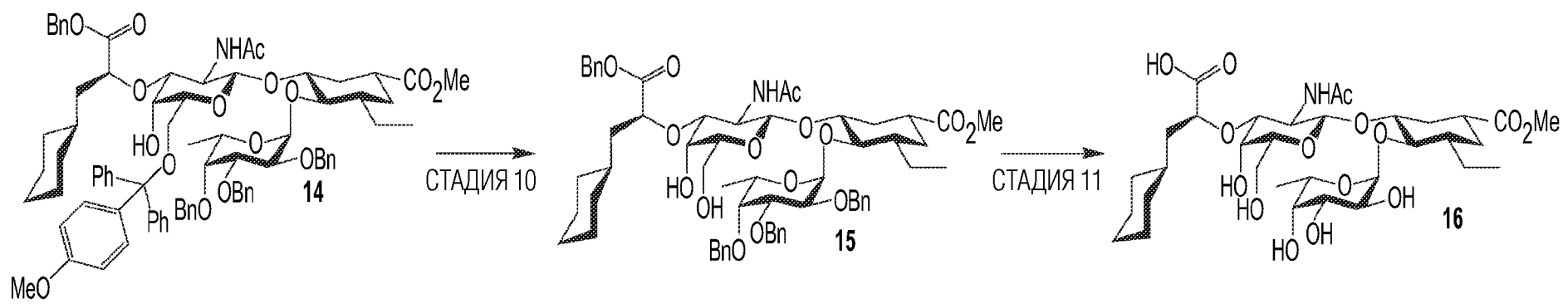
72. Способ по любому из пп. 54-71, где молярное отношение соли меди(I) к этилмагнийгалогениду составляет примерно 1 к 3.



ФИГ. 1А



ФИГ. 1В



ФИГ. 1С