

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992183 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.16

(22) Дата подачи заявки
2015.06.16

(51) Int. Cl. C07D 498/22 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
C07C 235/80 (2006.01)
C07C 237/16 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 309/40 (2006.01)
C07D 319/06 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 62/015,081

(32) 2014.06.20

(33) US

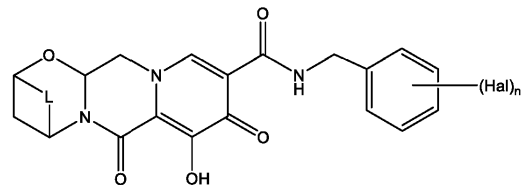
(62) 201692412; 2015.06.16

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чиу Анна, Энквист Джон, Григгс
Нолан, Хейл Кристофер, Икемото
Норихиро, Китон Кэти Энн, Крафт
Мэтт, Лазервит Скотт И. (US), Лиман
Мишель (NL), Пэн Чжихуэй, Шриер
Кейт, Тринидад Джонатан (US), Херпт
Йохем Ван (NL), Уолтман Эндрю В.
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены способы получения соединений
формулы I



Формула I

201992183

A2

A2

201992183

СИНТЕЗ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0001] Предложены новые способы синтеза полициклических карбамоилпиридоновых соединений. Также предложены промежуточные соединения в синтезе полициклических карбамоилпиридоновых соединений.

Описание уровня техники

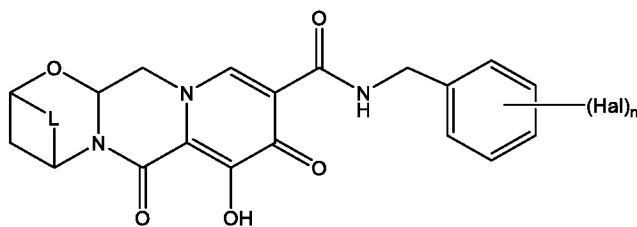
[0002] Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, и родственные заболевания являются одной из основных проблем в сфере здравоохранения по всему миру. Вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) кодирует три фермента, которые требуются для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Несмотря на широкое применение лекарственных средств, направленно действующих на обратную транскриптазу и протеазу, показавших свою эффективность, в частности при использовании в комбинации, токсичность и развитие резистентных штаммов ограничивают возможность их применения (Palella, et al. *N. Engl. J Med.* (1998) 338:853–860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995–1001). Соответственно, существует потребность в новых агентах, ингибирующих репликацию ВИЧ и минимизирующих активацию РХР при совместном введении с другими лекарственными средствами.

[0003] Было обнаружено, что некоторые полициклические карбамоилпиридоновые соединения имеют противовирусную активность, как

описано в РСТ/US2013/076367. Соответственно, существует потребность в способах синтеза таких соединений.

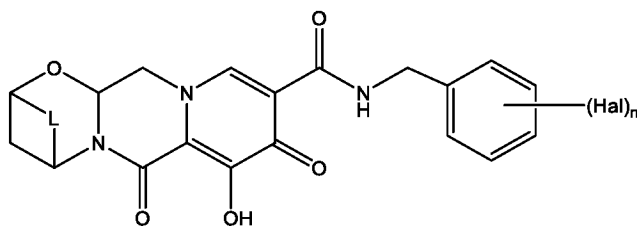
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение относится к новому способу синтеза для получения полициклических карбамоилпиридиновых соединений формулы I с применением стадий синтеза, описанных в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к конкретным отдельным стадиям указанного способа и конкретным отдельным промежуточным соединениям, применяемым в указанном способе. Согласно одному из вариантов настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы I:



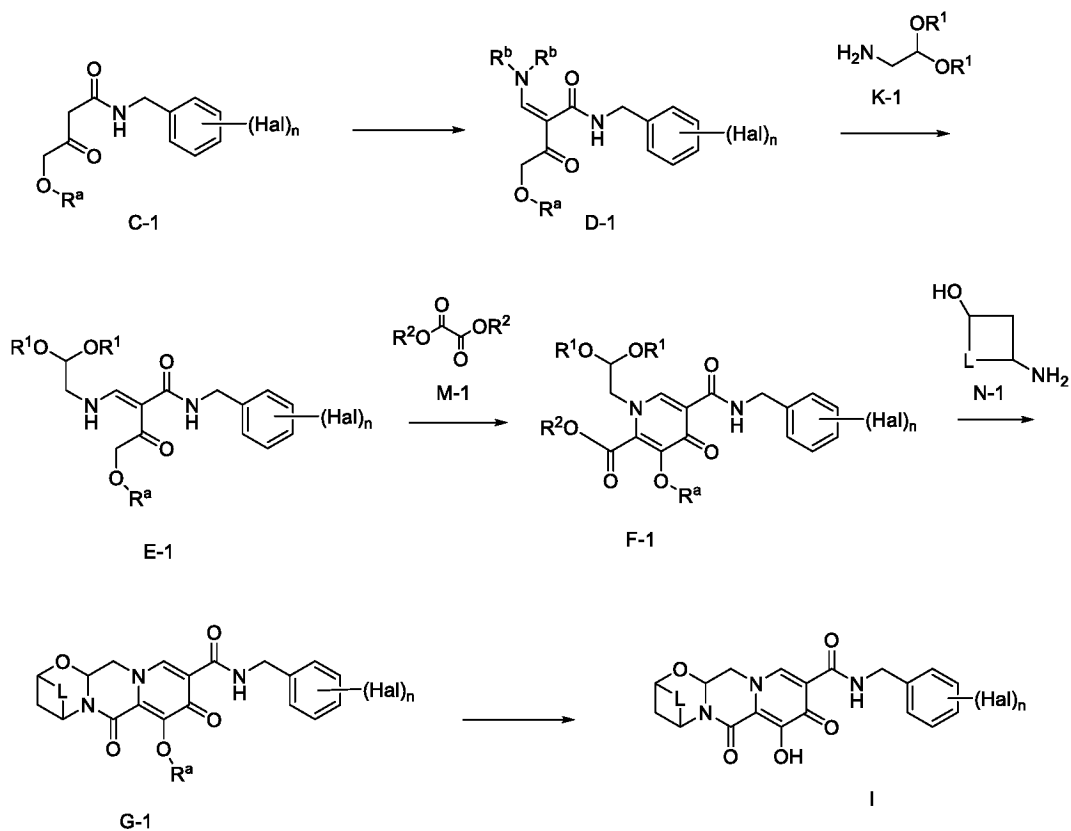
I

[0005] Согласно дополнительному варианту предложен способ получения соединения формулы I



I

согласно следующей общей схеме I:



Общая схема I

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой и N-1 или их солями или сокристаллами в присутствии основания с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I;

где

Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным,

n представляет собой 1, 2 или 3,

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$,

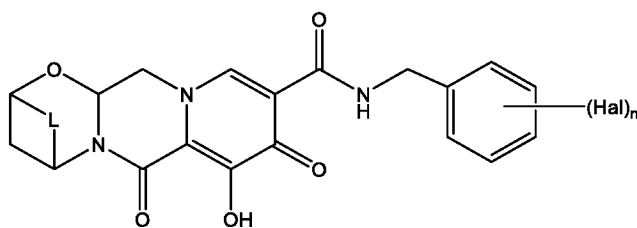
каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил,

каждый R^a , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_{10}) арил или (C_2-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил.

[0006] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил.

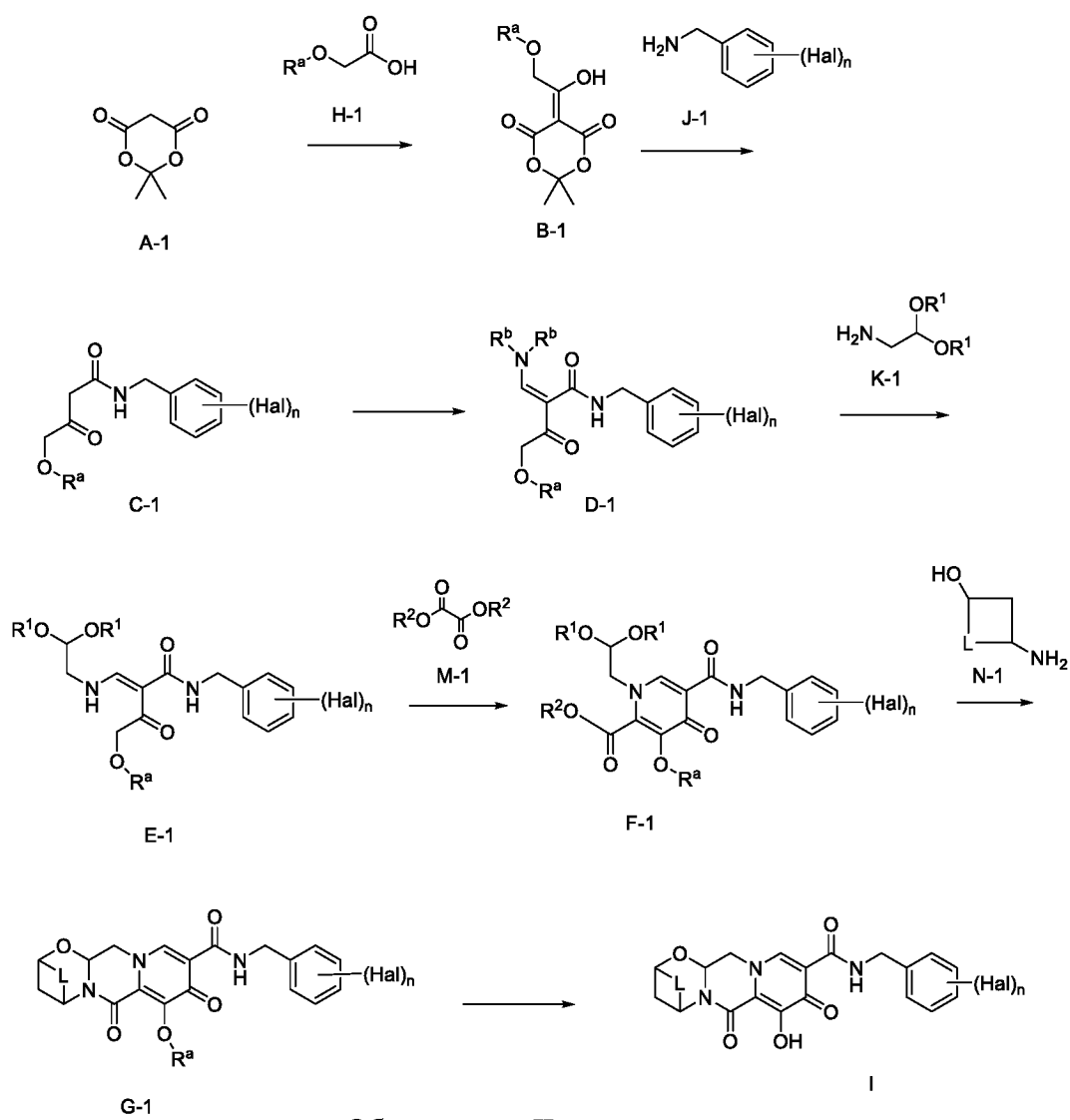
[0007] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил.

[0008] Согласно другому варианту реализации предложен способ получения соединения формулы I



I

согласно следующей общей схеме II:



Общая схема II

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие A-1 с H-1 в присутствии катализатора, основания и ацилирующего реагента с получением B-1;

взаимодействие B-1 с J-1 в присутствии кислоты с получением C-1;

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой и N-1 в присутствии основания с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I;

где

Hal представляет собой галоген,

n представляет собой 1, 2 или 3,

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$,

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил,

каждый R^a , R^b , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_{10}) арил или (C_2-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил.

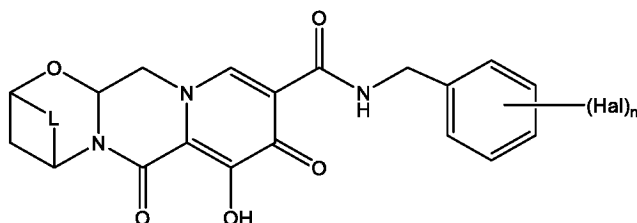
[0009] Согласно некоторым вариантам реализации Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным.

[0010] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a , R^b , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил.

[0011] Согласно некоторым вариантам реализации J-1 находится в форме соли или сокристалла.

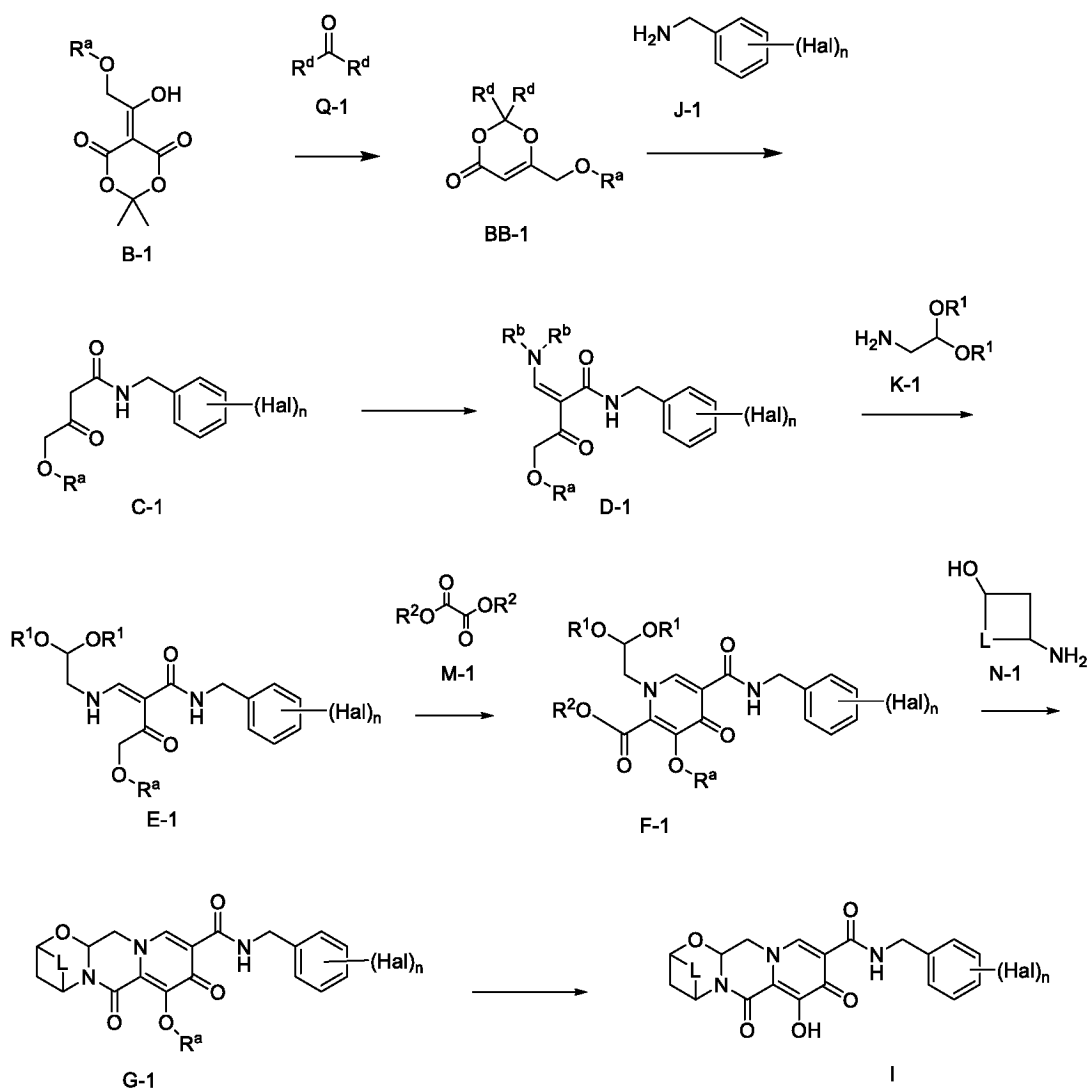
[0012] Согласно некоторым вариантам реализации N-1 находится в форме соли или сокристалла.

[0013] Согласно другому варианту реализации предложен способ получения соединения формулы I



I

согласно следующей общей схеме III:



Общая схема III

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие B-1 с Q-1 с получением BB-1

взаимодействие BB-1 с J-1 с получением C-1;

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1с по меньшей мере одной кислотой и N-1 или их солями или сокристаллами в присутствии основания с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I;

где

Hal представляет собой галоген,

n представляет собой 1, 2 или 3,

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$,

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил,

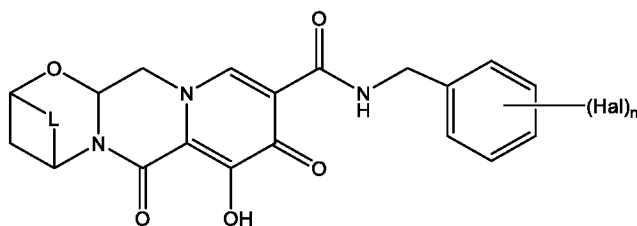
каждый R^a , R^b , R^d , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_{10}) арил или (C_2-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил.

[0014] Согласно некоторым вариантам реализации Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным.

[0015] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a , R^b , R^d , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил.

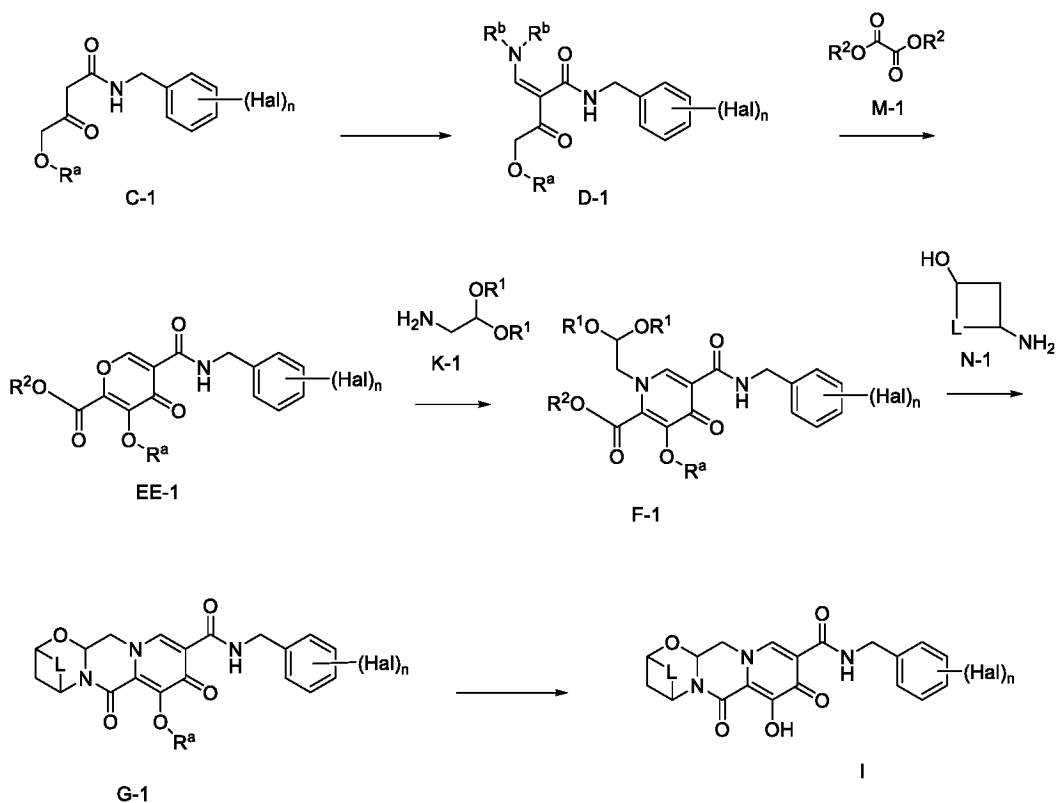
[0016] Согласно некоторым вариантам реализации J-1 находится в форме соли или сокристалла.

[0017] Согласно другому варианту реализации предложен способ получения соединения формулы I



I

согласно следующей общей схеме IV:



где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с M-1 с получением EE-1;

взаимодействие EE-1 с K-1 с получением F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой и N-1 в присутствии основания с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I;

где

Hal представляет собой галоген,

n представляет собой 1, 2 или 3,

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$,

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил,

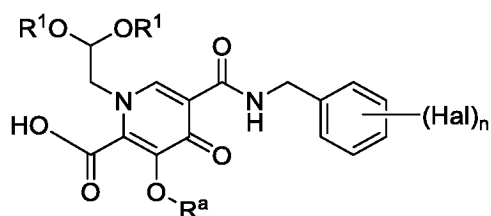
каждый R^a, R^b, R¹, и R² независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил.

[0018] Согласно некоторым вариантам реализации Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным.

[0019] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a, R^b, R¹ и R² независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил.

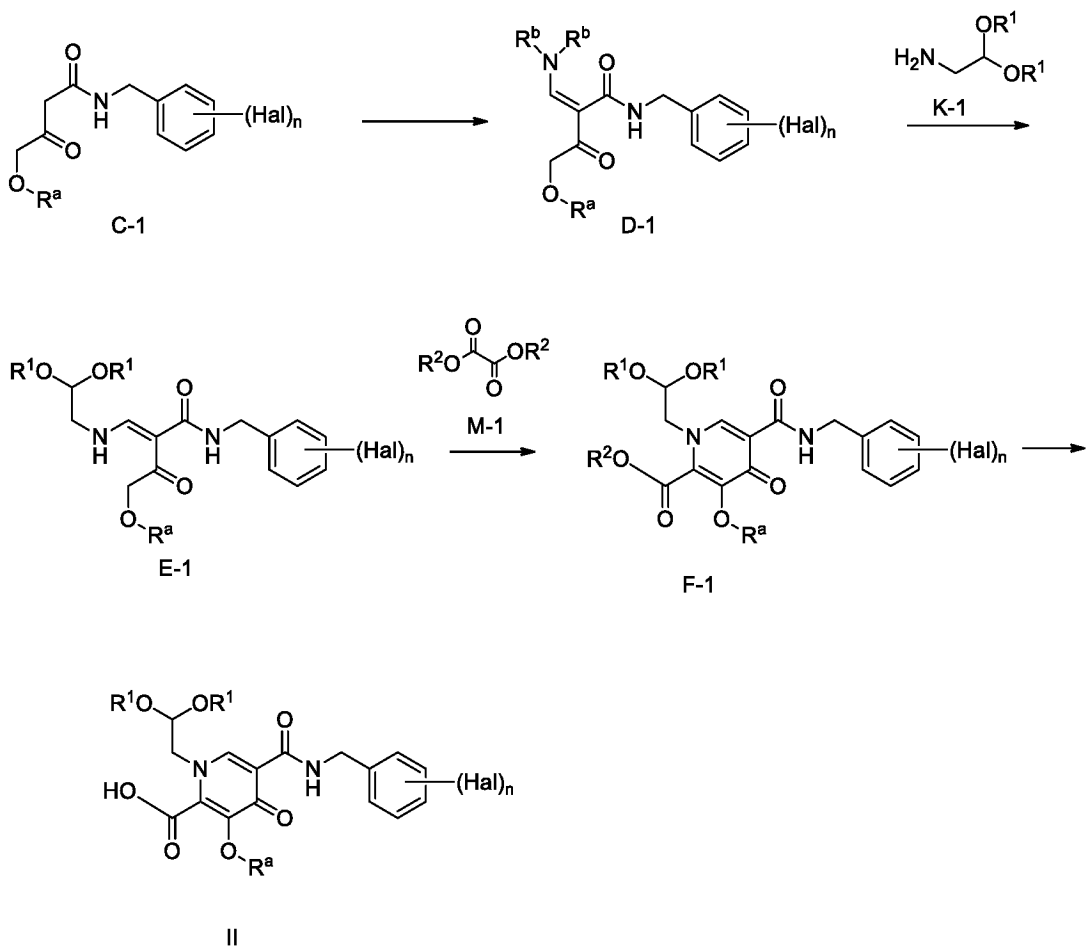
[0020] Согласно некоторым вариантам реализации N-1 находится в форме соли или сокристалла.

[0021] Согласно другому варианту реализации предложен способ получения соединения формулы II:



II

согласно следующей общей схеме V:



где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1 с основанием с получением соединения формулы II,

где

Hal представляет собой галоген,

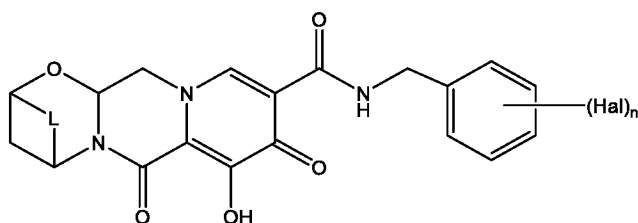
n представляет собой 1, 2 или 3,

каждый R^a, R^b, R¹ и R² независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил.

[0022] Согласно некоторым вариантам реализации Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным.

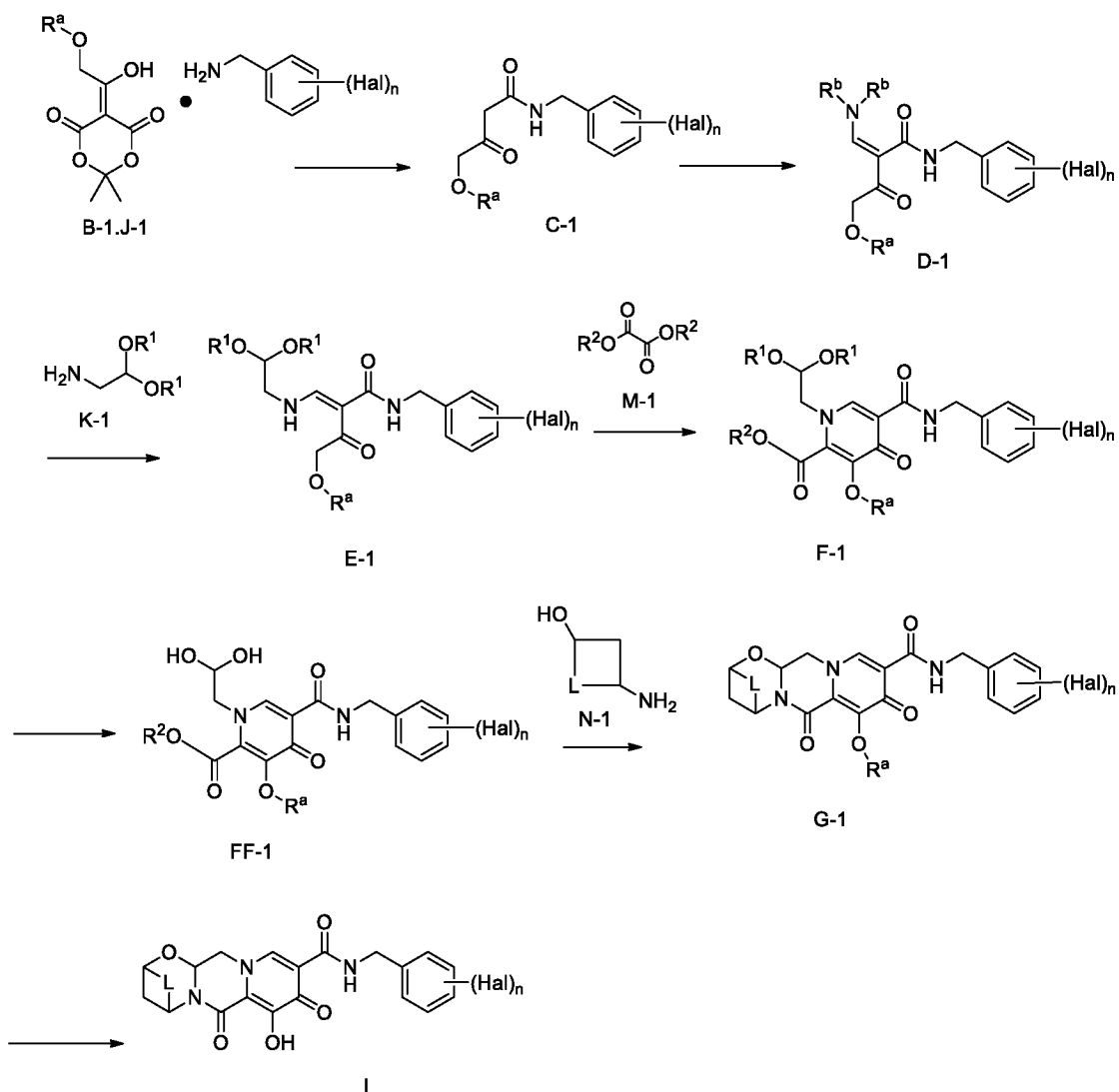
[0023] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a , R^b , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил.

[0024] Согласно другому варианту реализации предложен способ получения соединения формулы I:



I

согласно следующей общей схеме VI



где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие B-1.J-1 в условиях, подходящих для получения C-1;

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой с получением FF-1;

взаимодействие FF-1 с N-1 или его солями или сокристаллами в присутствии добавки с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I;

где

Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным,

n представляет собой 1, 2 или 3,

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$,

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил,

каждый R^b независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил,

каждый R^a , R^1 , и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил.

[0025] Другие варианты реализации и признаки приведены в последующем подробном описании вариантов реализации и частично станут понятны из описания или могут быть изучены при реализации заявленного изобретения. Следует понимать, что указанное выше краткое описание, которое следует рассматривать как сжатое и общее изложение некоторых вариантов реализации, предложенных в настоящей заявке, предложено исключительно для удобства и помощи читателю и не ограничивает каким-либо образом объем или диапазон эквивалентов, который в соответствии с законодательством определен формулой изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] Для более полного понимания различных вариантов реализации изобретения далее приведено подробное описание. Тем не менее, специалисты в данной области техники должны понимать, что изобретение может быть реализовано и без указанных подробностей. Следует понимать, что последующее описание некоторых вариантов реализации следует рассматривать как пример заявленного объекта изобретения, но не как ограничивающее прилагаемую формулу изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие формулу изобретения. Варианты реализации, проиллюстрированные после какого-либо заголовка, можно объединять с вариантами реализации, проиллюстрированными после какого-либо другого заголовка.

Определения

[0027] Если контекст не предполагает иное, в настоящем описании и формуле изобретения слово «содержать» и различные его формы, такие как «содержит» и «содержащий», следует рассматривать в открытом и неисключающем значении, то есть как «включая, но не ограничиваясь ими».

[0028] Префикс, такой как «C_{u-v}» или (C_u-C_v) указывает, что последующая группа содержит от *u* до *v* атомов углерода. Например, «(C₁-C₆)алкил» означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода и (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил означает, что арильная часть в указанной группе содержит от 6 до 10 атомов углерода и алкильная часть в указанной группе содержит от одного до шести атомов углерода.

[0029] Ссылка на «один из вариантов реализации» или «вариант реализации» в настоящем описании означает, что конкретный отличительный признак, структура или характеристика, описанные в варианте реализации, включен по меньшей мере в один вариант реализации настоящего изобретения. Таким образом, использование фраз «в одном из вариантов реализации» или «согласно варианту реализации» в различных местах настоящего описания необязательно относится к

одному варианту реализации. Кроме того, определенные отличительные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах реализации.

[0030] «Амино» относится к радикалу $-NH_2$.

[0031] «Циано» относится к радикалу $-CN$.

[0032] «Гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу $-OH$.

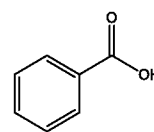
[0033] «Имино» относится к заместителю $=NH$.

[0034] «Нитро» относится к радикалу $-NO_2$.

[0035] «Оксо» относится к заместителю $=O$.

[0036] «Тиоксо» относится к заместителю $=S$.

[0037] «BzOH» относится к бензойной кислоте или



[0038] «Алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 - C_{12} алкил), или от одного до восьми атомов углерода (C_1 - C_8 алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1 - C_6 алкил), или от одного до четырех атомов углерода (C_1 - C_4 алкил), которая присоединена к остатку молекулы посредством простой связи, например, к метилу, этилу, *n*-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), *n*-бутилу, *n*-пентилу, 1,1-диметилэтилу (*tert*-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу, этенилу, проп-1-енилу, бут-1-енилу, пент-1-енилу, пента-1,4-диенилу, этинилу, пропилилу, бутинилу, пентинилу, гексинилу и т.д. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена.

[0039] Согласно некоторым вариантам реализации «алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 - C_{12} алкил), или от одного до восьми атомов углерода (C_1 - C_8 алкил), или от одного до шести атомов углерода (C_1 - C_6 алкил), или от одного до четырех атомов углерода (C_1 - C_4 алкил), и которая присоединена к остатку молекулы посредством простой связи, например, к метилу, этилу, *n*-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), *n*-бутилу, *n*-пентилу, 1,1-диметилэтилу

(*трет*-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу и т.д. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена.

[0040] «Алкенил» относится к любой группе, полученной из линейного или разветвленного углеводорода с по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связью. Алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этенил (винил), пропенил (аллил), 1-бутенил, 1,3-бутадиенил и тому подобное. Если не указано иное, алкенильная группа содержит от 2 до примерно 10 атомов углерода, например, от 2 до 10 атомов углерода, например от 2 до 6 атомов углерода, например, от 2 до 4 атомов углерода.

[0041] «Алкинил» относится к любой группе, полученной из линейного или разветвленного углеводорода с по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью и включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил ($-C\equiv CH$), пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$), (*E*)-пент-3-ен-1-инил, и тому подобное. Если не указано иное, алкинильная группа содержит от 2 до примерно 10 атомов углерода, например, от 2 до 10 атомов углерода, например от 2 до 6 атомов углерода, например, от 2 до 4 атомов углерода.

[0042] «Алкокси» относится к радикалу формулы $-OR_A$, где R_A представляет собой алкильный радикал, такой как определено выше, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода, или от одного до восьми атомов углерода, или от одного до шести атомов углерода, или от одного до четырех атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена.

[0043] «Алкиламино» относится к радикалу формулы $-NHR_A$ или $-NR_AR_A$, где каждый R_A независимо представляет собой алкильный радикал, такой как определено выше, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода, или от одного до восьми атомов углерода, или от одного до шести атомов углерода, или от одного до четырех атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, алкиламиногруппа может быть необязательно замещена.

[0044] «Тиоалкил» относится к радикалу формулы $-SR_A$, где R_A представляет собой алкильный радикал, такой как определено выше, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода, или от одного до восьми атомов углерода, или от одного до шести атомов углерода, или от одного до четырех атомов углерода. Если

в описании конкретно не указано иное, тиаalkильная группа может быть необязательно замещена.

[0045] «Арил» относится к радикалу в форме моноциклической углеводородной системы колец, содержащему водород и от 6 до 18 атомов углерода, или от 6 до 10 атомов углерода или от 6 до 8 атомов углерода углерода. Арильные радикалы включают, но не ограничиваются ими, арильные радикалы, полученные из бензола. Если в описании конкретно не указано иное, термин «арил» или префикс «ар-» (как в «аралкиле») включает необязательно замещенные арильные радикалы, которые необязательно замещены.

[0046] «Арилалкил» (также «аралкил») относится к радикалу формулы $-R^B-R^C$, где R^B представляет собой алкильную группу, как определено выше, и R^C представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например, бензил. Арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из бензила, толила, диметилфенила, 2-фенилэтан-1-ила, 2-нафтилметила, фенилметилбензила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и т.п. Арилалкильная группа содержит от 6 до примерно 30 атомов углерода, например алкильная группа может содержать от 1 до примерно 10 атомов углерода и арильная группа может содержать от 5 до примерно 20 атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, аралкильная группа может быть необязательно замещена.

[0047] Согласно некоторым вариантам реализации «арилалкил» (также «аралкил») относится к радикалу формулы $-R^B-R^C$, где R^B представляет собой алкильную группу, как определено выше, и R^C представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например, бензил. Арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из бензила, толила, диметилфенила, 2-фенилэтан-1-ила, 2-нафтилметила, фенилметилбензила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и т.п. Арилалкильная группа содержит от 6 до примерно 30 атомов углерода, например алкильная группа может содержать от 1 до примерно 10 атомов углерода и арильная группа может содержать от 6 до примерно 20 атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, аралкильная группа может быть необязательно замещена.

[0048] «Циклоалкил» относится к циклической алкильной группе. Циклоалкильная группа может содержать одно или более циклических колец и

включает конденсированные и мостиковые группы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил и т.п. Если в описании конкретно не указано иное, карбоциклическая группа может быть необязательно замещена.

[0049] «Карбоциклическое кольцо» или «карбоцикл» относится к стабильному неароматическому моноциклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода или водорода, содержащему от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно содержащему от трех до десяти атомов углерода, который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остатку молекулы посредством простой связи. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если в описании конкретно не указано иное, карбоциклическая группа может быть необязательно замещена.

[0050] «Циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы $-R_B R_D$, где R_B представляет собой алкильную группу, как определено выше, и R^D представляет собой карбоциклический радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещена.

[0051] Согласно некоторым вариантам реализации «циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы $-R_B R_D$, где R_B представляет собой алкильную группу, как определено выше, и R_D представляет собой карбоциклический радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещена.

[0052] «Галоген-» или «галоген» относится к брому, хлору, фтору или йоду.

[0053] «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, такому как определено выше, замещенному одним или более галогеновыми радикалами, такими как определено выше, например, к трифторметилу, дифторметилу, трихлорметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1,2-дифторэтилу, 3-бром-2-фторпропилу, 1,2-дибромэтилу и т.д. Если в описании конкретно не указано иное, галогеналкильная группа может быть необязательно замещена.

[0054] «Гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к стабильному радикалу в форме 3-18-членного неароматического кольца, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести

гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации гетероциклический радикал представляет собой 3 - 12-членное неароматическое кольцо, или 3 - 8-членное неароматическое кольцо или 3 – 6-членное неароматическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации гетероциклический радикал содержит от одного до четырех гетероатомов, или от одного до трех гетероатомов, или от одного до двух гетероатомов, или один гетероатом. Согласно вариантам реализации, предложенным в настоящем описании, гетероциклический радикал представляет собой моноциклическую систему колец; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры указанных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил, [1,3]дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил и 1,1-диоксотииоморфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклическая группа может быть необязательно замещена.

[0055] Согласно некоторым вариантам реализации «гетероциклический» или «гетероциклическое кольцо» относится к стабильному 4-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который состоит из 3 - 17 атомов углерода и одного-шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации гетероциклический радикал представляет собой 4-12-членное неароматическое кольцо, или 4-8-членное неароматическое кольцо, или 4-6-членное неароматическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации гетероциклический радикал от одного до четырех гетероатомов, или от одного до трех гетероатомов, или от одного до двух гетероатомов, или один гетероатом. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклическая группа может быть необязательно замещена.

[0056] «N-гетероциклический» относится к гетероциклическому радикалу, такому как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, где гетероциклический радикал присоединен к остатку молекулы через атом азота

гетероциклического радикала. Если в описании конкретно не указано иное, *N*-гетероциклическая группа может быть необязательно замещена.

[0057] «Гетероциклический алкил» относится к радикалу формулы $-R_B R_E$, где R_B представляет собой алкильную группу, такую как определено выше, и R_E представляет собой гетероциклический радикал, такой как определено выше, и если гетероциклический алкил представляет собой азотсодержащий гетероциклический алкил, то гетероциклический алкил может быть присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклический алкильный радикал может быть необязательно замещен.

[0058] «Гетероарил» относится к арильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо заменены одинаковым или различным гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, гетероарильная группа содержит от 5 до примерно 20 атомов углерода, например от 5 до 18 атомов углерода, например от 5 до 14 атомов углерода, например от 5 до 10 атомов углерода. Гетероарильные группы содержат от одного до шести гетероатомов, от одного до четырех гетероатомов, от одного до трех гетероатомов, от одного до двух гетероатомов, или один гетероатом. Если в описании конкретно не указано иное, гетероарильная группа может быть необязательно замещена.

[0059] Согласно некоторым вариантам реализации «гетероарил» относится к арильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо заменены одинаковым или различным гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из фурана, имидазола, изотиазола, изоксазола, оксадиазола, оксазола, пиразина, пиразола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, тетразола, триадиазола, тиазола, тиофена, триазола и т.п. Если не указано иное, гетероарильная группа содержит от 5 до примерно 20 атомов углерода, например от 5 до 18 атомов углерода, например от 5 до 14 атомов углерода, например от 5 до 10 атомов углерода. Гетероарильные группы содержат от одного до шести гетероатомов, от одного до четырех гетероатомов, от одного до трех гетероатомов, от одного до двух гетероатомов, или один гетероатом. Если в описании конкретно не указано иное, гетероарильная группа может быть необязательно замещена.

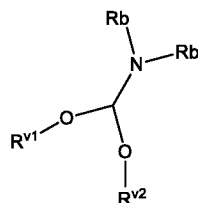
[0060] «*N*-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, такому как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, где гетероарильный радикал присоединен к остатку молекулы посредством атома азота, входящего в состав гетероарильного радикала. Если в описании конкретно не указано иное, *N*-гетероарильная группа может быть необязательно замещена.

[0061] «Гетероарилалкил» относится к радикалу формулы $-R_B R_F$, где R_B представляет собой алкильную группу, такую как определено выше, и R_F представляет собой гетероарильный радикал, такой как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, гетероарилалкильная группа может быть необязательно замещена.

[0062] Термин «замещенный», используемый в настоящем описании, обозначает любую из приведенных выше групп (т.е. алкил, алкилен, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, карбоцикл, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, *N*-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, *N*-гетероарил и/или гетероарилалкил), где по меньшей мере один атом водорода заменен на связь с атомами, отличными от водорода, включая, но не ограничиваясь ими: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиольные группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, *N*-оксиды, имидазы и енамины; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы, входящие в состав различных групп. «Замещенный» также означает любую из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены на связь более высокого порядка (например, двойную или тройную связь) с гетероатомом, таким как кислород в оксо-, карбонильных, карбоксильных и сложноэфирных группах; и азот в группах, таких как имины, оксимы, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает любые из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-NR_G R_H$, $-NR_G C(=O)R_H$, $-NR_G C(=O)NR_G R_H$, $-NR_G C(=O)OR_H$, $-NR_G C(=NR_G)NR_G R_H$, $-NR_G SO_2 R_H$, $-OC(=O)NR_G R_H$, $-OR_G$, $-SR_G$, $-SOR_G$, $-SO_2 R_G$, $-OSO_2 R_G$, $-SO_2 OR_G$,

=NSO₂R_G и -SO₂NR_GR_H. «Замещенный» также означает любую из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены на -C(=O)R_G, -C(=O)OR_G, -C(=O)NR_GR_H, -CH₂SO₂R_G, -CH₂SO₂NR_GR_H. В приведенных выше группах R_G и R_H являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкиламино, тиаалкил, арил, аралкил, карбоцикл, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, *N*-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, *N*-гетероарил и/или гетероарилалкил. Кроме того, «замещенный» означает любую из приведенных выше групп, в которых один или более атомов водорода заменены на связь с амино, циано, гидроксилом, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогенном, алкилом, алкокси, алкиламино, тиаалкилом, арилом, аралкилом, карбоциклом, циклоалкилалкилом, галогеналкилом, гетероциклилом, *N*-гетероциклилом, гетероциклилалкилом, гетероарилом, *N*-гетероарилом и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может быть необязательно замещен одним или более указанными выше заместителями.

[0063] В настоящем документе термин «алкилированный ацеталь формамида» относится к соединению формулы:



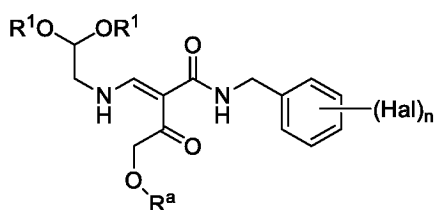
где каждый R^b независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, R^{v1} и R^{v2} независимо представляют собой (C₁-C₆)алкил или R^{v1} и R^{v2} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5 - 10-членный гетероциклил.

[0064] «Алкилированный ацеталь формамида» включает, но не ограничивается ими, диметилацеталь *N,N*-диметилформамида, диэтилацеталь *N,N*-диметилформамида, диизопропилацеталь *N,N*-диметилформамида, диметилацеталь *N,N*-диэтилформамида и диметилацеталь *N,N*-диизопропилформамида.

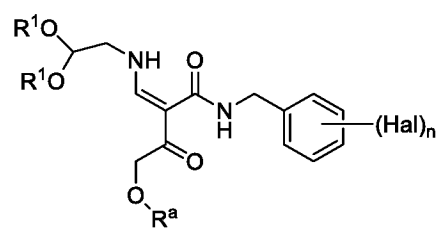
[0065] В настоящем документе термин «донор ацила» относится к реакционноспособному соединению, которое переносит группу -CO-R^x на другую

молекулу, где R^x представляет собой (C_1-C_6) алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, CN, $-NR^{z1}R^{z2}$, $C(O)R^{z1}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-OC(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)NR^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)OR^{z2}$, $-SR^{z1}$, $-S(O)_{1-2}R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, $NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$ и OR^{z1} . R^{z1} и R^{z2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гетероалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3 - 12-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5 - 10-членного гетероарила. Согласно некоторым вариантам реализации R^y представляет собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^{z1} и R^{z2} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила. Доноры ацила включают, но не ограничиваются ими, ангидриды, сложные эфиры и хлорангидриды, такие как янтарный ангидрид, глутаровый ангидрид, уксусный ангидрид, винилацетат, изопропенилацетат, 4-хлорфенилацетат, этилметоксиацетат, ацетилхлорид и бензоилхлорид.

[0066] Специалисту в данной области техники будет понятно из настоящей заявки и, в частности схем I, II, III, V и VI, что соединение E-1 может существовать в E или Z конфигурации или в виде смеси E и Z конфигураций. Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации соединение E-1 существует в E или Z конфигурации или их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации соединение E-1 существует в E конфигурации. Согласно некоторым вариантам реализации соединение E-1 существует в Z конфигурации. Согласно некоторым вариантам реализации соединение E-1 существует в смеси конфигураций Z и E.

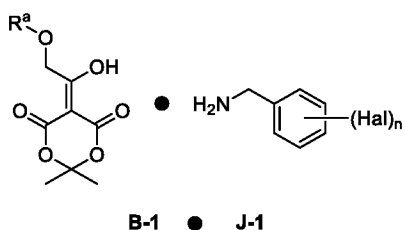


(E-1) (E)-конфигурация



(E-1) (Z)-конфигурация

[0067] Специалисту в данной области техники будет понятно из настоящей заявки, что соединение B-1.J-1 представляет собой соль:



[0068] Термин «защитная группа», используемый в настоящем описании, относится к лабильному химическому фрагменту, известному в данной области техники, используемому для защиты реакционноспособных групп, включая без ограничений гидроксильные и аминогруппы, от прохождения нежелательных взаимодействий во время способа синтеза. Гидроксильные и аминогруппы, защищенные защитной группой, называют в настоящем описании «защищенными гидроксильными группами» и «защищенными аминогруппами», соответственно. Защитные группы, как правило, используют для селективной и/или ортогональной защиты участков при проведении взаимодействий по другим реакционноспособным участкам, которые затем можно удалять для получения исходной незащищенной группы или для проведения дополнительных взаимодействий. Защитные группы, известные в данной области техники, в целом описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). В целом, группы защищают или обеспечивают в виде предшественника, который инертен в отношении взаимодействий, которые приводят к модификации других участков исходной молекулы, и который превращают в конечную группу в подходящее время. Типовые защитные группы или группы-предшественники дополнительно обсуждают в Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1–72. Примеры «гидроксилзащитных групп» включают, но не ограничиваются ими, трет-бутил, трет-бутоксиметил, метоксиметил, тетрагидропиранил, 1-этоксипропан-2-ил, 1-(2-хлорэтоксипропан-2-ил), 2-триметилсилилпропан-1-ил, п-хлорфенил, 2,4-динитрофенил, бензил, 2,6-дихлорбензил, дифенилметил, п-нитробензил, трифенилметил, триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трифенилсилил, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, пивалоат, бензоат, п-фенилбензоат, 9-флуоренилметилкарбонат, мезилат и тозилат. Примеры «аминозащитных групп» включают, но не ограничиваются ими, карбаматзащитные группы, такие как 2-

триметилсилилэтоксикарбонил (Теос), 1-метил-1-(4-бифенилил)этоксикарбонил (Врос), трет-бутоксикарбонил (Вос), аллил옥сикарбонил (Алос), 9-флуоренилметоксикарбонил (Fмос) и бензилөксикарбонил (Сbz); амидзащитные группы, такие как формил, ацетил, тригалогенацетил, бензоил и нитрофенилацетил; сульфонамидзащитные группы, такие как 2-нитробензолсульфонил; и имин- и циклический имид-защитные группы, такие как фталимидо и дитиасукциноил.

[0069] Также подразумевается, что изобретение, предложенное в настоящем описании, охватывает все фармацевтически приемлемые соединения формулы I и соединения формулы II, меченые изотопами, где один или более атомов заменены на атом, имеющий отличающуюся атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые можно вводить в предложенные соединения, включают изотопы атомов водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Указанные меченые соединения могут подходить для определения или измерения эффективности соединений посредством определения характеристик, например, места и способа действия или аффинности связывания с фармакологически важным местом действия. Определенные изотопно-меченые соединения формулы I и соединения формулы II, например, содержащие радиоактивный изотоп, подходят для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Радиоактивные изотопы, такие как тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно подходят для этой задачи с учетом простоты введения и возможности быстрого детектирования.

[0070] Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, определяемые более высокой метаболической стабильностью. Например, может быть увеличен период полувыведения *in vivo* или понижена требуемая дозировка. Таким образом, в некоторых случаях более тяжелые изотопы могут быть предпочтительными.

[0071] Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может подходить для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при определении степени занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченые соединения формулы I и соединения формулы II в общем случае можно получать при помощи традиционных способов, известных

специалистам в данной области техники, или при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примерах, приведенных далее, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

[0072] Также подразумевается, что изобретение, описанное в настоящем описании, охватывает продукты метаболизма *in vivo* предложенных соединений. Указанные продукты могут быть получены, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.д. вводимого соединения, главным образом, под действием ферментных процессов. Соответственно, изобретение включает соединения, полученные при помощи способа, включающего введение соединения согласно настоящему изобретению млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения продукта метаболизма. Указанные продукты, как правило, выявляют путем введения меченого соединения, описанного в вариантах реализации в настоящем документе, в поддающуюся обнаружению дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, обеспечения времени, достаточного для протекания метаболизма, и выделения продуктов конверсии из мочи, крови или других биологических образцов.

[0073] Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» обозначает соединение, которое является достаточно прочным, чтобы претерпевать выделение из реакционной смеси до достижения желаемой степени чистоты, и введение в состав эффективного терапевтического агента.

[0074] «Кислота Льюиса» относится к группе, которая может принимать неподеленную пару электронов, то есть, акцептору пары электронов. Кислоты Льюиса могут вступать в реакцию с основанием Льюиса с образованием аддукта Льюиса путем обмена электронной пары, предоставляемой основанием Льюиса.

[0075] «Млекопитающее» включает человека и прирученных животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, коровы, овцы, козы, лошади, кролики), и неприрученных животных, таких как дикие животные.

[0076] «Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее явление или условие может происходить или не происходить, и описание включает случаи, при которых указанное явление или условие происходит, и случаи, при

которых оно не происходит. Например, «необязательно замещенный арил» означает, что арильный радикал может быть замещенным или незамещенным, и описание включает замещенные арильные радикалы и арильные радикалы, не содержащие заместители.

[0077] «Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество» включает, без ограничения, любые добавки, носители, вспомогательные вещества, скользящие вещества, подсластители, разбавители, консерванты, красители/красящие вещества, усилители вкуса, поверхностно-активные вещества, увлажнители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, стабилизаторы, изотонические агенты, растворители или эмульгаторы, одобренные Управлением Соединенных Штатов по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств для применения у человека или прирученных животных.

[0078] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и обладает (или может быть превращена в форму, которая обладает) целевой фармакологической активностью исходного соединения. Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, предложенных в настоящем описании, включают соли, полученные из соответствующего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочноземельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой C_1 - C_4 алкил). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, камфорсульфоокислота, лимонная, глюкогептоновая, глюконовая, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изетионовая, лактобионовая, янтарная, 2-нафталинсульфоокислота, олеиновая, пальмитиновая, пропановая, стеариновая и триметилуксусная кислота; органических сульфокислот, таких как метансульфоокислота, этансульфоокислота, бензолсульфоокислота и п-толуолсульфоокислота; и неорганических кислот, таких как хлороводородная, бромоводородная, серная, азотная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли гидроксигруппы соединения включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или C_1 - C_4 алкильной группы).

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, полученные путем замены кислого протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или координации с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и т.д. Также в указанное определение включены соли аммония и замещенного или четвертичного аммония. Типовые неограничивающие перечни фармацевтически приемлемых солей можно найти в S.M. Berge et al., *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977), и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), p. 732, таблица 38-5, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[0079] Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, предложенных в настоящем описании, как правило, должны быть фармацевтически приемлемыми, т.е. они должны представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Тем не менее, соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке соединения формулы I, соединения формулы II или другого соединения, описанного в настоящем документе. Все соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания или полученные из иной кислоты или основания, включены в объем настоящего изобретения.

[0080] Соли металлов относятся к солям, в которых катион представляет собой металл, такой как те соли, которые образуются, когда кислотный протон, присутствующий в соединении, замещается либо ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного или ионом алюминия; или когда ион металла координируется с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и т.п.

[0081] Металл может представлять собой щелочной металл, щелочноземельный металл, переходный металл или металл основной группы. Неограничивающие примеры подходящих металлов включают литий, натрий, калий, цезий, церий, магний, марганец, железо, кальций, стронций, кобальт, титан, алюминий, медь, кадмий и цинк.

[0082] Неограничивающие примеры подходящих солей металлов включают соли лития, соль натрия, соль калия, соль цезия, соль церия, соль магния, соль марганца, соль железа, соль кальция, соль стронция, соль кобальта, соль титана, соль алюминия, соль меди, соль кадмия и соль цинка.

[0083] Кроме того, соли можно получать путем добавления определенных органических и неорганических кислот, например, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, или органических сульфокислот к основным центрам, как правило, к аминам.

[0084] Наконец, следует понимать, что композиции, описанные в настоящей заявке, содержат соединения, предложенные в настоящем описании, в неионизованной форме, а также в форме цвиттер-иона, и комбинации со стехиометрическими количествами воды в виде гидратов.

[0085] Часто при кристаллизации получают сольват соединения, описанного в вариантах реализации, описанных в настоящем документе. Согласно настоящему описанию термин «сольват» относится к агрегату, содержащему одну или более молекул соединения, описанного в вариантах реализации, описанных в настоящем документе, и одну или более молекул растворителя. Растворитель может представлять собой воду, и в этом случае сольват может представлять собой гидрат. В качестве альтернативы, растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединения, описанные в вариантах реализации, описанных в настоящем документе, могут существовать в виде гидрата, включая моногидрат, дигидрат, гемигидрат, сесквигидрат, тригидрат, тетрагидрат и т.д., а также соответствующих сольватированных форм. Соединение, описанное в вариантах реализации, описанных в настоящем документе, может представлять собой истинный сольват, при этом в других случаях соединение согласно настоящему изобретению может содержать исключительно занесенную воду или смесь соды и некоторого количества занесенного растворителя.

[0086] «Фармацевтическая композиция» относится к составу, содержащему соединение, описанное в настоящем документе, и среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, человеку. Указанная среда включает все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

[0087] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для эффективного лечения болезненных состояний, состояний или нарушений, при которых можно применять соединения. Указанное количество должно быть достаточным для проявления биологического или медицинского ответа в системе тканей или у пациента, подразумеваемого исследователем или врачом. Количество соединения согласно настоящему изобретению, соответствующее терапевтически эффективному количеству, может быть различным в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, способ введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергающегося лечению, и его тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с соединениями, описанными в настоящем документе, и возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Специалисты в данной области техники могут определять указанное терапевтически эффективное количество при помощи традиционных способов на основании собственных знаний, уровня техники и настоящего описания.

[0088] Подразумевается, что термин «лечение», используемый в настоящем описании, обозначает введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению для облегчения или устранения симптомов ВИЧ-инфекции и/или снижения вирусной нагрузки у пациента. Термин «лечение» также охватывает введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению после воздействия вируса на индивидуума, но перед появлением симптомов заболевания и/или перед обнаружением вируса в крови для предотвращения появления симптомов заболевания и/или для предотвращения достижения поддающегося обнаружению уровня вируса в крови, а также введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению для предотвращения перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку путем введения матери, пока она носит плод, и ребенку в течение первых дней жизни.

[0089] Подразумевается, что термин «противовирусный агент», используемый в настоящем описании, обозначает агент (соединение или биологический агент),

который является эффективным в отношении подавления образования и/или репликации вируса у человека, включая, но не ограничиваясь ими, агенты, нарушающие механизмы, необходимые для образования и/или репликации вируса у человека, у хозяина или вируса.

[0090] Подразумевается, что термин «ингибитор репликации ВИЧ», используемый в настоящем описании, обозначает агент, способный снижать или устранять возможность репликации ВИЧ в клетке-хозяине *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

[0091] Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров, что, тем самым, делает возможным образование энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или (*D*)- или (*L*)- в случае аминокислот. Подразумевается, что в настоящее изобретение включены все указанные возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)- изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделять при помощи традиционных способов, например, путем хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного), например, путем хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если соединения, описанные в настоящей заявке, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если конкретно не указано иное, подразумевается, что соединения включают *E*- и *Z*-геометрические изомеры. Кроме того, подразумевается, что включены и все таутомерные формы.

[0092] «Стереоизомеры» относятся к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, связанных при помощи одинаковых связей, но имеющих различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовместимыми зеркальными отражениями друг друга.

[0093] «Таутомер» относится к молекуле, полученной путем переноса протона на другой атом той же молекулы. Настоящее изобретение включает таутомеры любых указанных соединений.

[0094] «Энантимерно обогащенное» соединение относится к соединению, которое содержит более 50% одной из пар энантиомеров. «Энантимерно обогащенное» соединение может иметь энантиомерный избыток (%ee) более 5%, более 10%, более 20%, более 30%, более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 90%, более 95%, более 99% или более 99,9%.

[0095] В настоящем документе ссылка на «примерную» величину или параметр включает (или описывает) варианты реализации, которые относятся к такой величине или параметру per se. Например, описание со ссылкой на «примерно X» включает описание «X». Также, форму единственного числа включают формы множественного числа, если контекст ясно указывает на обратное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, и ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов или из эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

Общие схемы

[0096] Некоторые варианты реализации относятся к многостадийным общим способам синтеза, описанным ниже, а именно общим схемам I-VI. Все замещающие группы в стадиях, описанных ниже, являются такими, как определено следующим образом:

Hal представляет собой галоген,

n представляет собой 1, 2 или 3,

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$,

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил,

каждый R^a , R^b , R^d , R^1 и R^2 независимо представляет собой алкил, арил или аралкил.

Согласно некоторым вариантам реализации Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным.

[0097] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a , R^b , R^d , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил.

[0098] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a , R^b , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил.

[0099] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил.

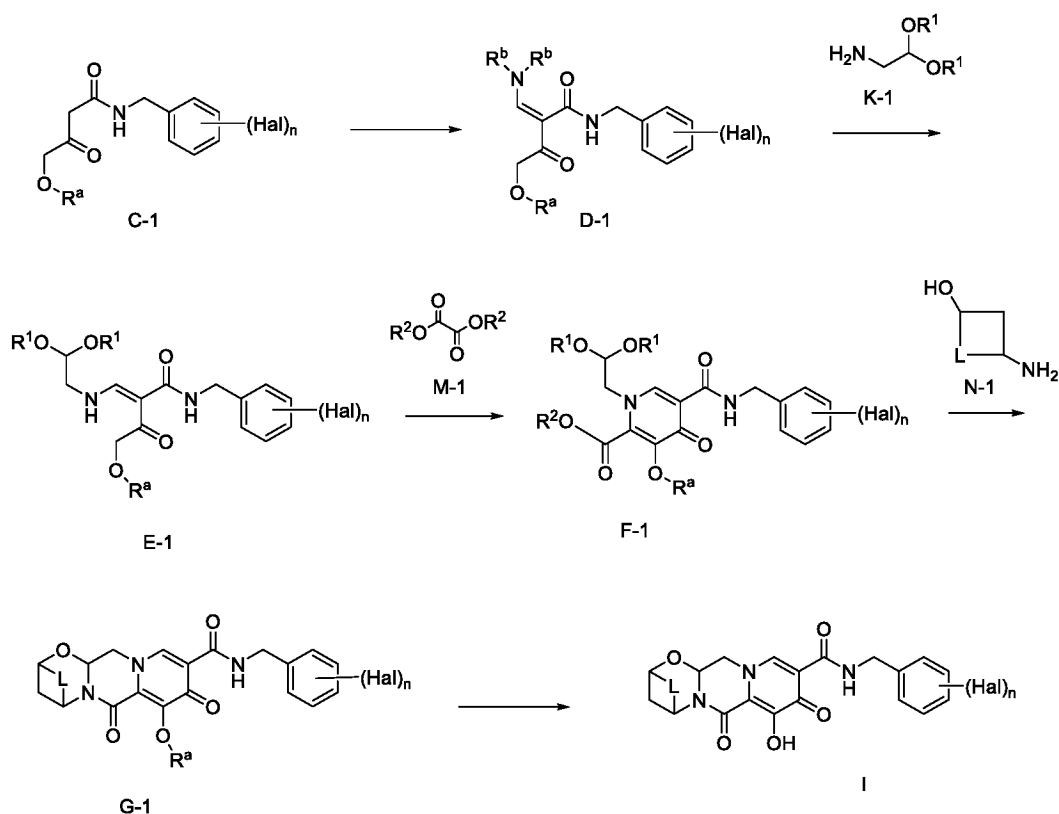
[0100] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^c независимо представляет собой водород, -F, -Cl, гидроксил или метил. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^c независимо представляет собой водород, -F, или -Cl. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^c представляет собой водород.

[0101] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a , R^b , R^d , R^1 и R^2 независимо представляет собой метил, этил, фенил или бензил. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^a , R^b , R^1 и R^2 представляет собой метил. Согласно конкретным вариантам реализации R^d представляет собой этил.

[0102] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^1 представляет собой C₁-C₄алкил и каждый R^1 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^1 представляет собой метил или этил, и каждый R^1 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^1 представляет собой метил, и каждый R^1 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл.

Общая схема I:

[0103] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ согласно общей схеме I:



Общая схема I

где

указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

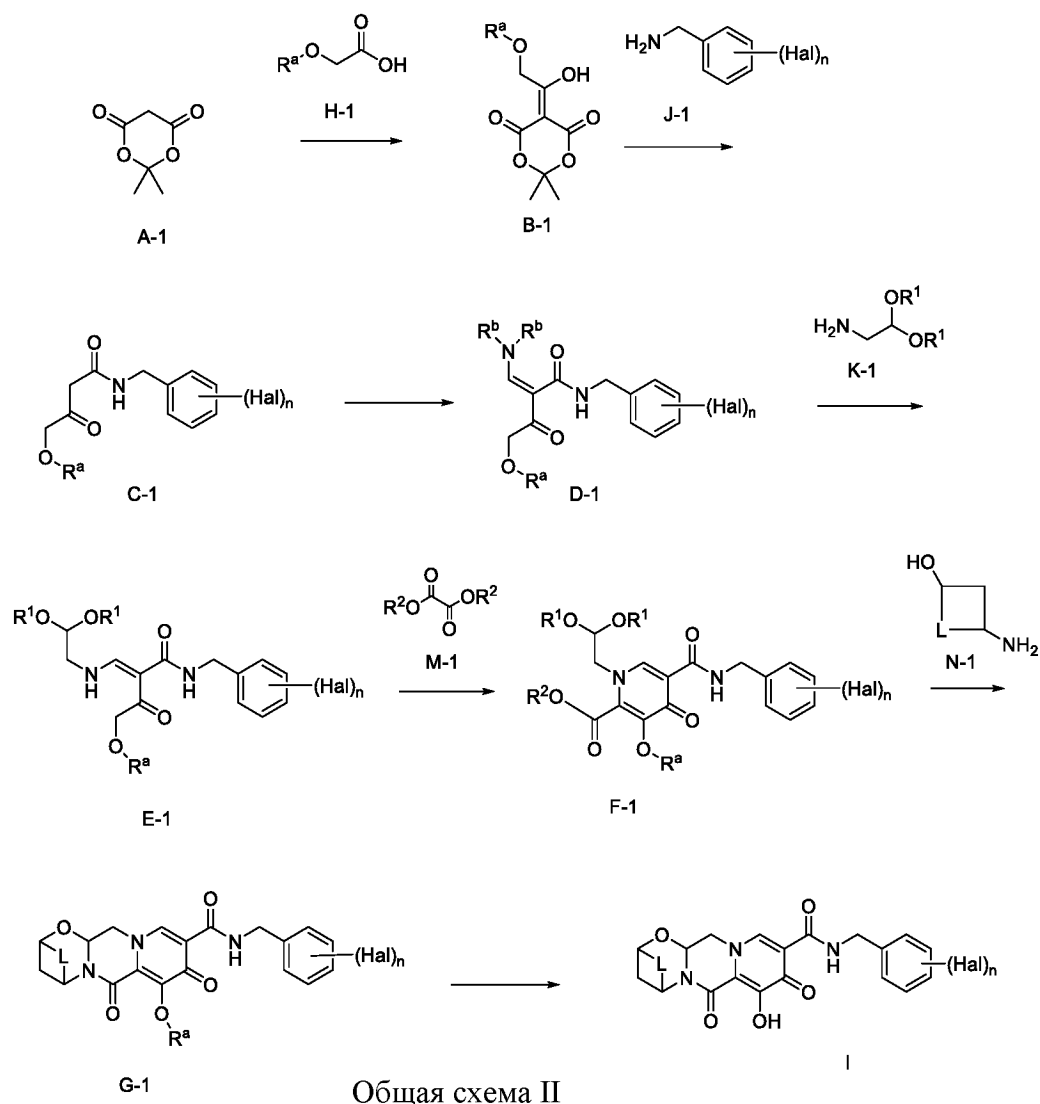
взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой и N-1 или их солями или сокристаллами в присутствии основания с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I.

[0104] Согласно некоторым вариантам реализации N-1 находится в форме соли или сокристалла.

Общая схема II:

[0105] Согласно некоторым вариантам реализации способ согласно общей схеме I предложен:



где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие A-1 с H-1 в присутствии катализатора, основания и ацилирующего реагента с получением B-1;

взаимодействие B-1 с J-1 в присутствии кислоты с получением C-1;

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой и N-1 в присутствии основания с получением G-1;

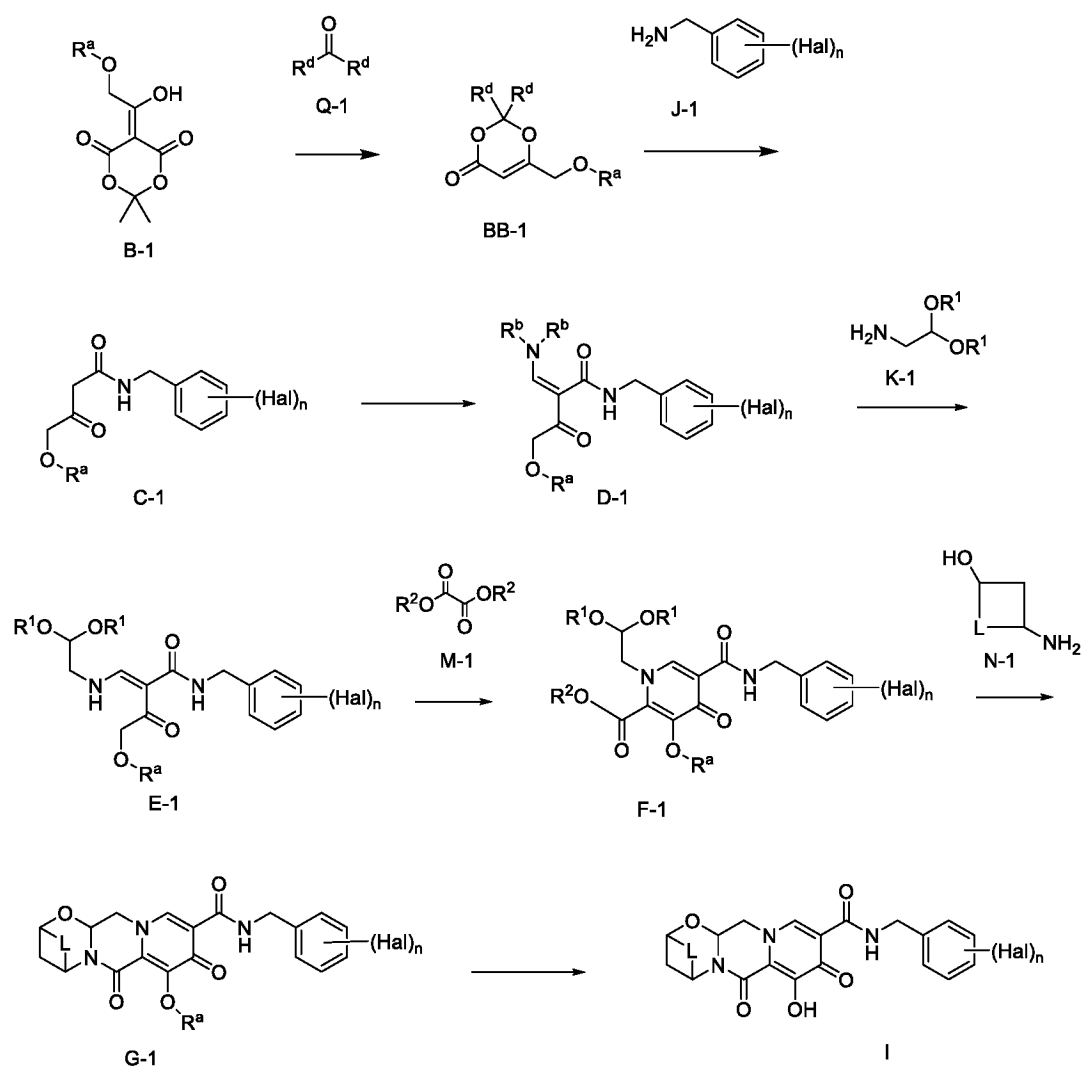
взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I.

[0106] Согласно некоторым вариантам реализации J-1 находится в форме соли или сокристалла.

Согласно некоторым вариантам реализации N-1 находится в форме соли или сокристалла.

Общая схема III:

[0107] Согласно некоторым вариантам реализации способ согласно общей схеме I предложен:



Общая схема III

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие В-1 с Q-1с получением ВВ-1

взаимодействие ВВ-1 с J-1 с получением С-1;

взаимодействие С-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с К-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

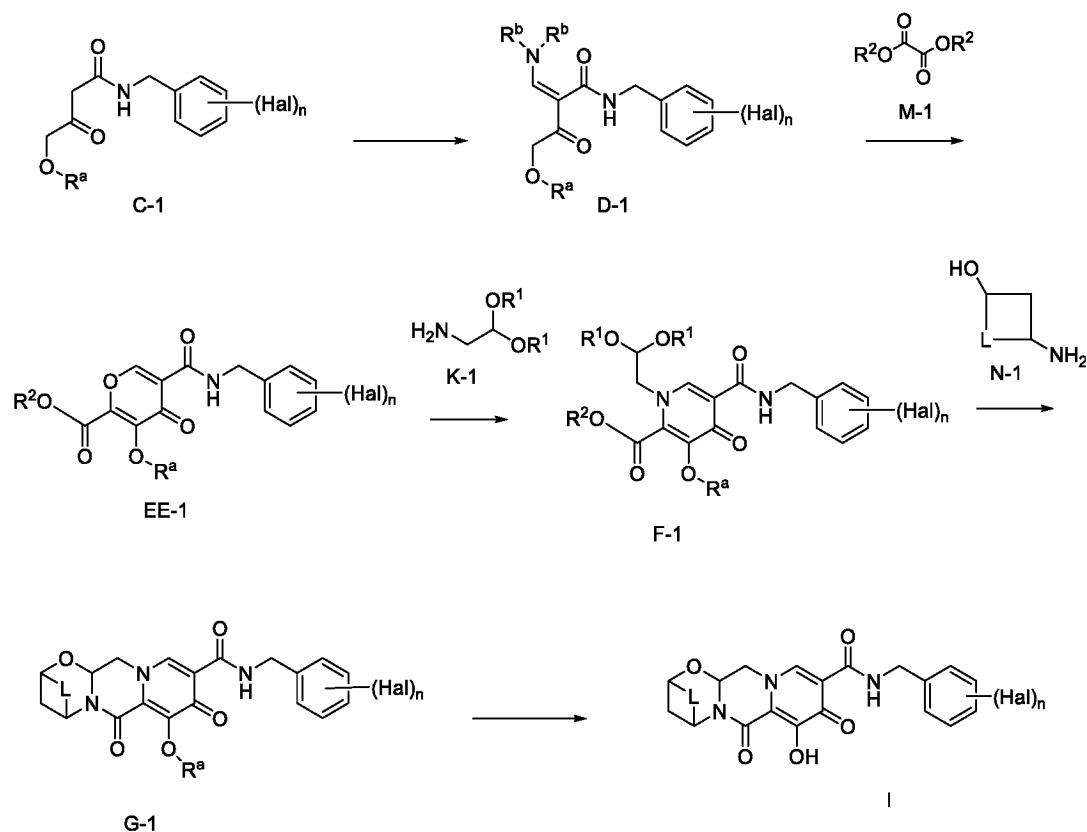
взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой и N-1 или их солями или сокристаллами, в присутствии основания с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I.

[0108] Согласно некоторым вариантам реализации J-1 находится в форме соли или сокристалла.

Общая схема IV:

[0109] Согласно некоторым вариантам реализации способ согласно общей схеме I предложен:



Общая схема IV

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с M-1 с получением EE-1;

взаимодействие EE-1 с K-1 с получением F-1;

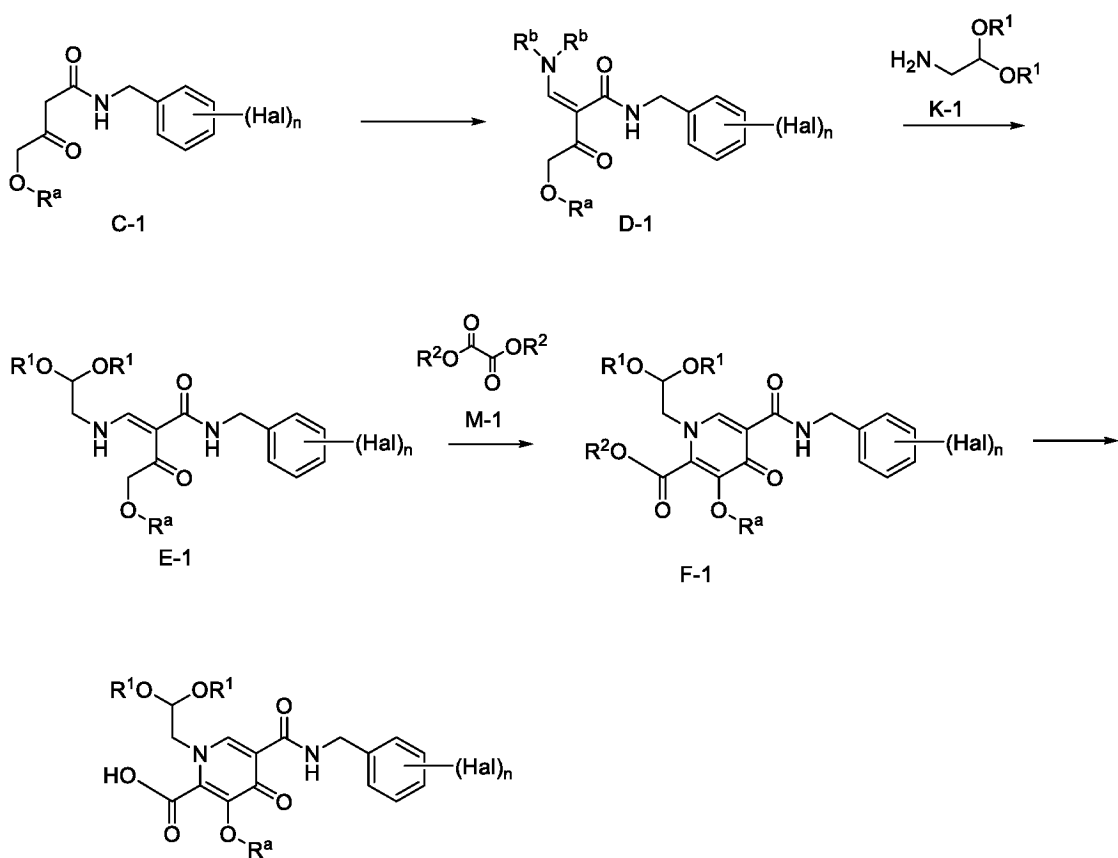
взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой и N-1 в присутствии основания с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I.

Согласно некоторым вариантам реализации N-1 находится в форме соли или сокристалла.

Общая схема V

[0110] Согласно некоторым вариантам реализации способ согласно общей схеме I предложен:



II Общая схема V

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

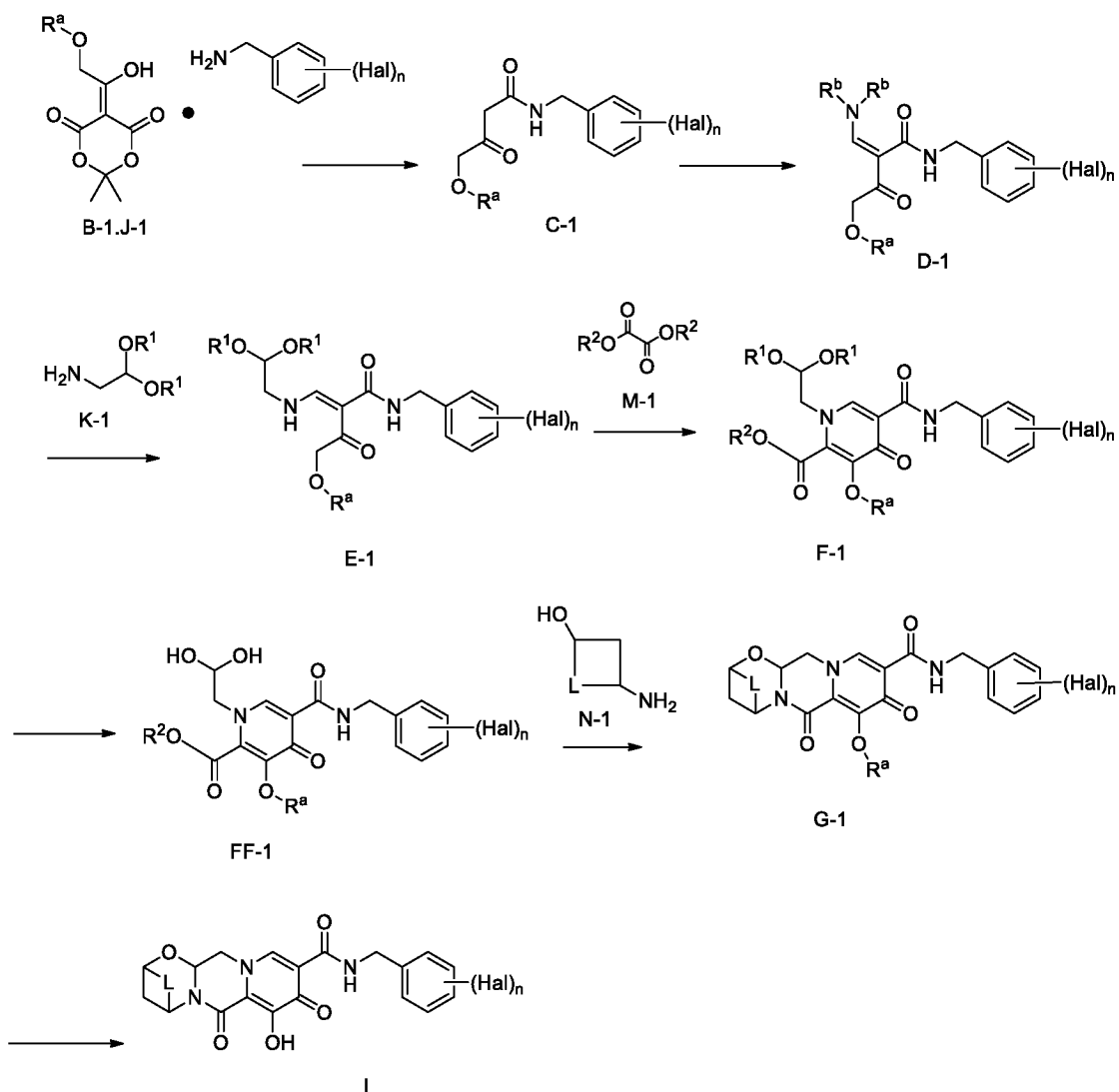
взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1 с основанием с получением соединения формулы II.

Общая схема VI

[0111] Согласно некоторым вариантам реализации способ согласно общей схеме I предложен:



Общая схема VI

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие B-1.J-1 в условиях, подходящих для получения C-1;

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1;

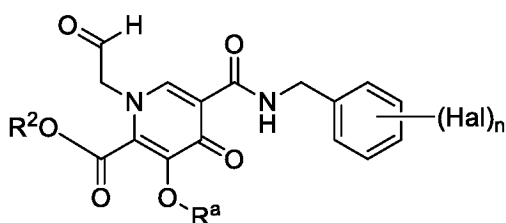
взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой с получением FF-1;

взаимодействие FF-1 с N-1 или его солями или сокристаллами в присутствии добавки с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I.

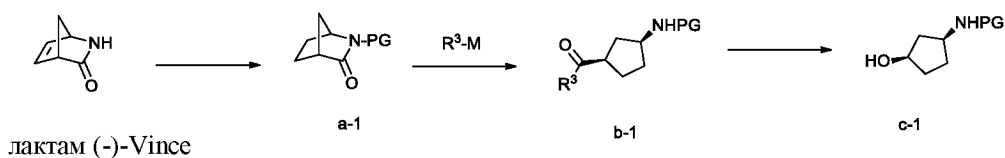
[0112] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой приводит к следующему альдегиду:



Который гидрируют с получением FF-1.

Общая схема VII

[0113] Некоторые варианты реализации относятся к многостадийным способам синтеза, описанным ниже, а именно к общей схеме VII:



Общая схема VII

где указанный способ включает следующие стадии:

гидрирование лактама (-)-Vince и защиту восстановленного продукта с получением a-1;

взаимодействие a-1 с R³-M с получением b-1;

окисление b-1 и гидролиз продукта окисления с получением c-1.

[0114] На общей схеме VII:

PG представляет собой защитную группу; и

R^3M представляет собой *n*-алкил реактива Гриньяра или алкиллитийорганический реагент.

[0115] Согласно некоторым вариантам реализации защитная группа (PG) выбран из группы, состоящей из Вос, фталимида, бензила, FMос, ацетила, трифенилметила, трифторацетила, бензилиден, *p*-толуолсульфонамида, *p*-метоксибензилкарбонила, бензоила, *p*-метоксибензила, карбаматов, 3,4-диметоксибензила, *p*-метоксифенила, сульфаниламидов и карбобензилокси. Согласно конкретным вариантам реализации защитная группа представляет собой Вос.

[0116] Согласно некоторым вариантам реализации R^3M представляет собой галогенид этилмагния, галогенид *n*-пропилмагния и галогенид *n*-бутилмагния, метиллития, *n*-бутиллития или *n*-гексиллития. Согласно конкретным вариантам реализации R^3M представляет собой бромид метилмагния.

Схема VIII

[0117] Некоторые варианты реализации относятся к многостадийным способам синтеза, описанным ниже, а именно схеме VIII:

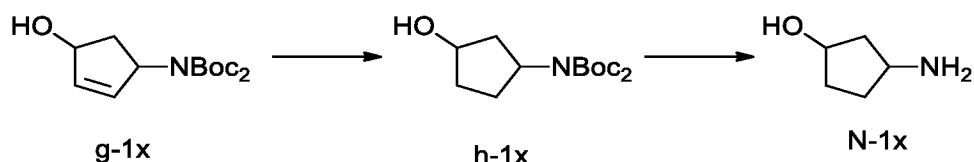


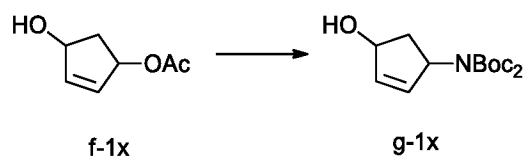
Схема VIII

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие *g*-1x в условиях, эффективных для получения *h*-1x; и

взаимодействие *h*-1x в условиях, эффективных для получения *N*-1x.

[0118] Согласно некоторым вариантам реализации способ дополнительно включает стадию:



взаимодействие f-1x в условиях, эффективных для получения g-1x.

[0119] Согласно некоторым вариантам реализации g-1x гидрируют в присутствии катализатора и источника водорода с получением h-1x.

[0120] Согласно некоторым вариантам реализации катализатор выбран из группы, состоящей из катализаторов на основе палладия (Pd), PtO₂, никеля Ренея, RhCl(PPh₃)₃, катализатора Нойори и катализатора Крабтри. Примеры палладиевого катализатора включают Pd/C. Согласно некоторым вариантам реализации катализатор выбран из группы, состоящей из Pd/C, PtO₂, никеля Ренея, RhCl(PPh₃)₃, катализатора Нойори и катализатора Крабтри. Согласно некоторым вариантам реализации катализатор представляет собой PtO₂.

[0121] Согласно некоторым вариантам реализации источник водорода представляет собой муравьиную кислоту, гидразин, дигидронафталин, дигидроантрацен, газообразный H₂ или эфир Ганча и изопропанол. Согласно конкретным вариантам реализации источник водорода представляет собой газообразный H₂. Согласно конкретным вариантам реализации источник водорода представляет собой газообразный H₂ в атмосфере водорода.

[0122] Согласно некоторым вариантам реализации h-1x подвергают взаимодействию с кислотой с получением N-1x. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой сульфоновую кислоту, включая, но не ограничиваясь ими, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и камфорсульфоновую кислоту; неорганическую кислоту, включая, но не ограничиваясь ими, фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту и серную кислоту; карбоновую кислоту включая, но не ограничиваясь ими, трифторуксусную кислоту, щавелевую кислоту и бензойную кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой

хлористоводородную кислоту. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой безводную хлористоводородную кислоту.

[0123] Согласно некоторым вариантам реализации g-1x представляет собой



[0124] Согласно некоторым вариантам реализации f-1x представляет собой

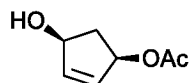


Схема IX

[0125] Некоторые варианты реализации относятся к многостадийным способам синтеза, описанным ниже, а именно к общей схеме IX:

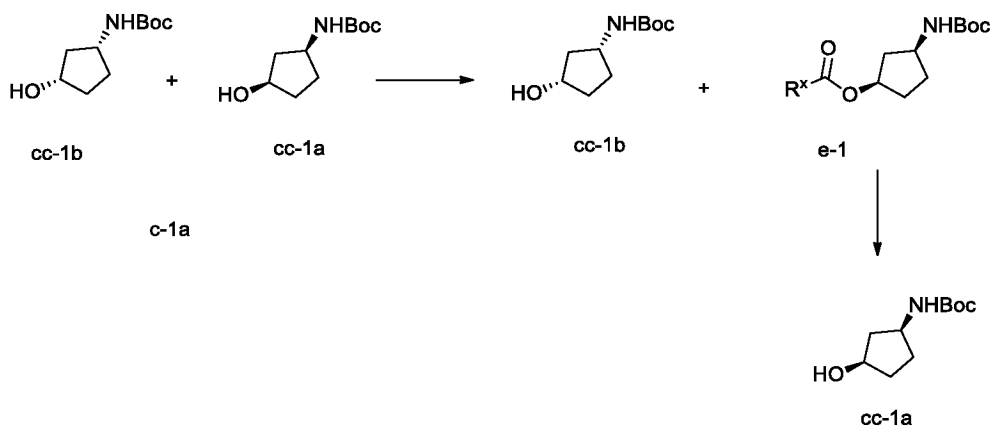


Схема IX

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие рацемического c-1a (который представляет собой смесь cc-1b и cc-1a) с донором ацила и ферментом с получением cc-1b и e-1;

выделение e-1 из cc-1b; и

гидролиз e-1 с получением энантимерно обогащенного cc-1a.

[0126] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C_1 - C_6)алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, CN, $-NR^{z1}R^{z2}$, $C(O)R^{z1}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-OC(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)NR^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)OR^{z2}$, $-SR^{z1}$, $-S(O)_{1-2}R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, $NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$ и OR^{z1} .

[0127] Согласно некоторым вариантам реализации R^{z1} и R^{z2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гетероалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3 - 12-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5 - 10-членного гетероарила.

[0128] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C_1 - C_6)алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, $-C(O)OR^{z1}$ и R^{z1} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, и 3 - 12-членного гетероциклила.

[0129] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C_1 - C_6)алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, $-C(O)OR^{z1}$ и R^{z1} выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

[0130] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C_1 - C_4)алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H и CO_2H .

[0131] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой метил или $(CH_2)_3-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой $(CH_2)_3-CO_2H$.

[0132] Согласно некоторым вариантам реализации донор ацила представляет собой ангидрид или сложный эфир. Согласно некоторым вариантам реализации ангидрид включает, но не ограничивается ими, глутаровый ангидрид и уксусный ангидрид. Согласно некоторым вариантам реализации сложный эфир включает, но не ограничивается ими, винилацетат, изопропенилацетат, 4-хлорфенилацетат и этилметоксиацетат. Согласно конкретным вариантам реализации донор ацила представляет собой глутаровый ангидрид.

[0133] Согласно некоторым вариантам реализации фермент представляет собой липазу. Согласно некоторым вариантам реализации липаза включает, но не ограничивается ими, Novozyme 435, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL и MML. Согласно некоторым вариантам реализации липаза включает, но не ограничивается ими, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL и MML. Согласно некоторым вариантам реализации фермент представляет собой CAL-B. Согласно некоторым вариантам реализации фермент представляет собой Novozyme 435.

[0134] Novozyme 435 представляет собой CAL-B липазу иммобилизованную на гидрофобной носителе (акриловая смола).

[0135] CAL-B представляет собой липазу из *Candida antarctica* B.

[0136] CAL-A представляет собой липазу из *Candida antarctica* A.

[0137] PPL представляет собой липазу из поджелудочной железы свиньи.

[0138] PSL представляет собой липазу из *Pseudomonas* *serasia*.

[0139] PSL-C представляет собой иммобилизованную липазу из *Pseudomonas* *serasia*.

[0140] CRL представляет собой липазу из *Candida rugosa*.

[0141] MML представляет собой липазу из *Mucor miehei*.

Схема X

[0142] Некоторые варианты реализации относятся к многостадийным способам синтеза, описанным ниже, а именно к общей схеме X:

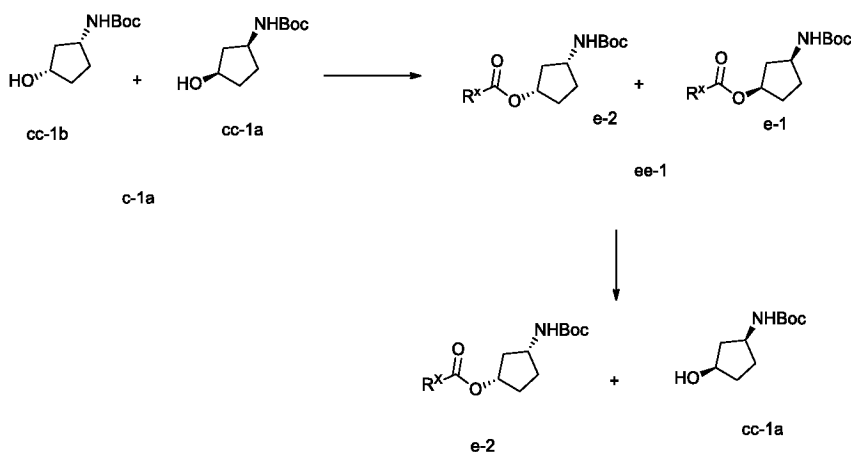


Схема X

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие рацемического c-1a (который представляет собой смесь cc-1b и cc-1a) с донором ацила с получением рацемического ee-1;

взаимодействие рацемического ee-1 (который представляет собой смесь e-1 и e-2) с ферментом с получением e-2 и cc-1a; и

выделение энантиомерно обогащенного cc-1a.

[0143] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C₁-C₆)алкил-R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, CN, -NR^{z1}R^{z2}, C(O)R^{z1}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -OC(O)NR^{z1}R^{z2}, -NR^{z1}C(O)R^{z2}, -NR^{z1}C(O)NR^{z2}, -NR^{z1}C(O)OR^{z2}, -SR^{z1}, -S(O)₁₋₂R^{z1}, -S(O)₂NR^{z1}R^{z2}, -NR^{z1}S(O)₂R^{z2}, NR^{z1}S(O)₂R^{z2}, и OR^{z1}.

[0144] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-6алкила, C₂-6алкенила, C₂-6алкинила, C₁-6гетероалкила, C₃-10циклоалкила, 3 - 12-членного гетероциклила, C₆-10арила и 5 - 10-членного гетероарила.

[0145] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C₁-C₆)алкил-R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, -C(O)OR^{z1} и R^{z1} выбран из

группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, C₃₋₁₀циклоалкила, и 3 - 12-членного гетероциклила.

[0146] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C₁₋₆)алкил-R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, -C(O)OR^{z1} и R^{z1} выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆алкила.

[0147] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C₁₋₄)алкил-R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H и CO₂H.

[0148] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой метил или (CH₂)₃-CO₂H. Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (CH₂)₃-CO₂H.

[0149] Согласно некоторым вариантам реализации донор ацила включает, но не ограничивается ими, ангидрид или хлорангидрид. Согласно некоторым вариантам реализации ангидрид включает, но не ограничивается ими, янтарный ангидрид и уксусный ангидрид. Согласно некоторым вариантам реализации хлорангидрид включает, но не ограничивается ими, ацетилхлорид и бензоилхлорид. Согласно конкретным вариантам реализации донор ацила представляет собой глутаровый ангидрид.

[0150] Согласно некоторым вариантам реализации фермент представляет собой липазу, такую как, но не ограничиваясь ими, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL и MML. Согласно конкретным вариантам реализации фермент представляет собой CAL-B.

Схема XI

[0151] Некоторые варианты реализации относятся к многостадийным способам синтеза, описанным ниже, а именно схеме XI:

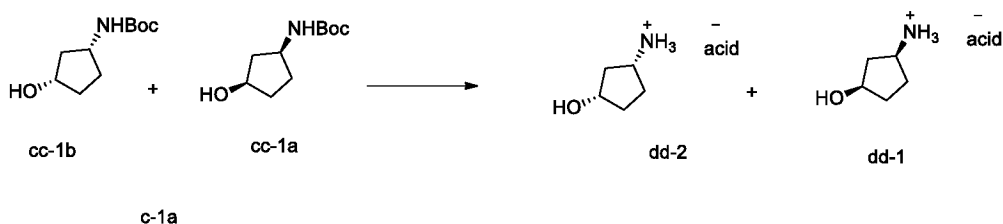


Схема XI

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие рацемического с-1а (который представляет собой смесь сс-1b и сс-1а) с хиральной кислотой с получением dd-1 и dd-2; и

выделение энантимерно обогащенного dd-1.

[0152] Согласно некоторым вариантам реализации хиральная кислота выбрана из группы, состоящей из:

- отдельных энантимеров карбоновых кислот, включая, но не ограничиваясь ими: напроксен, фенилантарную кислоту, яблочную кислоту, 2-фенилпропионовую кислоту, альфа-метокси-фенилуксусную кислоту, (2R,3R)-2,3-дигидрокси-4-оксо-4-(фениламино)бутановую кислоту (англ. tartranilic acid), 3-фенилмолочную кислоту, α-гидроксиизовалериановую кислоту, (2R,3R)-2,3-дигидрокси-4-оксо-4-(2'-метокси-фениламино)бутановую кислоту (англ. 2'-methoxy-tartranilic acid), (альфа-метилбензил)фталамовую кислоту, (2R,3R)-2,3-дигидрокси-4-оксо-4-(2'-хлор-фениламино)бутановую кислоту (англ. 2'-chloro-tartranilic acid), пироглутаминовую кислоту;
- отдельных энантимеров производных миндальной кислоты, включая, но не ограничиваясь ими: миндальную кислоту, 2-хлорминдальную кислоту, 4-бромминдальную кислоту, О-ацетилминдальную кислоту, 4-метилминдальную кислоту;
- отдельных энантимеров сульфоновых кислот, включая, но не ограничиваясь ими: камфорсульфоновую кислоту;
- отдельных энантимеров производных винной кислоты, включая, но не ограничиваясь ими: винную кислоту, гидрат дибензоилвинной кислоты, ди-п-анизоилвинную кислоту, ди-толуилвинную кислоту, гидрат дибензоилвинной кислоты;

- отдельных энантиомеров производных фосфорной кислоты, включая, но не ограничиваясь ими: фенцифос гидрат, хлорцифос, аницифос, BINAP фосфат; и
- отдельных энантиомеров аминокислот, включая, но не ограничиваясь ими: N-ацетил-фенилаланин, N-ацетиллейцин, N-ацетил-пролин, *вос*-фенилаланин и *вос*-гомофенилаланин.
- [0153] Согласно некоторым вариантам реализации хиральная кислота представляет собой отдельные энантиомеры карбоновой кислоты.
- [0154] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой (R)-напроксен. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой *R*-(+)-миндальную кислоту.
- [0155] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой (S)-напроксен. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой *S*-(+)-миндальную кислоту.
- [0156] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие с хиральной кислотой осуществляют в растворителе, выбранном из группы, состоящей из воды, ацетонитрила, этанола, изопропанола, метилэтилкетона, изопропилацетата, диоксана, смеси воды и смешивающихся с водой органических растворителей, таких как этанол и изопропанол, галогенированных растворителей, таких как дихлорметан и хлороформ. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой воду или изопропанол или их смеси. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой воду. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой изопропанол.
- [0157] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь с хиральной кислотой перемешивают при температуре от 0 до 120 °С, от 20 до 120 °С, от 50 до 120 °С, от 80 до 120 °С или примерно 100 °С. Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 20 °С.
- [0158] Согласно некоторым вариантам реализации выделение dd-1 включает селективную перекристаллизацию dd-1. Согласно некоторым вариантам

реализации перекристаллизацию осуществляют в воде, ацетонитриле, этаноле, изопропаноле, метилэтилкетоне, изопропилацетате, диоксане; смеси воды и смешивающихся с водой органических растворителей, таких как этанол и изопропанол, или галогенированном растворителе, таком как дихлорметан или хлороформ. Согласно некоторым вариантам реализации перекристаллизацию осуществляют в смеси метилэтилкетона и воды.

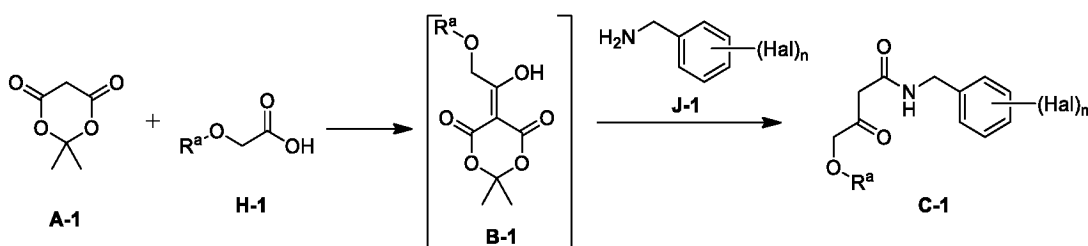
[0159] Согласно некоторым вариантам реализации dd-1 осаждают из раствора и фильтруют.

[0160] На схемах VII –XI описаны стадии и промежуточные соединения, которые подходят для получения и N-1 и/или соединения формулы I.

Общие схемы – отдельные стадии

[0161] Дополнительные варианты реализации относятся к отдельным стадиям многостадийных общих способов синтеза, описанных выше, а именно к общим схемам I-V и VI - XI. Указанные отдельные стадии и промежуточные соединения настоящего изобретения подробно описаны ниже. Все замещающие группы на стадиях, описанных ниже, являются такими, как определено в многостадийном способе выше.

A. Ацилирование и амидирование кислоты Мельдрума с получением C-1:



1. Превращение A-1 в B-1

[0162] Согласно конкретным вариантам реализации один эквивалент кислоты Мельдрума (A-1) и подходящий катализатор суспендируют в подходящем растворителе, и полученный раствор обрабатывают примерно 1,2 эквивалентами H-1. Примерно 2 эквивалента подходящего основания медленно добавляют к

полученному раствору, с последующим добавлением примерно 1,1 эквивалента подходящего ацилирующего реагента. Взаимодействие осуществляют при примерно 20 - 80 °С и проводят до полного расходования кислоты Мельдрума по результатам контроля с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники.

[0163] Согласно некоторым вариантам реализации катализатор представляет собой нуклеофильное амин-содержащее соединение, такое как, но не ограничиваясь ими, 4-диметиламинопиридин, имидазол, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или пиридин. Согласно дополнительным вариантам реализации катализатор представляет собой нуклеофильное фосфин-содержащее соединение, такое как, но не ограничиваясь ими, трифенилфосфин. Согласно конкретному варианту реализации катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин.

[0164] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель или ароматический растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой ароматический растворитель. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан или *N*-метил-2-пирролидинон. Примеры ароматических растворителей для указанного выше взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, пиридин, толуол, ксилол, бензол или хлорбензол. Согласно другим дополнительным вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую по меньшей мере один из указанных выше растворителей. Например, согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух, полярных апротонных растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилформамида, *N,N*-диметилацетамида, 1,4-диоксана и *N*-метил-2-пирролидинона. Согласно другим вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух ароматических растворителей,

выбранных из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно одному из вариантов реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилформамида, *N,N*-диметилацетамида, 1,4-диоксана, *N*-метил-2-пирролидинона, пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

[0165] Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C_1 - C_4)алкил, (C_2 - C_{10})арил или (C_2 - C_{10})арил(C_1 - C_4)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C_1 - C_4)алкил, (C_6 - C_{10})арил или (C_6 - C_{10})арил(C_1 - C_4)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C_1 - C_4)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой $-CH_3$, то есть H-1 представляет собой метоксиуксусную кислоту.

[0166] Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой аминное основание, ароматическое основание, неорганический карбонат, гидрид металла, алкоксид или их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой аминное основание. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой ароматическое основание. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой неорганический карбонат. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой алкоксид. Примеры аминных оснований включают, но не ограничиваются ими, триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, хинуклидин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, трипропиламин и трибутиламин. Примеры ароматических аминных оснований включают, но не ограничиваются ими, пиридин. Примеры неорганических карбонатов включают, но не ограничиваются ими, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Примеры гидридов металлов, включают, но не ограничиваются ими, гидрид натрия или гидрид калия. Примеры алкоксидов включают, но не ограничиваются ими, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия или трет-бутоксид лития. Согласно другим дополнительным вариантам реализации основание представляет собой смесь, содержащую по меньшей мере

одно из предыдущих оснований. Например, согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух аминных оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух ароматических оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух неорганических карбонатов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух гидридов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух алкоксидов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух оснований из группы, состоящей из триэтиламина, *N,N*-диизопропилэтиламина, хинуклидина, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, трипропиламина, трибутиламина, пиридина, карбоната лития, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, гидроксида натрия, гидроксида калия, метоксида натрия, трет-бутоксида натрия и трет-бутоксида лития. Согласно конкретному варианту реализации основание представляет собой триэтиламин.

[0167] Согласно некоторым вариантам реализации ацилирующий реагент представляет собой реагент, активирующий карбоновую кислоту, производное карбодиимида или их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации ацилирующий реагент представляет собой реагент, активирующий карбоновую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации ацилирующий реагент представляет собой производное карбодиимида. Согласно некоторым вариантам реализации ацилирующий реагент представляет собой смесь реагента, активирующего карбоновую кислоту, и производного карбодиимида. Примеры реагентов, активирующих карбоновую кислоту, включают, без ограничения, пивалоилхлорид, карбинилдиимидазол, тионилхлорид и оксалилхлорид. Примеры производных карбодиимида включают, без ограничения, карбинилдиимидазол и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид. Согласно некоторым вариантам реализации ацилирующий реагент представляет собой пивалоилхлорид, карбинилдиимидазол, тионилхлорида, оксалилхлорид или *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид. Согласно некоторым вариантам реализации ацилирующий реагент представляет собой смесь до трех или до двух реагентов из группы, состоящей из пивалоилхлорида,

карбинилдиимидзола, тионилхлорида, оксалилхлорида или N,N' -дициклогексилкарбодиимида. Согласно некоторым вариантам реализации ацилирующий реагент представляет собой пивалоилхлорид. Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие осуществляют при примерно 20 - 70 °С, примерно 20 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 20 - 30 °С, примерно 30 - 80 °С, примерно 30 - 70 °С, примерно 30 - 60 °С, примерно 30 - 50 °С, примерно 30 - 40 °С, примерно 40 - 80 °С, примерно 40 - 70 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 40 - 50 °С, примерно 50 - 80 °С, примерно 50 - 70 °С, примерно 50 - 60 °С, примерно 60 - 80 °С, примерно 60 - 70 °С, примерно 70 - 80 °С или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие осуществляют при примерно 35 - 40 °С, примерно 40 - 45 °С, примерно 45 - 50 °С или любом поддиапазоне между ними.

[0168] Согласно конкретным вариантам реализации катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин, растворитель представляет собой ацетонитрил, R^a представляет собой $-CH_3$, основание представляет собой триэтиламин, ацилирующий реагент представляет собой пивалоилхлорид и взаимодействие осуществляют при примерно 45 - 50 °С.

2. *Превращение В-1 в С-1*

[0169] В отдельном сосуде примерно 1,2 эквивалента **J-1** суспендируют в подходящем растворителе. Полученный раствор обрабатывают примерно 1,5 эквивалентами подходящей кислоты, и затем указанный кислотный раствор добавляют к указанной выше продолжающейся реакции ацилирования. Реакцию оставляют протекать в течение от примерно 12 до примерно 24 часов при примерно 20 - 80 °С, после чего растворитель удаляют и **C-1** извлекают и очищают из остатка с использованием любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография на силикагеле и кристаллизация.

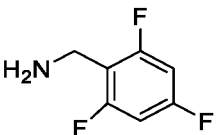
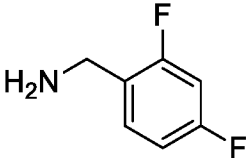
[0170] Согласно некоторым вариантам реализации **J-1** суспендируют в полярном апротонном растворителе или ароматическом растворителе. Согласно некоторым вариантам реализации **J-1** суспендируют в полярном апротонном растворителе. Согласно некоторым вариантам реализации **J-1** суспендируют в

ароматическом растворителе. Примеры полярного апротонного растворителя включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан и *N*-метил-2-пирролидинон. Примеры ароматических растворителей включают, но не ограничиваются ими, пиридин, толуол, ксилол, бензол и хлорбензол. Согласно другим дополнительным вариантам реализации **J-1** суспендируют в смеси растворителей, содержащей один или более полярных апротонных растворителей и/или один или более ароматических растворителей. Согласно некоторым вариантам реализации **J-1** суспендируют в смеси растворителей, содержащей до трех или до двух полярных апротонных растворителей. Согласно некоторым вариантам реализации **J-1** суспендируют в смеси растворителей, содержащей до трех или до двух ароматических растворителей. Согласно некоторым вариантам реализации **J-1** суспендируют в смеси растворителей, содержащей до трех или до двух растворителей из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилформамида, *N,N*-диметилацетида, 1,4-диоксана, *N*-метил-2-пирролидинона, пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно дополнительному варианту реализации **J-1** суспендируют в ацетонитриле.

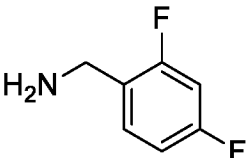
[0171] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту, органическую кислоту или галогенированную органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой органическую кислоту. Примеры неорганических кислот, включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту и йодистоводородную кислоту. Примеры органических кислот, включают, но не ограничиваются ими, муравьиную кислоту и уксусную кислоту. Согласно другим вариантам реализации органическая кислота представляет собой галогенированную органическую кислоту. Примеры галогенированных органических кислот включают, но не ограничиваются ими, трифторметансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту и перфторпропионовую кислоту. Согласно другим дополнительным вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую одну или

более органических кислот и одну или более неорганических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух неорганических кислот. Согласно определенному варианту реализации кислота представляет собой смесь до трех или до двух кислот, выбранных из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты и перфторпропионовой кислоты. Согласно конкретному варианту реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

[0172] Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 1-3$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 2$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 3$. Согласно дополнительным вариантам реализации **J-1**

представляет собой  или . Согласно некоторым

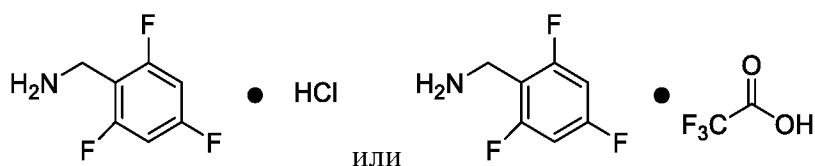
вариантам реализации **J-1** представляет собой . Согласно

дополнительным вариантам реализации **J-1** представляет собой .

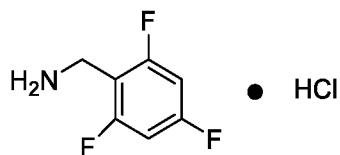
[0173] Согласно другим дополнительным вариантам реализации **J-1** находится в форме соли или сокристалла, например, но не ограничиваясь ими, соль или

сокристалл хлористоводородной кислоты или трифторуксусной кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации J-1 представляет собой соль или сокристалл метансульфоновой кислоты.

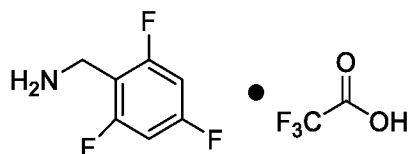
[0174] Например, согласно некоторым вариантам реализации J-1 представляет собой:



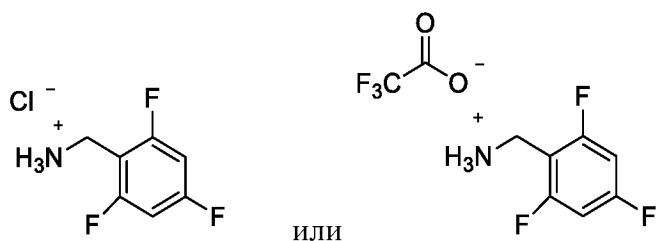
[0175] Согласно конкретному варианту реализации J-1 представляет собой



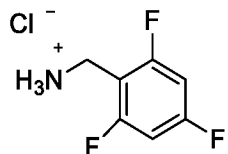
[0176] Согласно конкретному варианту реализации J-1 представляет собой



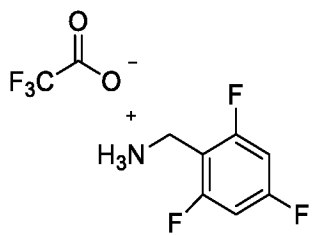
[0177] Например, согласно некоторым вариантам реализации J-1 представляет собой:



[0178] Согласно конкретному варианту реализации J-1 представляет собой



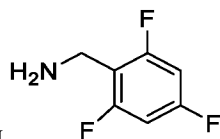
[0179] Согласно конкретному варианту реализации J-1 представляет собой



[0180] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие осуществляют при примерно 20 - 70 °С, примерно 20 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 20 - 30 °С, примерно 30 - 80 °С, примерно 30 - 70 °С, примерно 30 - 60 °С, примерно 30 - 50 °С, примерно 30 - 40 °С, примерно 40 - 80 °С, примерно 40 - 70 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 40 - 50 °С, примерно 50 - 80 °С, примерно 50 - 70 °С, примерно 50 - 60 °С, примерно 60 - 80 °С, примерно 60 - 70 °С, примерно 70 - 80 °С или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие осуществляют при примерно 35 - 40 °С, примерно 40 - 45 °С, примерно 45 - 50 °С или любом поддиапазоне между ними.

[0181] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель удаляют при пониженном давлении. Согласно конкретным вариантам реализации С-1 экстрагируют из неочищенного остатка с помощью экстракции растворителями. Согласно конкретному варианту реализации неочищенный остаток растворяют в органическом растворителе, таком как этилацетат, и органический слой промывают водой. Объединенные водные слои экстрагируют органическим растворителем, таким как этилацетат. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, и объединенные бикарбонатные промывки обратно экстрагируют органическим растворителем, таким как этилацетат. Общие объединенные органические слои сушат над высушивающим агентом, таким как сульфат магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищают с использованием любой подходящей методики, такой как хроматография на силикагеле, с получением С-1.

[0182] Согласно конкретным вариантам реализации **J-1** суспендируют в ацетонитриле, кислота представляет собой трифторуксусную кислоту, **J-1**



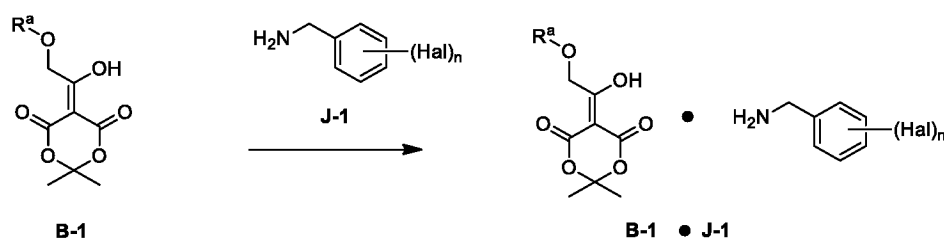
представляет собой и взаимодействие осуществляют при примерно 45 - 50 °С.

3. Образование **C-1** через соль **B-1•J-1**

[0183] Альтернативно, согласно некоторым вариантам реализации **C-1** получают посредством образования соли **B-1•J-1** согласно процедуре ниже.

а. Образование соли **B-1•J-1** путем добавления **J-1** к **B-1**

1

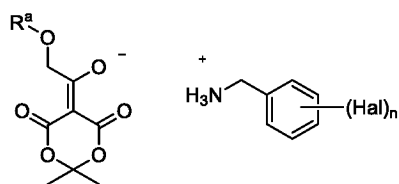


[0184] Свободную кислоту **B-1** (примерно 1 эквивалент) растворяют в растворителе, с последующим добавлением **J-1** (от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов). Согласно некоторым вариантам реализации соль выдерживают до 12 часов, до 10 часов, до 8 часов, до 6 часов, до 4 часов или до 3 часов. Соль получают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, фильтрацию с растворителями, экстракцию, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

[0185] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель или ароматический растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет

собой ароматический растворитель. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан или *N*-метил-2-пирролидинон. Примеры ароматических растворителей для указанного выше взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, пиридин, толуол, ксилол, бензол или хлорбензол. Согласно другим дополнительным вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую по меньшей мере один из указанных выше растворителей. Например, согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух полярных апротонных растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилформамида, *N,N*-диметилацетамида, 1,4-диоксана и *N*-метил-2-пирролидинона. Согласно другим вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух ароматических растворителей, выбранных из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно одному из вариантов реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилформамида, *N,N*-диметилацетамида, 1,4-диоксана, *N*-метил-2-пирролидинона, пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

[0186] Согласно некоторым вариантам реализации В-1.J-1 представляет собой:

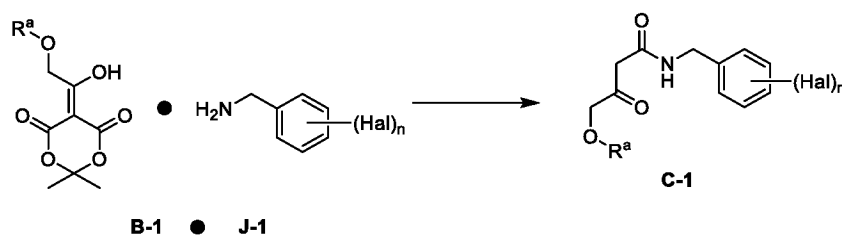


[0187] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 15 - 30 °С, примерно 20 - 70 °С, примерно 20 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 20 - 30 °С, примерно 30 - 80 °С, примерно 30 - 70 °С, примерно 30 - 60 °С, примерно 30 - 50 °С, примерно 30 - 40 °С, примерно 40 - 80 °С, примерно 40 - 70 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 40 - 50 °С, примерно 50 - 80 °С, примерно 50 - 70 °С, примерно 50 - 60 °С, примерно

60 - 80 °С, примерно 60 - 70 °С, примерно 70 - 80 °С или любом поддиапазоне между ними. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 15 до примерно 25 °С.

[0188] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил и взаимодействие протекает при от примерно 18 до примерно 25 °С.

b. Образование C-1 из соли B-1•J-1



[0189] Соль **B-1•J-1** (примерно 1 эквивалент) суспендируют в подходящем растворителе. Полученный раствор обрабатывают примерно 0,1 - 1 эквивалентами подходящей кислоты. Реакцию оставляют протекать в течение примерно 12 до примерно 24 часов при примерно 20 - 80 °С, после чего растворитель удаляют и **C-1** извлекают и очищают из остатка с использованием любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография на силикагеле, кристаллизация и фильтрация.

[0190] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель или ароматический растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой ароматический растворитель. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан или *N*-метил-2-пирролидинон. Примеры ароматических растворителей для указанного выше

взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, пиридин, толуол, ксилол, бензол или хлорбензол. Согласно другим дополнительным вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую по меньшей мере один из указанных выше растворителей. Например, согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух, полярных апротонных растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилформаида, *N,N*-диметилацетаида, 1,4-диоксана и *N*-метил-2-пирролидинона. Согласно другим вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух ароматических растворителей, выбранных из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно одному из вариантов реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилформаида, *N,N*-диметилацетаида, 1,4-диоксана, *N*-метил-2-пирролидинона, пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

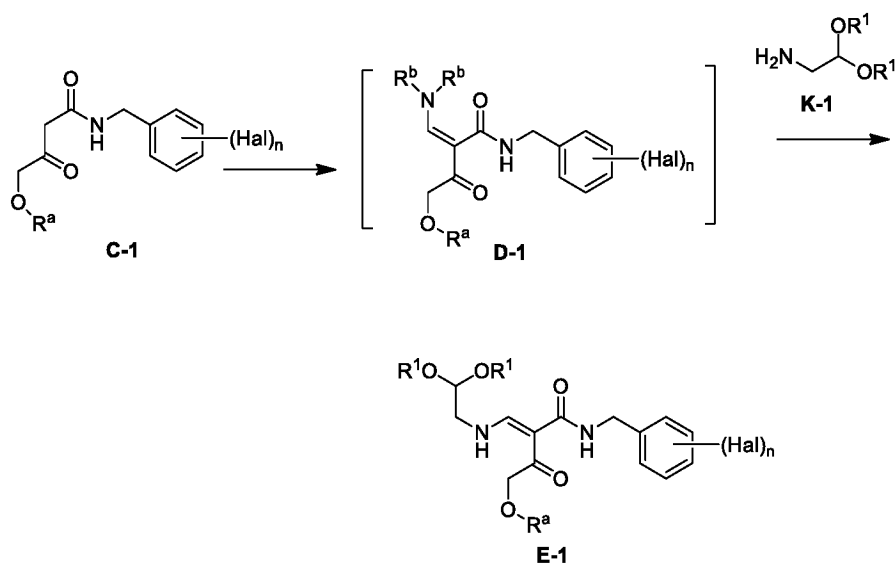
[0191] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту, органическую кислоту или галогенированную органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой органическую кислоту. Примеры неорганических кислот, включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту. Примеры органических кислот, включают, но не ограничиваются ими, муравьиную кислоту и уксусную кислоту. Согласно другим вариантам реализации органическая кислота представляет собой галогенированную органическую кислоту. Примеры галогенированных органических кислот включают, но не ограничиваются ими, трифторметансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту и перфторпропионовую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту. Согласно другим дополнительным вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую одну или более органических кислот и

одну или более неорганических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух неорганических кислот. Согласно определенному варианту реализации кислота представляет собой смесь до трех или до двух кислот, выбранных из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты и перфторпропионовой кислоты. Согласно конкретному варианту реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

[0192] Согласно некоторым вариантам реализации после завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20 - 70 °С, примерно 20 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 20 - 30 °С, примерно 30 - 80 °С, примерно 30 - 70 °С, примерно 30 - 60 °С, примерно 30 - 50 °С, примерно 30 - 40 °С, примерно 40 - 80 °С, примерно 40 - 70 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 40 - 50 °С, примерно 50 - 80 °С, примерно 50 - 70 °С, примерно 50 - 60 °С, примерно 60 - 80 °С, примерно 60 - 70 °С, примерно 70 - 80 °С или любого поддиапазона между ними. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 60 °С.

[0193] Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, кислота представляет собой трифторуксусную кислоту и взаимодействие протекает при примерно 60 °С.

В. Алкилирование C-1 с получением E-1:



[0194] Раствор примерно одного эквивалента **C-1** в подходящем растворителе обрабатывают примерно от одного до полутора эквивалентами алкилированного ацетала формамида и перемешивают при примерно 0 - 60 °С в течение от примерно 10 часов до примерно 18 часов. Реакционную смесь обрабатывают примерно одним эквивалентом **K-1** и реакцию оставляют протекать в течение от примерно одного до примерно четырех часов, и затем гасят посредством добавления кислоты. Затем **E-1** экстрагируют и очищают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

[0195] Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой апротонный полярный органический растворитель, такой как, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан, *N*-метил-2-пирролидинон или их смеси. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

[0196] Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный ацеталь формамида выбран из группы, состоящей из диметилацетала *N,N*-диметилформамида, диэтилацетала *N,N*-диметилформамида, диизопропилацетала

N,N-диметилформаида, диметилацеталя *N,N*-диэтилформаида и диметилацеталя *N,N*-диизопропилформаида. Согласно конкретному варианту реализации алкилированный ацеталь формаида представляет собой диметилацеталь *N,N*-диметилформаида.

[0197] Согласно конкретным вариантам реализации один эквивалент **C-1** обрабатывают примерно 1,1 эквивалентами алкилированного ацеталя формаида.

[0198] Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R^1 представляет собой -CH₃, то есть **K-1** представляет собой диметилацеталь аминацетальдегида.

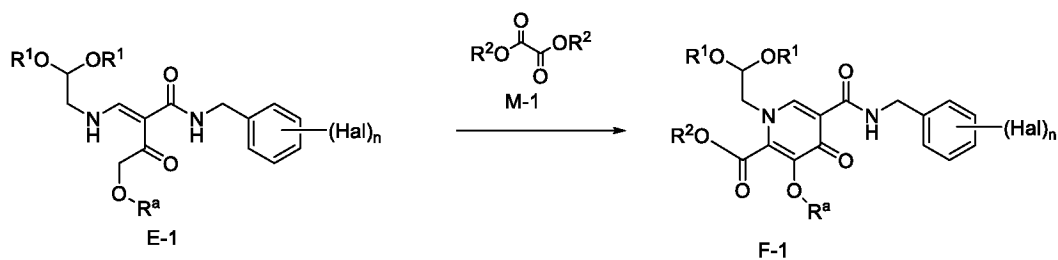
[0199] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию гасят неорганической кислотой, органической кислотой или галогенированной органической кислотой. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой галогенированную органическую кислоту. Примеры неорганических кислот, включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту. Примеры органических кислот, включают, но не ограничиваются ими, муравьиную кислоту и уксусную кислоту. Примеры галогенированных органических кислот включают, но не ограничиваются ими, трифторметансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту и перфторпропионовую кислоту. Согласно другим дополнительным вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую одну или более органических кислот, одну или более неорганических кислот и/или одну или более галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота

представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух неорганических кислот. Согласно определенному варианту реализации кислота представляет собой смесь до трех или до двух кислот, выбранных из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты и перфторпропионовой кислоты. Согласно конкретному варианту реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту. Согласно конкретным вариантам реализации реакцию гасят хлористоводородной кислотой. Согласно конкретным вариантам реализации реакцию гасят 2 N HCl. Согласно некоторым вариантам реализации реакцию не гасят.

[0200] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 10 - 60 °С, примерно 10 - 50 °С, примерно 10 - 40 °С, примерно 10 - 30 °С, примерно 10 - 20 °С, 20 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 20 - 30 °С, примерно 30 - 60 °С, примерно 30 - 50 °С, примерно 30 - 40 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 40 - 50 °С, примерно 50 - 60 °С или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при комнатной температуре. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 15 до примерно 25 °С.

[0201] Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь *N,N*-диметилформамида, R¹ представляет собой -CH₃ и взаимодействие протекает при от примерно 18 до примерно 23 °С.

C. Циклизация E-1 с получением F-1:



[0202] Согласно конкретным вариантам реализации раствор примерно одного эквивалента **E-1** и примерно от одного до пяти эквивалентов **M-1** в первом подходящем растворителе объединяют и охлаждают до примерно 0 - 5 °С. Согласно некоторым вариантам реализации основание медленно вводят в реакционную смесь при поддержании внутренней температуры реакционной смеси холодной в ходе добавления (*например*, ниже комнатной температуры, или ниже примерно 25 °С, или ниже примерно 20 °С, или ниже примерно 15 °С). После завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20 - 80 °С в течение по меньшей мере примерно 14 часов.

[0203] После истечения этого времени, реакционную смесь можно разбавить водным кислотным раствором и дополнительным подходящим органическим растворителем и продукт экстрагируют и очищают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле. Согласно некоторым вариантам реализации водный кислотный раствор представляет собой хлористоводородную кислоту и уксусную кислоту. Например, согласно некоторым вариантам реализации водный кислотный раствор представляет собой ледяную уксусную кислоту.

[0204] Согласно конкретным вариантам реализации первый растворитель представляет собой один или более спиртов, один или более полярных органических растворителей, или смесь одного или более спиртов и одного или более полярных органических растворителей. Согласно некоторым вариантам реализации первый растворитель представляет собой до трех спиртов, до трех полярных органических растворителей или их смеси (т.е., смесь до трех или до двух спиртов и до трех или до двух полярных органических растворителей). Согласно некоторым вариантам реализации первый растворитель представляет

собой один или два спирта, один или два полярных органических растворителя или их смеси (т.е., смесь одного или двух спиртов и одного или двух полярных органических растворителей). Согласно некоторым вариантам реализации первый растворитель представляет собой спирт. Согласно некоторым вариантам реализации первый растворитель представляет собой полярный органический растворитель. Примеры спиртов включают, но не ограничиваются ими, метанол, этанол, *n*-пропанол, 2-пропанол, бутанол и *трет*-бутанол. Примеры полярных органических растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетон, ацетонитрил, *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диметилацетаид, 1,4-диоксан и *N*-метил-2-пирролидинон. Согласно некоторым вариантам реализации первый растворитель представляет собой метанол, этанол, *n*-пропанол, 2-пропанол, бутанол, *трет*-бутанол ацетон, ацетонитрил, *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диметилацетаид, 1,4-диоксан или *N*-метил-2-пирролидинон. Согласно определенному варианту реализации первый растворитель представляет собой метанол.

[0205] Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла, алкоксид или бис(триалкилсилил)амид. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой алкоксид. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой бис(триалкилсилил)амид. Примеры гидридов металлов включают, но не ограничиваются ими, гидрид лития, гидрид натрия и гидрид калия. Примеры алкоксидов включают, но не ограничиваются ими, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-бутоксид лития. Примеры бис(триалкилсилил)амидных оснований включают, но не ограничиваются ими, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия и бис(триметилсилил)амид калия. Согласно другим дополнительным вариантам реализации основание представляет собой смесь по меньшей мере одного из указанных выше оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух гидридов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух алкоксидов. Согласно некоторым

вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух бис(триалкилсилил)амидов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух следующих оснований: гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия, трет-бутоксид лития, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия или бис(триметилсилил)амид калия. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой метоксид натрия.

[0206] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_{10}) арил или (C_2-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C_1-C_4 алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой $-CH_3$.

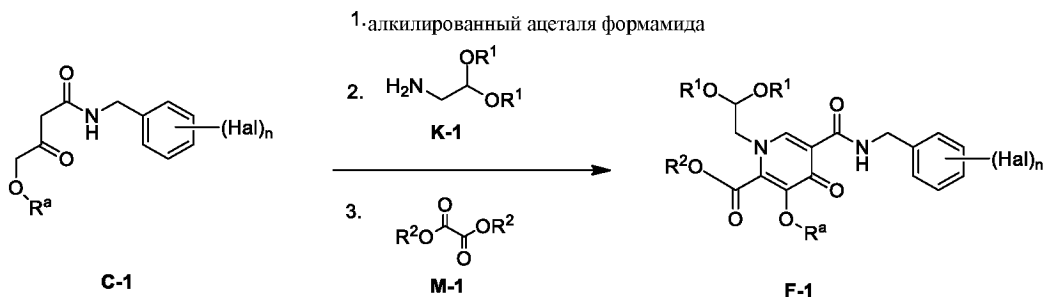
[0207] Согласно некоторым вариантам реализации после завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20 - 70 °С, примерно 20 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 20 - 30 °С, примерно 30 - 80 °С, примерно 30 - 70 °С, примерно 30 - 60 °С, примерно 30 - 50 °С, примерно 30 - 40 °С, примерно 40 - 80 °С, примерно 40 - 70 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 40 - 50 °С, примерно 50 - 80 °С, примерно 50 - 70 °С, примерно 50 - 60 °С, примерно 60 - 80 °С, примерно 60 - 70 °С, примерно 70 - 80 °С или любого поддиапазона между ними.

[0208] Согласно конкретным вариантам реализации первый растворитель представляет собой спирт, основание представляет собой алкоксид, после завершения добавления реакционную смесь нагревают до от примерно 40 до примерно 50 °С и R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

[0209] Согласно конкретным вариантам реализации первый растворитель представляет собой метанол, основание представляет собой метоксид натрия,

после завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 40 до примерно 50 °С и R² представляет собой –CH₃.

D. Алкилирование и циклизация C-1 с получением F-1:



[0210] Согласно некоторым вариантам реализации примерно один эквивалент C-1 и от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов алкилированного ацетала формамида объединяют в реакционном сосуде, и реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно 30 минут. Согласно некоторым вариантам реализации примерно один эквивалент C-1 и от примерно 1 до примерно 3 эквивалентов алкилированного ацетала формамида объединяют в реакционном сосуде. Первый подходящий растворитель и примерно один эквивалент K-1 добавляют к указанной смеси и реакцию оставляют протекать в течение нескольких часов, после чего первый растворитель удаляют любыми подходящими средствами, известными в данной области техники.

[0211] Полученное вещество растворяют во втором подходящем растворителе и добавляют от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов M-1. Реакционную смесь охлаждают до примерно 0 °С до примерно 5 °С, и затем примерно от полутора до двух эквивалентов основания медленно добавляют в реакционную смесь. Внутреннюю температуру реакционной смеси поддерживают холодной в ходе добавления (например, ниже комнатной температуры, или ниже примерно 25 °С, или ниже примерно 20 °С, или ниже примерно 15 °С). После завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20 - 80 °С в течение от примерно 8 до примерно 16 часов.

[0212] После истечения указанного времени реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят посредством добавления кислоты и разбавляют путем добавления органического растворителя. Продукт F-1 можно затем

экстрагировать и очистить любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

[0213] Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой –CH₃.

[0214] Согласно конкретному варианту реализации первый растворитель представляет собой апротонный полярный органический растворитель, такой как, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан, *N*-метил-2-пирролидинон, или их смеси. Согласно дополнительному варианту реализации первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

[0215] Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный ацеталь формамида выбран из группы, состоящей из диметилацетала *N,N*-диметилформамида, диэтилацетала *N,N*-диметилформамида, диизопропилацетала *N,N*-диметилформамида, диметилацетала *N,N*-диэтилформамида и диметилацетала *N,N*-диизопропилформамида. Согласно конкретному варианту реализации алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь *N,N*-диметилформамида.

[0216] Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R^1 представляет собой –CH₃, то есть K-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида.

[0217] Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой гидрида металла, бис(триалкилсилил)амидного основания или алкоксида. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой бис(триалкилсилил)амидное основание. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой алкоксид. Примеры гидридов металлов включают, но не ограничиваются ими, гидрид лития, гидрид натрия и гидрид калия. Примеры бис(триалкилсилил)амидных оснований включают, но не ограничиваются ими, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия и бис(триметилсилил)амид калия. Примеры алкоксидов включают, но не ограничиваются ими, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-бутоксид лития. Согласно другим дополнительным вариантам реализации основание представляет собой смесь по меньшей мере одного из указанных выше оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух гидридов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух бис(триалкилсилил)амидных оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух алкоксидов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух оснований, выбранных из группы, состоящей из гидрида лития, гидрида натрия, гидрида калия, бис(триметилсилил)амида лития, бис(триметилсилил)амида натрия, бис(триметилсилил)амида калия, метоксида натрия, трет-бутоксида натрия, этоксида натрия, трет-бутоксида калия, этоксида калия, трет-пентоксида натрия и трет-бутоксида лития. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой метоксид натрия. Согласно конкретным вариантам реализации раствор основания в спирту добавляют к реакционной смеси. Подходящий спирт включает, но не ограничивается ими, метанол, этанол, *n*-пропанол, 2-пропанол, бутанол или *трет*-бутанол. Согласно определенному варианту реализации основание представляет собой метоксид натрия. Согласно определенному варианту реализации основание добавляют в виде 30% раствора метоксида натрия в метаноле.

[0218] Согласно конкретным вариантам реализации второй растворитель представляет собой спирт или полярный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации второй растворитель представляет собой спирт. Согласно некоторым вариантам реализации второй растворитель представляет собой полярный растворитель. Примеры спиртов включают, но не ограничиваются ими, метанол, этанол, *n*-пропанол, 2-пропанол, бутанол и *трет*-бутанол. Примеры полярных органических растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетон, ацетонитрил, *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диметилацетаид, 1,4-диоксан, или *N*-метил-2-пирролидион. Согласно определенному варианту реализации второй растворитель представляет собой метанол.

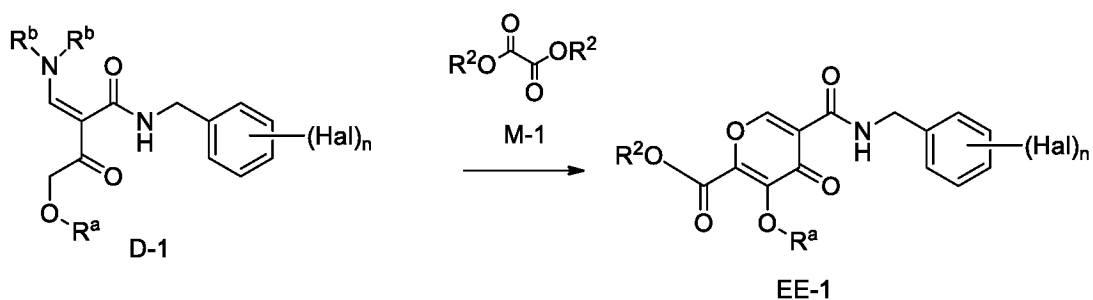
[0219] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой -CH₃.

[0220] Согласно некоторым вариантам реализации после завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20 - 70 °C, примерно 20 - 60 °C, примерно 20 - 50 °C, примерно 20 - 40 °C, примерно 20 - 30 °C, примерно 30 - 80 °C, примерно 30 - 70 °C, примерно 30 - 60 °C, примерно 30 - 50 °C, примерно 30 - 40 °C, примерно 40 - 80 °C, примерно 40 - 70 °C, примерно 40 - 60 °C, примерно 40 - 50 °C, примерно 50 - 80 °C, примерно 50 - 70 °C, примерно 50 - 60 °C, примерно 60 - 80 °C, примерно 60 - 70 °C, примерно 70 - 80 °C или любого поддиапазона между ними.

[0221] Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, алкилированный ацеталь формаида представляет собой диметилацеталь *N,N*-диметилформаида, R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил, основание представляет собой алкоксид, второй растворитель представляет собой спирт, после завершения добавления реакционную смесь нагревают до от примерно 40 до примерно 50 °C и R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил.

[0222] Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой $-CH_3$, первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N -диметилформамида, R^1 представляет собой $-CH_3$, основание представляет собой метоксид натрия, второй растворитель представляет собой метанол, после завершения добавления реакционную смесь нагревают до от примерно 40 до примерно 50 °С, и R^2 представляет собой $-CH_3$.

Е. Получение *EE-1* из *D-1*



[0223] **D-1** подвергают взаимодействию с **M-1** с получением **EE-1**. Например, **D-1** растворяют в подходящем растворителе и добавляют от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов **M-1**. Реакционную смесь охлаждают до от примерно 0 °С до примерно 5 °С, и затем примерно от полутора до двух эквивалентов основания медленно добавляют в реакционную смесь. Внутреннюю температуру реакционной смеси поддерживают холодной в ходе добавления (*например*, ниже комнатной температуры, или ниже примерно 25 °С, или ниже примерно 20 °С, или ниже примерно 15 °С). После завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20 - 80 °С в течение от примерно 8 до примерно 16 часов.

[0224] После истечения указанного времени реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят посредством добавления кислоты и разбавляют путем добавления органического растворителя. Продукт **EE-1** можно затем экстрагировать и очистить любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

[0225] Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_{10}) арил или (C_2-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой C_1-C_4 алкил. Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой $-CH_3$.

[0226] Согласно некоторым вариантам реализации R^b представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_{10}) арил или (C_2-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^b представляет собой C_1-C_4 алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R^b представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b представляет собой $-CH_3$.

[0227] Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой неорганический карбонат, гидрид металла или алкоксид или их смеси. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой неорганический карбонат. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой алкоксид. Примеры неорганических карбонатов включают, без ограничения, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия. Примеры гидридов металлов включают, без ограничения, гидрид натрия и гидрид калия. Примеры алкоксидов включают, без ограничения, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-бутоксид лития. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех, или согласно другим вариантам реализации до двух неорганических карбонатов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или согласно другим вариантам реализации до двух гидридов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или согласно другим вариантам реализации до двух алкоксидов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или согласно другим

вариантам реализации до двух оснований, выбранных из группы, состоящей из карбоната лития, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, гидрида натрия, гидрида калия, трет-бутоксид натрия, этоксида натрия, трет-бутоксид калия, этоксида калия, трет-пентоксида натрия и трет-бутоксид лития. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой метоксид натрия.

[0228] Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой спирт или полярный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой спирт. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный растворитель. Примеры спиртов включают, но не ограничиваются ими, метанол, этанол, *n*-пропанол, 2-пропанол, бутанол и *трет*-бутанол. Примеры полярных органических растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетон, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан или *N*-метил-2-пирролидинон. Согласно определенному варианту реализации растворитель представляет собой *N*-метил-2-пирролидинон.

[0229] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию гасят неорганической кислотой, органической кислотой или галогенированной органической кислотой. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой галогенированную органическую кислоту. Примеры неорганических кислот, включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту. Примеры органических кислот, включают, но не ограничиваются ими, муравьиную кислоту и уксусную кислоту. Примеры галогенированных органических кислот включают, но не ограничиваются ими, трифторметансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту и перфторпропионовую кислоту. Согласно другим дополнительным вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую одну или более органических кислот, одну или более неорганических кислот и/или одну или более галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам

реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух неорганических кислот. Согласно определенному варианту реализации кислота представляет собой смесь до трех или до двух кислот, выбранных из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты и перфторпропионовой кислоты. Согласно конкретному варианту реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту. Согласно конкретным вариантам реализации реакцию гасят хлористоводородной кислотой. Согласно конкретным вариантам реализации реакцию гасят 2 N HCl. Согласно некоторым вариантам реализации реакцию не гасят.

[0230] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой -CH₃.

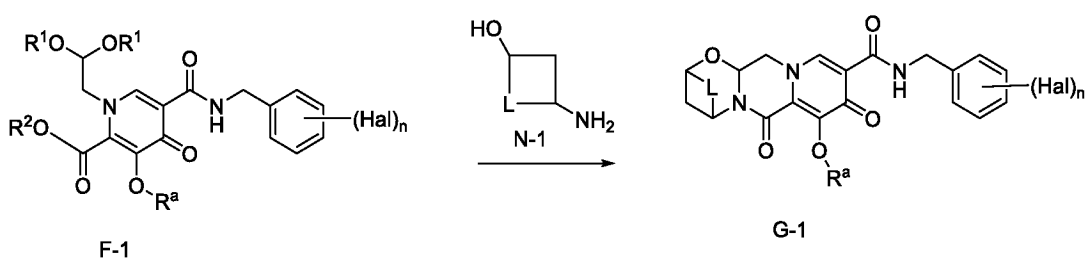
[0231] Согласно некоторым вариантам реализации после завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20 - 80 °C, примерно 20 - 80 °C, примерно 20 - 60 °C, примерно 20 - 50 °C, примерно 20 - 40 °C, примерно 20 - 30 °C, примерно 30 - 80 °C, примерно 30 - 70 °C, примерно 30 - 60 °C, примерно 30 - 50 °C, примерно 30 - 40 °C, примерно 40 - 80 °C, примерно 40 - 70 °C, примерно 40 - 60 °C, примерно 40 - 50 °C, примерно 50 - 80 °C, примерно 50 - 70 °C, примерно 50 - 60 °C, примерно 60 - 80 °C, примерно 60 - 70 °C, примерно 70 - 80 °C или любого поддиапазона между ними.

[0232] Согласно конкретным вариантам реализации R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил, каждый R^b представляет собой (C₁-C₄)алкил, которые являются

одинаковыми или различными, R^a представляет собой (C_1 - C_4)алкил, основание представляет собой алкоксид и растворитель представляет собой органический растворитель.

[0233] Согласно конкретным вариантам реализации R^2 представляет собой $-CH_3$, каждый R^b представляет собой $-CH_3$, R^a представляет собой $-CH_3$, основание представляет собой метоксид натрия и растворитель представляет собой *N*-метил-2-пирролидинон.

F. Конденсация F-1 с N-1 с получением G-1:



[0234] Один эквивалент **F-1** и подходящий растворитель объединяют в реакционном сосуде, добавляют примерно 5 - 8 эквивалентов первой кислоты и от примерно 0,2 до примерно 0,5 эквивалента второй кислоты. Взаимодействие можно осуществлять при от примерно 20 до примерно 100 °С.

[0235] Реакцию оставляют протекать в течение от примерно 2 до примерно 5 часов, после чего примерно 1,5 эквивалента **N-1** и от примерно 2 до примерно 3 эквивалентов основания медленно вводят в реакционный сосуд. После завершения добавления реакцию оставляют протекать в течение по меньшей мере примерно 1 часа.

[0236] Воду и дополнительный растворитель добавляют в реакционный сосуд и **G-1** экстрагируют и очищают любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, хроматографию на силикагеле и кристаллизацию.

[0237] Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой апротонный полярный органический растворитель, такой как, но не ограничиваясь ими, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-

диоксан или *N*-метил-2-пирролидинон или их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь одного, двух или трех, или согласно некоторым вариантам реализации смесь одного или двух следующих растворителей: тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диметилацетаид, 1,4-диоксан или *N*-метил-2-пирролидинон. Согласно дополнительным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

[0238] Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой органическую кислоту, органическую карбоновую кислоту, или неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой органическую карбоновую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой неорганическую кислоту. Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются ими, метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту и трифторуксусную кислоту. Примеры органических карбоновых кислот включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, масляную кислоту, пропионовую кислоту и бензойную кислоту. Примеры неорганических кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту или серную кислоту. Согласно другим дополнительным вариантам реализации первая кислота представляет собой уксусную кислоту.

[0239] Согласно некоторым вариантам реализации вторая кислота представляет собой органическую кислоту, органическую карбоновую кислоту, или неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации вторая кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации вторая кислота представляет собой органическую карбоновую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой неорганическую кислоту. Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются ими, метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту и трифторуксусную кислоту. Примеры

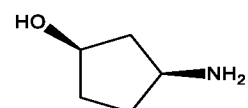
неорганических кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту и серную кислоту. Примеры органических карбоновых кислот включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, масляную кислоту, пропионовую кислоту или бензойную кислоту. Согласно конкретным вариантам реализации вторая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту или муравьиную кислоту.

[0240] Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой уксусную кислоту и вторая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.

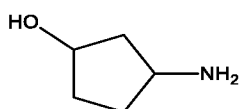
[0241] Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота и вторая кислота представляют собой одинаковую кислоту. Согласно другим вариантам реализации, первая кислота и вторая кислота представляют собой муравьиную кислоту или уксусную кислоту.

[0242] Согласно некоторым вариантам реализации **N-1** находится в форме раствора при добавлении в реакционную смесь.

[0243] Согласно дополнительным вариантам реализации **L** представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, то есть, **N-1** представляет собой (1R,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол:

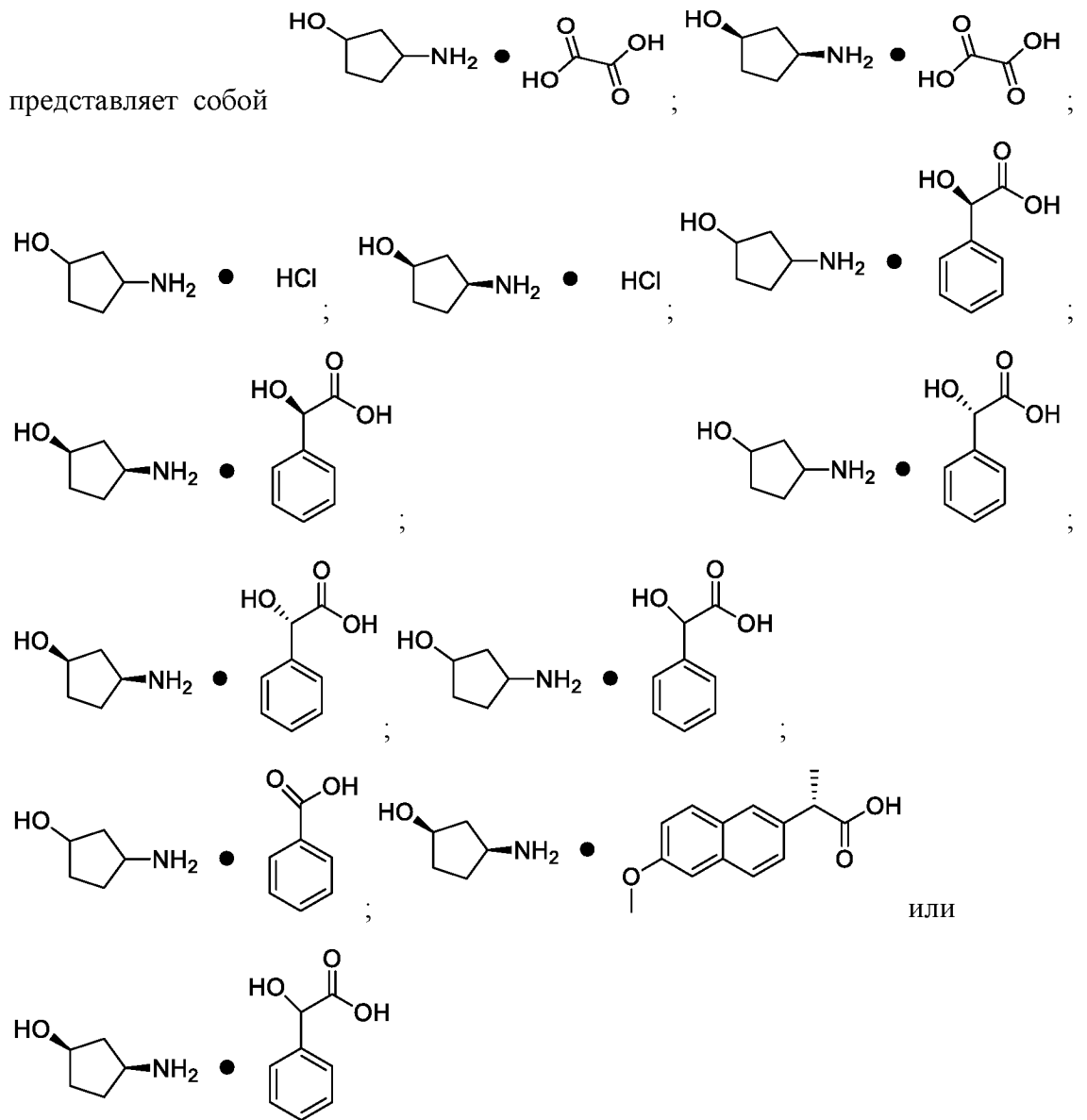


Согласно некоторым вариантам реализации **N-1** представляет собой (3-аминоциклопентанол).

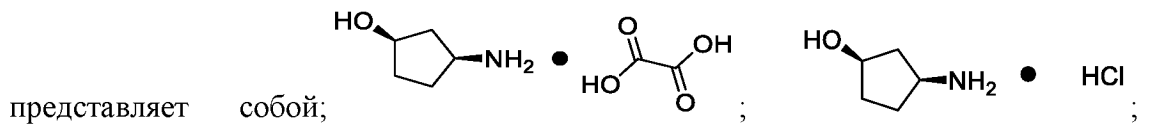


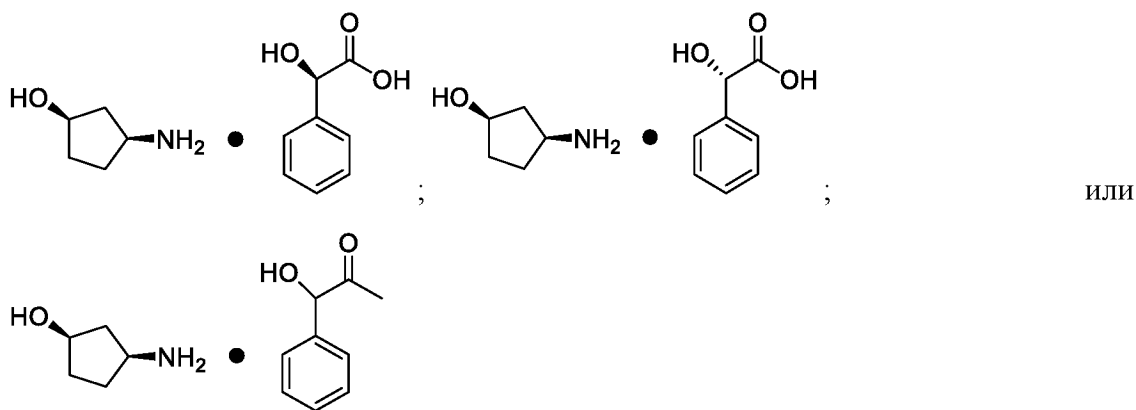
[0244] Согласно конкретным вариантам реализации **N-1** представляет собой соль или сокристалл. Подходящие соли или сокристаллы **N-1** включают, но не ограничиваются ими, щавелевую кислоту, хлористоводородную кислоту, миндальную кислоту, R-миндальную кислоту и S-миндальную кислоту. Подходящие соли или сокристаллы **N-1** включают, но не ограничиваются ими, бензойную кислоту, напроксен, S-напроксен и R-напроксен.

[0245] Согласно другим дополнительным вариантам реализации N-1



[0246] Согласно другим дополнительным вариантам реализации N-1

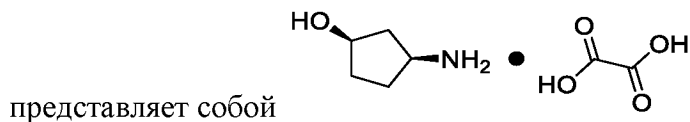




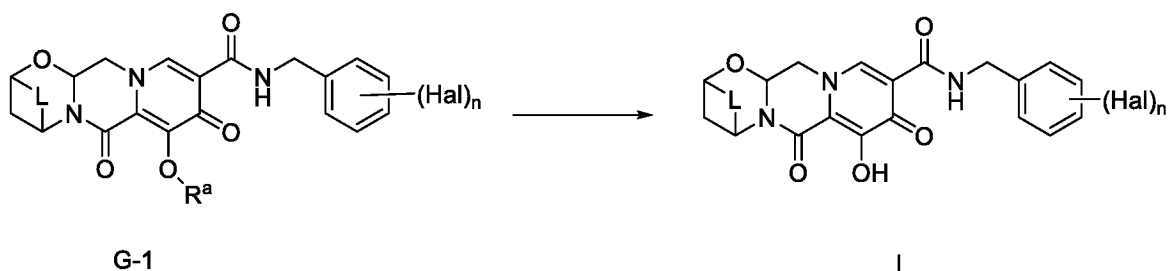
[0247] Согласно некоторым вариантам реализации после добавления кислоты (кислот) реакционную смесь поддерживают при от примерно 20 до примерно 90 °С, от примерно 20 до примерно 80 °С, от примерно 20 до примерно 70 °С, от примерно 20 до примерно 60 °С, от примерно 20 до примерно 50 °С, от примерно 20 до примерно 40 °С, от примерно 20 до примерно 30 °С, от примерно 30 до примерно 100 °С, от примерно 30 до примерно 90 °С, от примерно 30 до примерно 80 °С, от примерно 30 до примерно 70 °С, от примерно 30 до примерно 60 °С, от примерно 30 до примерно 50 °С, от примерно 30 до примерно 40 °С, от примерно 40 до примерно 100 °С, от примерно 40 до примерно 90 °С, от примерно 40 до примерно 80 °С, от примерно 40 до примерно 70 °С, от примерно 40 до примерно 60 °С, от примерно 40 до примерно 50 °С, от примерно 50 до примерно 100 °С, от примерно 50 до примерно 90 °С, от примерно 50 до примерно 80 °С, от примерно 50 до примерно 70 °С, от примерно 50 до примерно 60 °С, от примерно 60 до примерно 100 °С, от примерно 60 до примерно 90 °С, от примерно 60 до примерно 80 °С, от примерно 60 до примерно 70 °С, от примерно 70 до примерно 80 °С или любом поддиапазоне между ними. Согласно другим дополнительным вариантам реализации после добавления кислоты (кислот) реакционную смесь поддерживают при от примерно 65 до примерно 70 °С, от примерно 70 до примерно 75 °С, от примерно 75 до примерно 80 °С или любом поддиапазоне между ними.

[0248] Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, первая кислота представляет собой органическую карбоновую кислоту, вторая кислота представляет собой органическую карбоновую кислоту, и после добавления кислот реакционную смесь поддерживают при от примерно 70 до примерно 75 °С.

[0249] Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, первая кислота представляет собой уксусную кислоту, вторая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту, после добавления кислот реакционную смесь поддерживают при от примерно 70 до примерно 75 °С, и **N-1**



G. Снятие защиты с **G-1** с получением соединения формулы **I**:



[0250] В реакционный сосуд загружают приблизительно один эквивалент **G-1** и подходящий растворитель. Примерно от двух до трех эквивалентов соли металла, кислоты Льюиса или другого реагента добавляют к указанному раствору. Полученную суспензию перемешивают при от примерно 40 до примерно 100 °С в течение примерно от десяти минут до примерно трех часов. Реакцию гасят путем добавления кислоты и затем соединение формулы **I** экстрагируют и очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, препаративная ВЭЖХ и кристаллизация.

[0251] Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой апротонный полярный органический растворитель, такой как, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан, *N*-метил-2-пирролидинон или их смесь. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

[0252] Согласно некоторым вариантам реализации G-1 подвергают взаимодействию с по меньшей мере одним реагентом, выбранным из группы, состоящей из солей металлов, кислот Льюиса, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, трифторуксусной кислоты и их комбинаций.

[0253] Согласно дополнительным вариантам реализации соль металла выбрана из группы, состоящей из бромида магния, хлорида лития, бромида лития, и йодида лития. Согласно другим дополнительным вариантам реализации соль металла представляет собой хлорид лития.

[0254] Согласно конкретным вариантам реализации кислота Льюиса выбрана из группы, состоящей из метилэфирата трифторида бора, диэтилэфирата трифторида бора, дибутилэфирата трифторида бора, хлорида алюминия, бромида алюминия, трихлорида бора, трибромида бора, хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, палладия и диэтилэфирата трифторида бора. Согласно некоторым вариантам реализации кислота Льюиса выбрана из группы, состоящей из хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, палладия, диэтилэфирата трифторида бора и трифторуксусной кислоты.

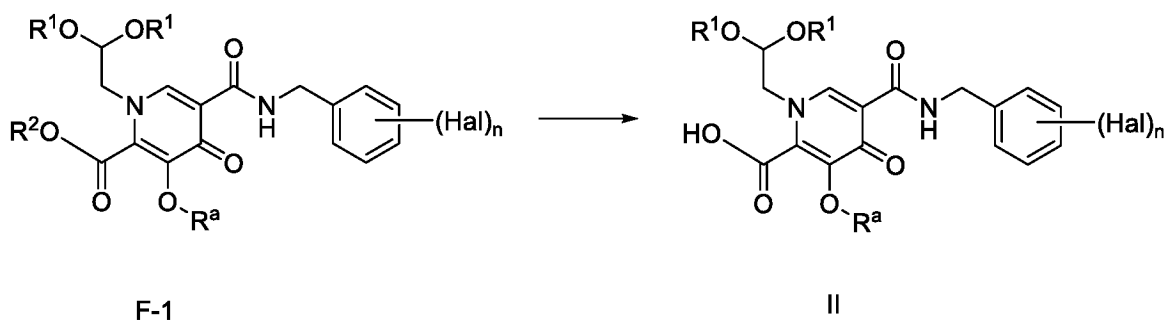
[0255] Согласно конкретным вариантам реализации другие реагенты, подходящие для облегчения превращения, представляют собой этантиолат натрия, гексаметилдисилоксан натрия и трифторуксусную кислоту.

[0256] Согласно конкретным вариантам реализации снятие защиты с **G-1** с получением соединения формулы I осуществляют в присутствии от примерно двух до примерно трех эквивалентов реагента, выбранного из группы, состоящей из: бромида магния, хлорида лития, бромида лития, йодида лития, метилэфирата трифторида бора, диэтилэфирата трифторида бора, дибутилэфирата трифторида бора, хлорида алюминия, бромида алюминия, трихлорида бора, трибромида бора, хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, палладия, диэтилэфирата трифторида бора, хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, палладия, диэтилэфирата трифторида бора и трифторуксусной кислоты.

[0257] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 40 до примерно 50 °С, от примерно 40 до примерно 60 °С, от примерно 40 до примерно 70 °С, от примерно 50 до примерно 60 °С, от примерно 50 до примерно 70 °С, от примерно 50 до примерно 80 °С, от примерно 60 до примерно 70 °С, от примерно 60 до примерно 80 °С или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 50 °С.

[0258] Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, соль металла представляет собой бромид магния, и взаимодействие протекает при примерно 50 °С.

Н. Гидролиз F-1 с получением соединения формулы II:



[0259] В реакционный сосуд загружают приблизительно один эквивалент F-1 и получают раствор от примерно десяти до пятнадцати частей первого органического растворителя и примерно от 3 до 8 частей воды. Примерно два эквивалента основания добавляют к указанному раствору. Полученную суспензию перемешивают при от примерно 0 до примерно 50 °С в течение примерно 14 до примерно 17 часов. Превращение можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как, но не ограничиваясь ими, ВЭЖХ.

[0260] Воду и второй органический растворитель добавляют к указанной суспензии и pH доводят до примерно pH 3 посредством добавления по каплям подходящей кислоты. Продукт, соединение формулы II, затем можно экстрагировать и необязательно очистить с помощью любой подходящей

методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография на силикагеле и кристаллизация.

[0261] Согласно некоторым вариантам реализации первый органический растворитель представляет собой спиртовой растворитель или полярный органический растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации первый органический растворитель представляет собой спиртовой растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации первый органический растворитель представляет собой полярный органический растворитель. Примеры спиртовых растворителей включают, без ограничения, метанол, этанол, *n*-пропанол, 2-пропанол, бутанол и *трет*-бутанол. Примеры полярных органических растворителей включают, но не ограничиваются ими, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан и *N*-метил-2-пирролидинон. Согласно конкретным вариантам реализации первый органический растворитель представляет собой метанол.

[0262] Согласно дополнительным вариантам реализации основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия. Согласно другим дополнительным вариантам реализации основание представляет собой моногидрат гидроксида лития.

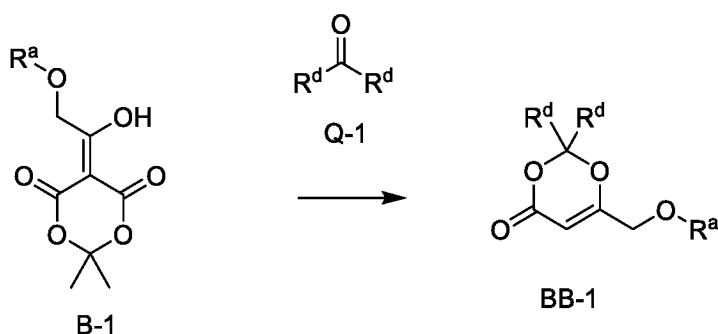
[0263] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 10 до примерно 50 °С, примерно 10 до примерно 40 °С, примерно 10 до примерно 30 °С, примерно 10 до примерно 20 °С, от примерно 20 до примерно 50 °С, от примерно 20 до примерно 40 °С, от примерно 20 до примерно 30 °С, от примерно 30 до примерно 50 °С, от примерно 30 до примерно 40 °С, от примерно 40 до примерно 50 °С или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при комнатной температуре. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 18 до примерно 23 °С.

[0264] Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой моногидрат гидроксида лития, взаимодействие протекает при от примерно

10 до примерно 50 °С и первый органический растворитель представляет собой метанол.

[0265] Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой моногидрат гидроксида лития, взаимодействие протекает при от примерно 18 до примерно 23 °С и первый органический растворитель представляет собой метанол.

I. Получение ВВ-1 из В-1 и Q-1:



[0266] Примерно один эквивалент **В-1** и от восьми до двенадцати эквивалентов **Q-1** добавляют в реакционный сосуд и растворяют в подходящем органическом растворителе. Раствор затем нагревают до от примерно 85 до примерно 115 °С и реакцию оставляют протекать в течение примерно от двух до шести часов, после чего реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Затем **ВВ-1** очищают с использованием методик, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь ими, хроматография на силикагеле.

[0267] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой неполярный ароматический растворитель или полярный апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой неполярный ароматический растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Примеры неполярных ароматических растворителей включают, но не ограничиваются ими, толуол, ксилол, хлорбензол и дихлорбензол. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан и *N*-

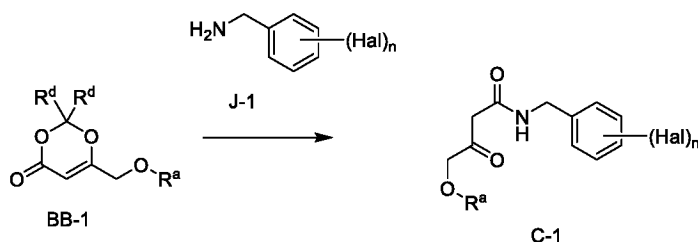
метилпирролидинон. Согласно другим дополнительным вариантам реализации взаимодействие может происходить без дополнительного растворителя. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой толуол.

[0268] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 85 до примерно 105 °С, от примерно 85 до примерно 95 °С, примерно 95 до примерно 105 °С, от примерно 95 до примерно 115 °С, от примерно 105 до примерно 115 °С, от примерно 100 до примерно 105 °С, от примерно 105 до примерно 110 °С, от примерно 110 до примерно 115 °С или любом поддиапазоне между ними.

[0269] Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 95 до примерно 115 °С, и растворитель представляет собой толуол.

[0270] Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 110 до примерно 115 °С, и растворитель представляет собой толуол.

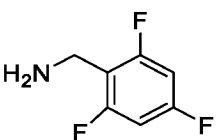
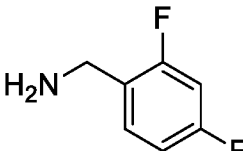
Ж. Получение С-1 из ВВ-1:



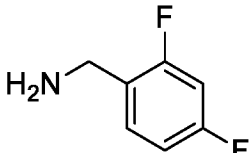
[0271] Примерно 1 эквивалент **ВВ-1** и от примерно 1 до примерно 3 эквивалентов **Ж-1** объединяют в реакционном сосуде. Соединения растворяют в полярном апротонном растворителе или ароматическом растворителе. Согласно некоторым вариантам реализации соединения растворяют или суспендируют в полярном апротонном растворителе. Согласно некоторым вариантам реализации соединения растворяют в ароматическом растворителе. Примеры полярного апротонного растворителя включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан и *N*-метил-2-

пирролидинон. Примеры ароматических растворителей включают, но не ограничиваются ими, пиридин, толуол, ксилол, бензол и хлорбензол. Согласно другим дополнительным вариантам реализации соединения растворяют в смеси растворителей, содержащей один или более полярных апротонных растворителей и/или один или более ароматических растворителей. Согласно некоторым вариантам реализации соединения растворяют в смеси растворителей, содержащей до трех или до двух полярных апротонных растворителей. Согласно некоторым вариантам реализации соединения растворяют в смеси растворителей, содержащей до трех или до двух ароматических растворителей. Согласно некоторым вариантам реализации соединения растворяют в смеси растворителей, содержащей до трех или до двух растворителей из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилформамида, *N,N*-диметилацетамида, 1,4-диоксана, *N*-метил-2-пирролидинона, пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно дополнительному варианту реализации соединения растворяют в толуоле.

[0272] Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 1-3$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 2$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 3$. Согласно дополнительным вариантам реализации **J-1**

представляет собой  или . Согласно некоторым

вариантам реализации **J-1** представляет собой . Согласно

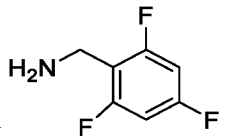
дополнительным вариантам реализации **J-1** представляет собой 

[0273] Согласно другим дополнительным вариантам реализации **J-1** находится в форме соли или сокристалла, такой как, но не ограничиваясь ими соли или сокристалла хлористоводородной кислоты или трифторуксусной кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации **J-1** представляет собой соль или сокристалл метансульфоновой кислоты.

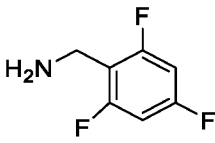
[0274] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 65 до примерно 115 °С, от примерно 75 до примерно 115 °С, от примерно 85 до примерно 115 °С, от примерно 95 до примерно 115 °С, от примерно 105 до примерно 115 °С, от примерно 65 до примерно 70 °С, от примерно 70 до примерно 80 °С, примерно 80 до примерно 90 °С, примерно 90 до примерно 100 °С, примерно 100 до примерно 110 °С, примерно 110 до примерно 115 °С или любом поддиапазоне между ними.

[0275] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель удаляют при пониженном давлении. Согласно конкретным вариантам реализации **C-1** экстрагируют из неочищенного остатка с помощью экстракции растворителями. Полученное неочищенное вещество очищают с использованием любой подходящей методики, такой как хроматография на силикагеле или кристаллизация, с получением **C-1**.

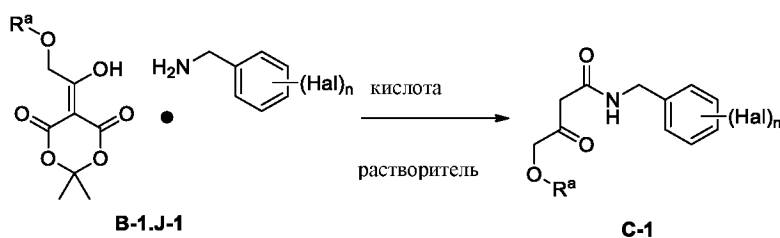
[0276] Согласно конкретным вариантам реализации соединения растворяют в

ароматическом растворителе, **J-1** представляет собой , и взаимодействие протекает при от примерно 65 до примерно 115 °С.

[0277] Согласно конкретным вариантам реализации соединения растворяют в

толуоле, **J-1** представляет собой  и взаимодействие протекает при от примерно 100 до примерно 110 °С.

К. Получение С-1 из В-1.Ж-1



[0278] **В-1.Ж-1**, растворитель и кислоту объединяют в реакторе в условиях, эффективных для получения **С-1**.

[0279] Согласно некоторым вариантам реализации кислота отсутствует. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой протонную кислоту или кислоту Льюиса. Согласно некоторым вариантам реализации протонные кислоты включают, но не ограничиваются ими, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту, дихлоруксусную кислоту, хлоруксусную кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, паратолуолсульфоновую кислоту и метансульфоновую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислоты Льюиса включают, но не ограничиваются ими, хлорид цинка, бромид магния, трифлат магния, трифлат меди и трифлат скандия. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

[0280] Согласно некоторым вариантам реализации примерно 10 эквивалентов, примерно 5 эквивалентов, примерно 1 эквивалент или примерно 0,1 эквивалента кислоты применяют в реакции **В-1.Ж-1** с получением **С-1**.

[0281] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой толуол, гептан, воду, 2-метилтетрагидрофуран, изопропилацетат, N,N-диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон, метил-трет-бутиловый эфир, диметилсульфоксид, н-бутанол, ацетонитрил, ацетон или их смеси. Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

[0282] Согласно некоторым вариантам реализации концентрация **В-1.Ж-1** составляет примерно 2 - 40 мл/г, примерно 2 - 20 мл/г, примерно 5 - 15 мл/г.

Согласно конкретному варианту реализации концентрация В-1.J-1 составляет примерно 10 мл/г.

[0283] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь нагревают до температуры от примерно 20 до 110 °С, от примерно 30 до 90 °С, от примерно 40 до 80 °С, от примерно 50 до 70 °С, от примерно 55 до 65 °С или от примерно 58 до 61 °С. Согласно конкретному варианту реализации реакцию смесь нагревают до примерно 60 °С.

[0284] Согласно некоторым вариантам реализации другие добавки добавляют к реакционной смеси. Согласно некоторым вариантам реализации добавки включают, но не ограничиваются ими, хлорид лития, хлорид натрия и хлорид калия.

[0285] Согласно некоторым вариантам реализации В-1.J-1 загружают в реактор одной порцией при примерно 20 °С с последующим нагреванием. Согласно некоторым вариантам реализации В-1.J-1 загружают в реактор порциями за 1 час в ходе нагревания.

[0286] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь нагревают в течение примерно 1 - 24 часов, в течение примерно 2 - 12 часов или в течение примерно 3 - 6 часов. Согласно конкретному варианту реализации реакцию смесь нагревают в течение примерно 2,5 часов.

[0287] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

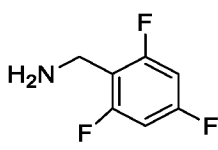
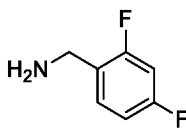
[0288] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь охлаждают и содержимое реактора частично перегоняют.

[0289] Согласно некоторым вариантам реализации органическую фазу промывают по меньшей мере один раз водным раствором. Согласно некоторым вариантам реализации водный раствор содержит примерно 23% NaCl, примерно

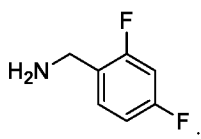
1,5% H₂SO₄ и примерно 76% воды. Согласно некоторым вариантам реализации водный раствор содержит примерно 20% NaCl.

[0290] Согласно некоторым вариантам реализации раствор продукта вводят затравку **C-1**, которое было выделено ранее. Согласно некоторым вариантам реализации твердое **C-1** выделяют фильтрованием.

[0291] Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации каждый Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации n = 1-3. Согласно некоторым вариантам реализации n = 2. Согласно некоторым вариантам реализации n = 3. Согласно дополнительным вариантам реализации **J-**

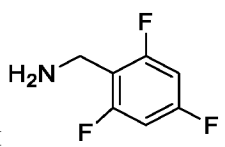
1 представляет собой  или . Согласно некоторым

вариантам реализации **J-1** представляет собой . Согласно

дополнительным вариантам реализации **J-1** представляет собой .

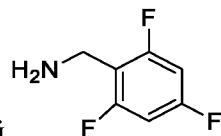
[0292] Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

[0293] Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, растворитель представляет собой ацетонитрил, реакционную смесь

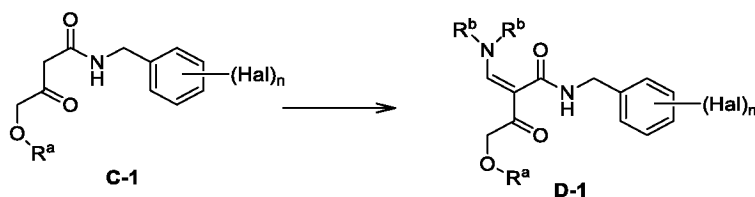
нагревают до примерно 60°C и **J-1** представляет собой .

[0294] Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой метил, растворитель представляет собой ацетонитрил, реакционную смесь

нагревают до примерно 60°C и **J-1** представляет собой



L. Образование енамина из **C-1** с получением **D-1**



[0295] К раствору **C-1** и кислоты в растворителе от примерно 0,5 до примерно 1,5 эквивалентов алкилированного ацеталь формамида добавляют в условиях, эффективных для получения **D-1**.

[0296] Согласно конкретным вариантам реализации один эквивалент **C-1** объединяют с примерно 1,1 эквивалента алкилированного ацеталь формамида.

[0297] Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный ацеталь формамида выбран из группы, состоящей из диметилацеталь *N,N*-диметилформамида, диэтилацеталь *N,N*-диметилформамида, диизопропилацеталь *N,N*-диметилформамида, диметилацеталь *N,N*-диэтилформамида и диметилацеталь *N,N*-диизопропилформамида. Согласно конкретному варианту реализации алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь *N,N*-диметилформамида.

[0298] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетон, ацетонитрил, этилацетат, изопропилацетат, толуол, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 2-метилтетрагидрофуран или *N*-метил-2-пирролидон. Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

[0299] Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации органическая

кислота включает, но не ограничивается ими, трифторуксусную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, серную кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту и перфторпропионовую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух органических кислот. Согласно конкретному варианту реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

[0300] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь нагревают до внутренней температуры примерно 40 °С перед добавлением алкилированного ацеталя формамида.

[0301] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 0 - 75 °С, примерно 10 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 40 - 50 °С или примерно 30 - 40 °С. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при комнатной температуре. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 40 °С.

[0302] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает в течение от примерно 0,1 часа до примерно 12 часов, в течение от примерно 0,1 часа до примерно 6 часов, в течение от примерно 0,1 часа до примерно 3 часов, в течение от примерно 0,1 часа до примерно 1 часа или в течение от примерно 0,2 часа до примерно 0,5 часа.

[0303] Согласно некоторым вариантам реализации D-1 экстрагируют и очищают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию.

[0304] Согласно некоторым вариантам реализации добавляют затравку **D-1** и смесь перемешивают. Согласно некоторым вариантам реализации смесь перемешивают при примерно 40°С в течение по меньшей мере 1 часа.

[0305] Согласно некоторым вариантам реализации добавляют примерно 0,2 - 0,6 эквивалента алкилированного ацеталя формамида и реакцию смесь перемешивают в течение по меньшей мере примерно 25 минут. Реакционную смесь

охлаждают до комнатной температуры и оставляют перемешиваться в течение примерно 12 часов.

[0306] Согласно некоторым вариантам реализации содержимое реактора фильтруют, и фильтрационный осадок промывают растворителем и сушат с получением **D-1**. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой комбинацию 2-метилтетрагидрофурана и гептанов.

[0307] Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации каждый Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 1-3$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 2$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 3$.

[0308] Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

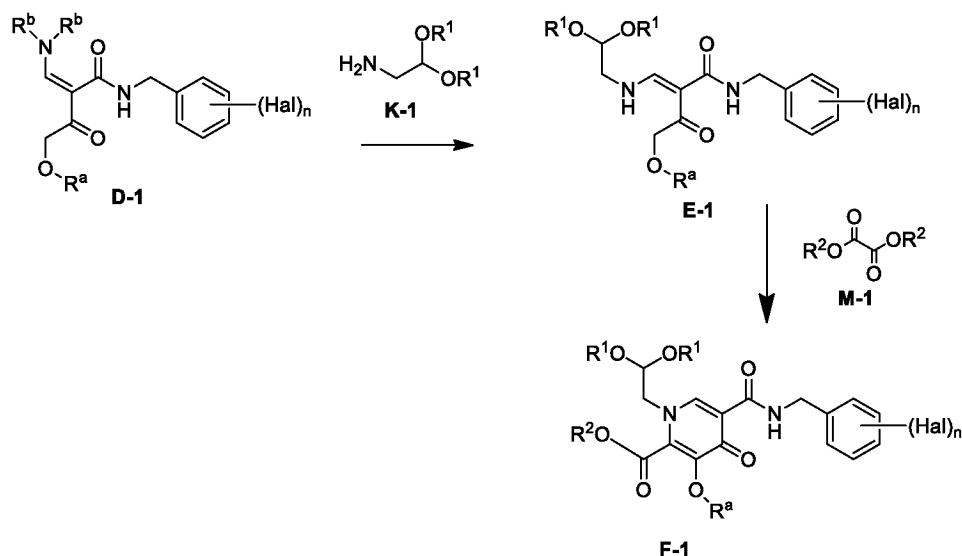
[0309] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^b представляет собой метил.

[0310] Согласно конкретным вариантам реализации R^b представляет собой (C₁-C₄)алкил, R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида, растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, взаимодействие протекает при от примерно 10 до примерно 60 °C, кислота представляет собой трифторуксусную кислоту, каждый Hal представляет собой -F и $n=3$.

[0311] Согласно конкретным вариантам реализации R^b представляет собой метил, R^a представляет собой метил, алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида, растворитель

представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, взаимодействие протекает при от примерно 40 °С, кислота представляет собой трифторуксусную кислоту, Hal представляет собой –F и n=3.

М. Образование F-1 из D-1 через E-1



[0312] К раствору **D-1** в растворителе добавляют примерно 1,1 эквивалента **K-1** в условиях, эффективных для получения **E-1**.

[0313] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой спиртовой растворитель такой как, но не ограничиваясь ими, этанол, н-пропанол, 2-пропанол, бутанол, метанол и трет-бутанол, или апротонные полярные органические растворители, такие как, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, ацетон, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,4-диоксан и *N*-метил-2-пирролидинон. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой метанол.

[0314] Согласно некоторым вариантам реализации K-1 представляет собой ацеталь аминокетальдегид, такой как, но не ограничиваясь ими, диэтилацеталь аминокетальдегида, дипропилацеталь аминокетальдегида, диметилацеталь аминокетальдегида и дибутилацеталь аминокетальдегида. Согласно некоторым вариантам реализации K-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида.

[0315] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 10 - 60 °С, примерно 10 - 50 °С, примерно 10 - 40 °С, примерно 10 - 30 °С, примерно 10 - 20 °С, 20 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 20 - 30 °С, примерно 30 - 60 °С, примерно 30 - 50 °С, примерно 30 - 40 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 40 - 50 °С, примерно 50 - 60 °С или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при комнатной температуре. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 16 °С до примерно 23 °С.

[0316] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают в течение от примерно 0,1 до примерно 12 часов, от примерно 0,5 до примерно 4 часов, от примерно 1 до примерно 2 часов.

[0317] После успешного прохождения реакции с получением E-1 в реакцию смесь добавляют M-1.

[0318] Согласно некоторым вариантам реализации добавляют от примерно 1 до примерно 10 или от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов M-1. Согласно конкретному варианту реализации добавляют примерно 5 эквивалентов M-1.

[0319] Согласно некоторым вариантам реализации M-1 представляет собой диметиллоксалат, диэтилоксалат, дипропилоксалат или дибутилоксалат. Согласно конкретному варианту реализации M-1 представляет собой диметиллоксалат.

[0320] Реакционную смесь перемешивают при температуре, достаточной для достижения растворения M-1. Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 20-80°С, при примерно 20-70°С, при примерно 20-60°С, при примерно 30-60°С, при примерно 40-50°С или при примерно 45°С.

[0321] Согласно некоторым вариантам реализации основание добавляют в реакцию смесь после добавления M-1.

[0322] Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла, алкоксид, неорганический карбонат или

бис(триалкилсилил)амид. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой алкоксид. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой неорганический карбонат. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой бис(триалкилсилил)амид. Примеры гидридов металлов включают, но не ограничиваются ими, гидрид лития, гидрид натрия и гидрид калия. Примеры алкоксидов включают, но не ограничиваются ими, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-бутоксид лития. Примеры бис(триалкилсилил)амидных оснований включают, но не ограничиваются ими, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия и бис(триметилсилил)амид калия. Примеры карбонатов включают, но не ограничиваются ими, карбонат лития, натрия, калия и цезия.

[0323] Согласно другим дополнительным вариантам реализации основание представляет собой смесь по меньшей мере одного из указанных выше оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух гидридов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух алкоксидов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух бис(триалкилсилил)амидов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух следующих оснований: гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия, трет-бутоксид лития, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия и бис(триметилсилил)амид калия.

[0324] Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой метоксид натрия. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой метоксид натрия в растворе в метаноле.

[0325] Согласно некоторым вариантам реализации после добавления основания, реакционную смесь нагревают до примерно 20 - 80 °С, 20 - 70 °С,

примерно 20 - 60 °С, примерно 20 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 20 - 30 °С, примерно 30 - 80 °С, примерно 30 - 70 °С, примерно 30 - 60 °С, примерно 30 - 50 °С, примерно 30 - 40 °С, примерно 40 - 80 °С, примерно 40 - 70 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 40 - 50 °С, примерно 50 - 80 °С, примерно 50 - 70 °С, примерно 50 - 60 °С, примерно 60 - 80 °С, примерно 60 - 70 °С, примерно 70 - 80 °С или любого поддиапазона между ними. Согласно конкретному варианту реализации реакцию смесь нагревают до примерно 42 - 48 °С. Согласно конкретному варианту реализации реакцию смесь нагревают до примерно 45 °С.

[0326] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают в течение от примерно 1 до примерно 24 часов, от примерно 6 до примерно 24 часов, от примерно 12 до примерно 20 часов, от примерно 14 до примерно 18 часов.

[0327] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь разбавляют водным раствором, и **F-1** экстрагируют и очищают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

[0328] Согласно некоторым вариантам реализации температуру понижают до примерно 34 – 37 °С в течение примерно 1 часа, необязательно загружают затравочные кристаллы **F-1** и оставляют выдерживаться в течение примерно 1 – 2 часов. После чего добавляют воду и температуру понижают до примерно 18 – 22 °С в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтруют.

[0329] Согласно некоторым вариантам реализации жидкости повторно используют для вытеснения твердых веществ, остающихся в реакторе. Собранные на фильтре твердые вещества затем промывают смесью 1:1 воды и метанола, с последующим промыванием водой. Собранный влажный осадок на фильтре сушат в вакуумной печи при примерно 36 – 42 °С в течение примерно 16 часов, с получением **F-1**.

[0330] Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым

вариантам реализации R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R^1 представляет собой $-CH_3$, то есть **K-1** представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида.

[0331] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C_1 - C_4)алкил, (C_6 - C_{10})арил или (C_6 - C_{10})арил(C_1 - C_4)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C_1 - C_4 алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой $-CH_3$.

[0332] Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой $-F$ или $-Cl$. Согласно конкретному варианту реализации Hal представляет собой $-F$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 1-3$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 2$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 3$.

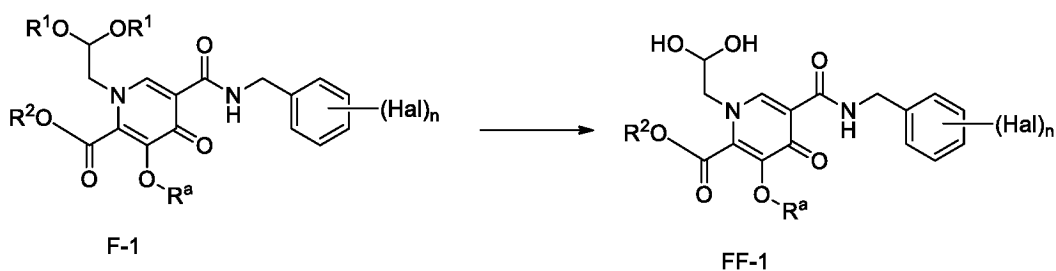
[0333] Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C_1 - C_4)алкил, (C_6 - C_{10})арил или (C_6 - C_{10})арил(C_1 - C_4)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C_1 - C_4)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

[0334] Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C_1 - C_4)алкил, (C_6 - C_{10})арил или (C_6 - C_{10})арил(C_1 - C_4)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C_1 - C_4)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^b представляет собой метил.

[0335] Согласно конкретным вариантам реализации R^b представляет собой метил, R^a представляет собой (C_1 - C_4)алкил, каждый Hal представляет собой $-F$, $n=3$, R^2 представляет собой (C_1 - C_4)алкил, R^1 представляет собой (C_1 - C_4)алкил, растворитель представляет собой спиртовой растворитель, **K-1** представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида, первая реакция протекает при от примерно 2 до примерно 40 °C, вторую реакцию нагревают до от примерно 20 до примерно 80°C, основание представляет собой алкоксид и **M-1** представляет собой диметилксалат.

[0336] Согласно конкретным вариантам реализации R^b представляет собой метил, R^a представляет собой метил, Hal представляет собой $-F$, $n=3$, R^2 представляет собой $-CH_3$, R^1 представляет собой $-CH_3$, растворитель представляет собой метанол, K-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида, первая реакция протекает при от примерно 16 до примерно 23 °C, вторую реакцию нагревают до примерно 45°C, основание представляет собой метоксид натрия и M-1 представляет собой диметилноксалат.

N. Гидролиз ацетала F-1 с получением FF-1



[0337] К раствору **F-1** в растворителе добавляют примерно 0,1 - 1 эквивалент первой кислоты и примерно 2 - 20 эквивалентов второй кислоты в условиях, эффективных для получения **FF-1**.

[0338] Согласно некоторым вариантам реализации добавляют примерно 0,1 - 0,5 эквивалента первой кислоты. Согласно конкретным вариантам реализации добавляют примерно 0,1 эквивалента первой кислоты.

[0339] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный органический растворитель или слабую протонную кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации полярный органический растворитель включает, но не ограничивается ими, пропионитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил и этилацетат. Согласно некоторым вариантам реализации слабая протонная кислота включает, но не ограничивается ими, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту и масляную кислоту. Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

[0340] Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой сильную протонную кислоту включая, но не ограничиваясь ими, метансульфоновую кислоту, серную кислоту, хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту и камфорсульфоновую кислоту.

[0341] Согласно конкретному варианту реализации первая кислота представляет собой *n*-толуолсульфоновую кислоту. Согласно конкретному варианту реализации первая кислота представляет собой моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты.

[0342] Согласно некоторым вариантам реализации вторая кислота представляет собой слабую протонную кислоту, включая, но не ограничиваясь ими, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту и масляную кислоту. Согласно конкретному варианту реализации вторая кислота представляет собой уксусную кислоту.

[0343] Взаимодействие затем нагревают до примерно 20 - 120 °С, примерно 40 - 100 °С, примерно 60 - 80 °С или примерно 70 - 80 °С. Согласно конкретному варианту реализации реакционную смесь нагревают до примерно 75 °С.

[0344] Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь перемешивают в течение от примерно 1 до примерно 24 часов, в течение от примерно 4 до примерно 14 часов, в течение от примерно 8 до примерно 10 часов.

[0345] Согласно некоторым вариантам реализации воду добавляют в реакционную смесь.

[0346] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0347] Согласно некоторым вариантам реализации смесь концентрируют при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученную суспензию затем выдерживают при комнатной температуре в течение примерно 2 часов, фильтруют

и промывают водой. Осадок сушат в вакуумной печи при 50 °С в течение по меньшей мере 10 часов с получением **FF-1**.

[0348] Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R^1 представляет собой –CH₃.

[0349] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой –CH₃.

[0350] Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой –F или –Cl. Согласно конкретному варианту реализации Hal представляет собой –F. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 1-3$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 2$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 3$.

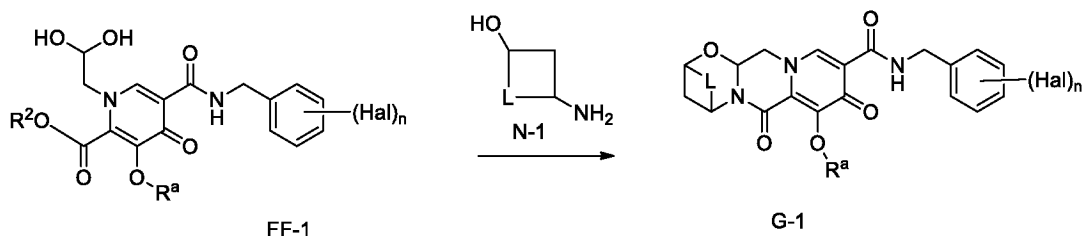
[0351] Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

[0352] Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, каждый Hal представляет собой –F, $n=3$, R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил, R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил, реакционную смесь нагревают до от примерно 20 до примерно 120 °С, первая кислота представляет собой *n*-толуолсульфоновую кислоту, вторая кислота представляет собой уксусную кислоту и растворитель представляет собой ацетонитрил.

[0353] Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой метил, Hal представляет собой –F, $n=3$, R^2 представляет собой –CH₃, R^1 представляет собой –CH₃, реакционную смесь нагревают до примерно 75 °С, первая кислота представляет собой *n*-толуолсульфоновую кислоту, вторая кислота

представляет собой уксусную кислоту и растворитель представляет собой ацетонитрил.

О. Циклизация FF-1 и N-1 с получением G-1



[0354] Исходное вещество **FF-1**, **N-1** или его соль или сокристалл и добавку объединяют с растворителем в условиях, эффективных для получения **G-1**.

[0355] Согласно некоторым вариантам реализации добавка представляет собой карбоксилатную соль, такую как, но не ограничиваясь ими, ацетат натрия, ацетат калия, ацетат лития, пропионат натрия и пропионат калия. Согласно некоторым вариантам реализации добавка представляет собой карбонат, такой как, но не ограничиваясь ими, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, и карбонат цезия. Согласно некоторым вариантам реализации добавка представляет собой поглотитель воды, такой как, но не ограничиваясь ими, молекулярные сита, триметилортоацетат и триметилортоформиат. Согласно конкретным вариантам реализации добавка представляет собой ацетат калия.

[0356] Согласно некоторым вариантам реализации применяют от примерно 1 до примерно 2 или от примерно 1 до примерно 1,5 эквивалентов N-1 или его соли или сокристалла.

[0357] Согласно некоторым вариантам реализации применяют от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов добавки. Согласно конкретным вариантам реализации добавляют примерно 2,5 эквивалента добавки.

[0358] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, этилацетат, толуол, 2-метилтетрагидрофуран, изопропилацетат, дихлорметан или их смеси. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой дихлорметан.

[0359] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при от примерно 0 до примерно 40 °С, от примерно 10 до примерно 30 °С, от примерно 15 до примерно 25 °С, примерно 20 °С.

[0360] Согласно некоторым вариантам реализации **G-1** экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0361] Согласно конкретным вариантам реализации реакцию смесь промывают водным раствором и выпаривают досуха. Согласно конкретным вариантам реализации остаток растворяют в диметилформамиде и полученный раствор добавляют к воде в течение примерно 2 часов при перемешивании. Суспензию продукта выдерживают при примерно 20 °С в течение примерно 12 часов и фильтруют. Фильтрационный остаток продукта промывают водой и сушат с получением **G-1**.

[0362] Согласно некоторым вариантам реализации **N-1** находится в форме раствора при добавлении в реакцию смесь.

[0363] Согласно дополнительным вариантам реализации **L** представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

[0364] Согласно конкретным вариантам реализации **N-1** представляет собой

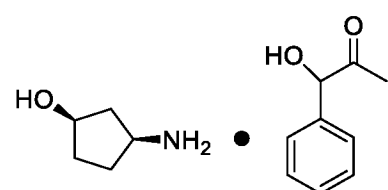
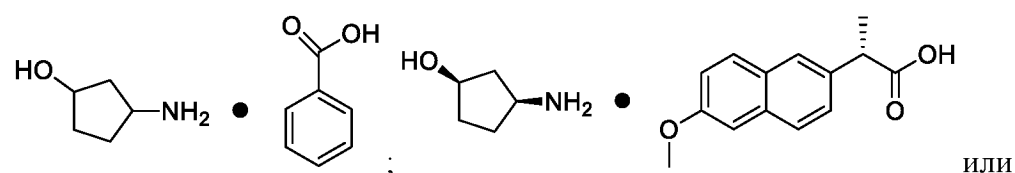
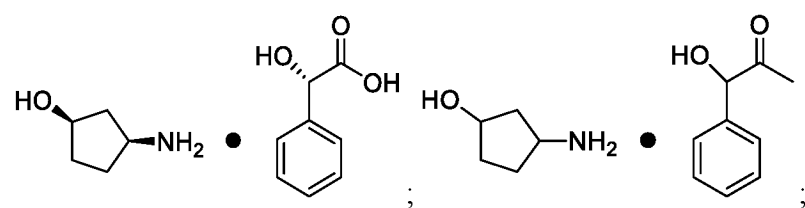
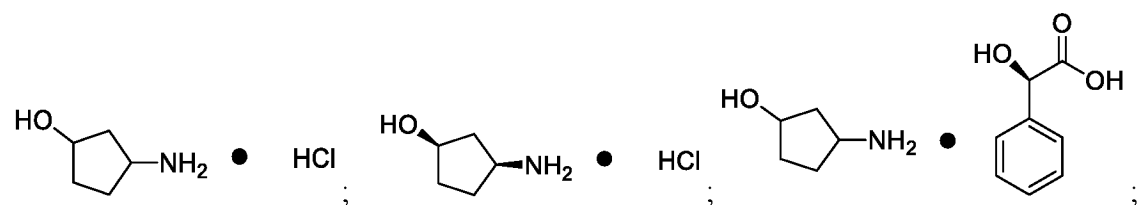
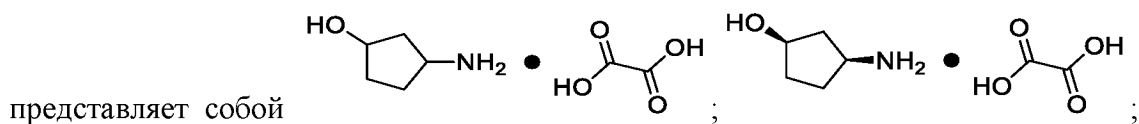


[0365] Согласно конкретным вариантам реализации **N-1** представляет собой свободное основание или синтезируют и используют без выделения.

[0366] Согласно конкретным вариантам реализации **N-1** представляет собой соль или сокристалл. Подходящие соли или сокристаллы **N-1** включают, но не ограничиваются ими, бензойную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, щавелевую кислоту,

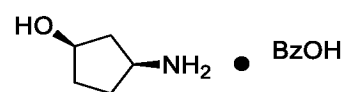
хлористоводородную кислоту, напроксен, S-напроксен, R-напроксен, миндальную кислоту, R-миндальную кислоту и S-миндальную кислоту.

[0367] Согласно другим дополнительным вариантам реализации N-1



[0368] Согласно конкретным вариантам реализации N-1 представляет собой соль или сокристалл с бензойной кислотой.

[0369] Согласно конкретным вариантам реализации N-1 представляет собой

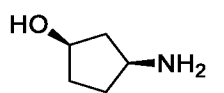


[0370] Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой –F или –Cl. Согласно конкретному варианту реализации каждый Hal представляет собой –F. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 1-3$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 2$. Согласно некоторым вариантам реализации $n = 3$.

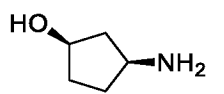
[0371] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой –CH₃.

[0372] Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

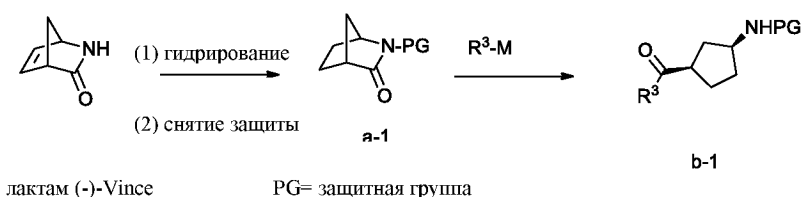
[0373] Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, каждый Hal представляет собой –F, $n=3$, R^2 представляет собой –CH₃, N-

1 представляет собой  • BzOH, растворитель представляет собой дихлорметан, реакционную смесь перемешивают при от примерно 0 до примерно 40 °C и добавка представляет собой ацетат калия.

[0374] Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой метил, Hal представляет собой –F, $n=3$, R^2 представляет собой –CH₃, N-1

представляет собой  • BzOH, растворитель представляет собой дихлорметан, реакционную смесь перемешивают при примерно 20 °C и добавка представляет собой ацетат калия.

P. Превращение лактама (-)-Vince в b-1 через a-1



[0375] Катализатор, растворитель и лактам (-)-Vince перемешивают в реакторе, который продувают инертным газом. Добавляют источник водорода.

[0376] Согласно некоторым вариантам реализации источник водорода представляет собой муравьиную кислоту, гидразин, дигидронафталин, дигидроантрацен, газообразный водород или эфир Ганча и изопропанол. Согласно конкретным вариантам реализации источник водорода представляет собой газообразный водород.

[0377] Согласно некоторым вариантам реализации катализатор представляет собой платиновый катализатор, такой как PtO_2 , никелевый катализатор, такой как никель Ренея, родиевый катализатор, такой как $RhCl(PPh_3)_3$, палладиевый катализатор, рутениевый катализатор, такой как катализатора Нойори, или иридиевый катализатор, такой как катализатора Крабтри. Согласно некоторым вариантам реализации катализатор выбран из группы, состоящей из Pd/C , PtO_2 , никеля Ренея, $RhCl(PPh_3)_3$, катализатора Нойори и катализатора Крабтри. Согласно конкретным вариантам реализации катализатор представляет собой Pd/C .

[0378] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, такой как THF, 2-MeTHF, диоксан, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, DME, MTBE, CPME, EtOAc и DCM. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный протонный растворитель, такой как метанол, этанол, н-бутанол и изопропанол. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

[0379] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 0 - 65 °C, примерно 10 - 55 °C, примерно 15 - 45 °C, примерно 20 - 40 °C, примерно 25 - 35 °C.

[0380] Согласно некоторым вариантам реализации реактор поддерживают при примерно 0,30 до примерно 0,35 МПа.

[0381] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие осуществляют в течение от примерно 1 до примерно 24 часов, от примерно 1 до примерно 12 часов, от примерно 3 до примерно 9 часов, примерно 6,5 часов.

[0382] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0383] Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь фильтруют через целит, промытый 2-МеТНФ, с получением гидрированного продукта в растворе.

[0384] Согласно некоторым вариантам реализации к раствору гидрированного продукта, добавляют второй катализатор, а также активированный источник защитной группы.

[0385] Согласно некоторым вариантам реализации второй катализатор представляет собой нуклеофильное амин-содержащее соединение, такое как имидазол, производные 4-диметиламинопиридина, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и пиридина, или нуклеофильное фосфин-содержащее соединение, такое как трифенилфосфин. Согласно конкретным вариантам реализации второй катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин (DMAP).

[0386] Согласно некоторым вариантам реализации активированный источник защитной группы представляет собой Vos_2O . Согласно конкретным вариантам реализации Vos_2O получают в растворе в 2-МеТНФ.

[0387] Согласно некоторым вариантам реализации защитная группа представляет собой Vos .

[0388] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие осуществляют в полярном апротонном растворителе, таком как ТНФ, EtOAc, DCM, ацетонитрил или 2-МеТНФ. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие осуществляют в 2-МеТНФ.

[0389] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие осуществляют при температурах примерно 20 - 80 °С, примерно 25 - 70 °С, примерно 35 - 60 °С, примерно 45 - 50 °С.

[0390] Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие осуществляют в течение от примерно 0,5 до примерно 12 часов, от примерно 1 до примерно 6 часов, от примерно 1 до примерно 3 часов, примерно 2 часов.

[0391] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0392] Согласно некоторым вариантам реализации раствор концентрируют и добавляют второй растворитель.

[0393] Согласно некоторым вариантам реализации второй растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, такой как THF, диоксан, DME, диизопропиловый эфир, диэтиловый эфир, MTBE, CPME, 2-MeTHF и толуол. Согласно конкретным вариантам реализации второй растворитель представляет собой 2-MeTHF.

[0394] Согласно некоторым вариантам реализации раствор поддерживают при примерно -50 - 30 °С, примерно -50 - 30 °С, примерно -30 - 20 °С, примерно -20 - 10 °С, примерно -10 - 0 °С.

[0395] После гидрирования и добавления защитной группы PG, нуклеофил R³M добавляют в реакционную смесь.

[0396] Согласно некоторым вариантам реализации нуклеофил R³M представляет собой *n*-алкил реактива Гриньяра, такой как галогениды этилмагния, галогениды *n*-пропилмагния и галогениды *n*-бутилмагния, или литийорганический реагент, такой как метиллитий, *n*-бутиллитий и *n*-гексиллитий. Согласно конкретным вариантам реализации нуклеофил представляет собой бромида метилмагния.

[0397] Согласно некоторым вариантам реализации нуклеофил R^3M добавляют при поддержании температуры реакции в пределах требуемого температурного диапазона, в течение от примерно 1 до примерно 12 часов, от примерно 3 до примерно 9 часов, от примерно 5 до примерно 7 часов, примерно 6 часов. После завершения добавления, смесь перемешивают в течение дополнительных от примерно 0,5 до примерно 12 часов, от примерно 0,5 до примерно 6 часов, от примерно 0,5 до примерно 4 часов, от примерно 1 до примерно 2 часов.

[0398] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0399] Согласно некоторым вариантам реализации после добавления нуклеофила R^3M , 15% водный $AsOH$ добавляют при поддержании температуры при примерно 0 - 5 °C с доведением pH до приблизительно 7. Слои разделяют и органический слой промывают водой дважды. Органический слой концентрируют до 4 - 5 объемов при пониженном давлении при примерно ≤ 45 °C. Раствор азеотропируют с 2-*Me*THF. Конечный раствор концентрируют при пониженном давлении до примерно 2,5 - 3 объемов и *n*-гептан медленно добавляют при поддержании температуры при 30 - 35 °C. Согласно некоторым вариантам реализации добавляют заправку **b-1** и смесь перемешивают при примерно 30 - 35 °C в течение примерно 5 - 10 часов.

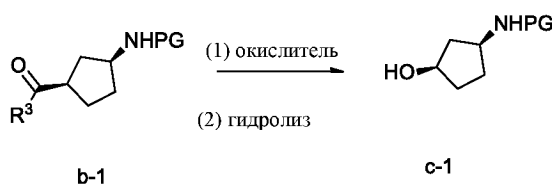
[0400] Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный *n*-гептан добавляют при поддержании температуры при 30 - 35 °C в течение приблизительно 5 ч. Содержимое охлаждают до -5 - 0 °C и выдерживают в течение приблизительно 1 - 2 часов. Продукт собирают фильтрованием, промывают *n*-гептаном при -5 - 0 °C, и сушат при пониженном давлении при 40 - 45 °C с получением **b-1**.

[0401] Согласно конкретным вариантам реализации источник водорода представляет собой газообразный водород, катализатор представляет собой палладиевый катализатор, растворитель для гидрирования представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, реакционную смесь гидрирования перемешивают при от

примерно 0 до примерно 65 °С, второй катализатор представляет собой нуклеофильное амин-содержащее соединение, активированный источник защитной группы представляет собой Woc_2O , реакцию защиты осуществляют в 2-МеТНФ при примерно 25 - 70 °С, второй растворитель представляет собой 2-МеТНФ, и нуклеофил представляет собой бромид метилмагния.

[0402] Согласно конкретным вариантам реализации источник водорода представляет собой газообразный водород, катализатор представляет собой Pd/C, растворитель для гидрирования представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, реакционную смесь гидрирования перемешивают при примерно 25 - 35 °С, второй катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин, активированный источник защитной группы представляет собой Woc_2O , реакцию защиты осуществляют в 2-МеТНФ при примерно 45 - 50 °С, второй растворитель представляет собой 2-МеТНФ, и нуклеофил представляет собой бромид метилмагния.

Q. Превращение b-1 в c-1



[0403] К раствору **b-1** в растворителе добавляют окислитель и реакционную смесь перемешивают.

[0404] Согласно некоторым вариантам реализации PG представляет собой защитную группу. Согласно некоторым вариантам реализации защитная группа PG представляет собой Woc.

[0405] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, такой как ДХМ, 1,2-дихлорэтан, толуол, хлорбензол, дихлорбензол, хлороформ, четыреххлористый углерод и ДМФА, или полярный протонный растворитель, такой как вода, уксусная кислота, метанол и этанол. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой толуол.

[0406] Согласно некоторым вариантам реализации окислитель представляет собой пероксид водорода, оксон, гидропероксид трет-бутила, трифторперуксусную кислоту (TFPAA), нитропербензойную кислоту, монопермалеиновую кислоту (MPMA), моноперфталевую кислоту, магниевую соль моноперфталевой кислоты, персерную кислоту, пермуравьиную кислоту, перуксусную кислоту, пербензойную кислоту, силилированную перкислоту, бензолпероксиселеновую кислоту, перборат натрия, мета-хлорпероксибензойную кислоту, или связанную смолой перкислоту. Согласно конкретным вариантам реализации окислитель представляет собой мета-хлорпероксибензойную кислоту (mCPBA).

[0407] Согласно некоторым вариантам реализации mCPBA добавляют несколькими порциями каждые 4 – 6 ч.

[0408] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают в пределах температурного диапазона -10 - 50 °С, 0 - 40 °С, 10 - 45 °С, 15 - 40 °С, 20 - 35 °С, 25 - 30 °С.

[0409] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают в течение 1 – 48 ч, 6 – 36 ч, 10 – 20 ч.

[0410] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0411] Согласно конкретным вариантам реализации добавляют 20% NaHSO₃, затем добавляют 10% NaOH. Органический слой промывают водой и концентрируют с получением окисленного продукта в растворе.

[0412] К раствору окисленного продукта добавляют воду, растворитель и основание или кислоту.

[0413] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный протонный растворитель, такой как метанол, этанол, изопропанол или вода, или комбинацию по меньшей мере одного полярного апротонного

растворителя и полярного апротонного растворителя, такого как THF, диоксан, DME, диизопропиловый эфир, диэтиловый эфир, MTBE, CPME, или толуол. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой комбинацию толуола, метанола и воды.

[0414] Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидроксидное основание, такое как гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия, или силанолятное основание, такое как триметилсиланолят натрия и триметилсиланолят калия. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой гидроксид лития.

[0415] Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой концентрированную сильную кислоту, такую как серная и хлористоводородная кислоты.

[0416] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 0 - 80 °С, примерно 5 - 70 °С, примерно 10 - 60 °С, примерно 15 - 50 °С, примерно 20 - 40 °С, примерно 25 - 30 °С.

[0417] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

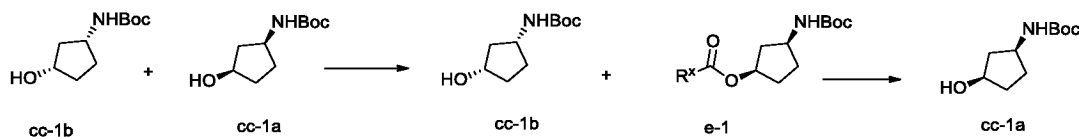
[0418] Согласно конкретным вариантам реализации добавляют толуол и 25% NaCl и слои разделяют. Органический слой промывают 20% раствором NaCl, доводят до от примерно pH 7 до примерно pH 8 с помощью 1 N HCl. Органический слой фильтруют и концентрируют. Толуол добавляют и перегонку продолжают. Добавляют толуол и активированный уголь. Смесь нагревают до примерно 30 - примерно 40 °С и перемешивают в течение примерно 2 - 6 ч. Содержимое охлаждают, фильтруют через целит и промывают толуолом. Фильтрат концентрируют. Добавляют *n*-гептан в течение примерно 1 - 2 часов и в смесь необязательно вносят затравку с-1 и перемешивают в течение дополнительных приблизительно 2 - 3 часов. Добавляют *n*-гептан и смесь перемешивают в течение примерно 2 - 3 ч. Смесь охлаждают до примерно 10 - 15 °С и перемешивают в

течение дополнительных приблизительно 3 - 5 h. Продукт собирают фильтрованием и промывают *n*-гептаном при примерно 10 - 15 °С. Продукт сушат с получением **c-1**.

[0419] Согласно конкретным вариантам реализации защитная группа PG представляет собой Boc, растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, окислитель представляет собой mCPBA, реакционную смесь перемешивают при 10 - 45 °С, гидролиз осуществляют в комбинации толуола, метанола и воды при примерно 10 - 60 °С, и основание представляет собой гидроксидное основание.

[0420] Согласно конкретным вариантам реализации защитная группа PG представляет собой Boc, растворитель представляет собой толуол, окислитель представляет собой mCPBA, реакционную смесь перемешивают при 25 - 30 °С, гидролиз осуществляют в комбинации толуола, метанола и воды при примерно 25 - 30 °С, и основание представляет собой гидроксид лития.

R. *Разделение c-1a – Селективное ацилирование*



c-1a (+/-): рацемическая смесь c-1b и c-1a

[0421] Согласно некоторым вариантам реализации энантиомерно обогащенное c-1a получают посредством ферментативно катализируемого селективного ацилирования.

[0422] В указанном процессе рацемическое исходное вещество c-1a представляет собой смесь c-1b и c-1a (т.е., c-1a (+/-) и растворено в растворителе.

[0423] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, неполярный растворитель, полярный протонный растворитель, смесь органических растворителей с водными буферами или их смеси. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-

бутиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, дихлорметан и хлороформ. Примеры неполярных растворителей включают, но не ограничиваются ими, толуол, гексан и гептан. Примеры полярных протонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, трет-бутанол. Согласно конкретным вариантам реализации используемый растворитель представляет собой толуол.

[0424] После растворения рацемического исходного вещества с-1a в растворителе добавляют примерно 1 эквивалент донора ацила. Согласно некоторым вариантам реализации донор ацила представляет собой ангидрид или сложный эфир. Согласно некоторым вариантам реализации ангидрид включает, но не ограничивается ими, глутаровый ангидрид и уксусный ангидрид. Согласно некоторым вариантам реализации сложный эфир включает, но не ограничивается ими, винилацетат, изопропенилацетат, 4-хлорфенилацетат и этилметоксиацетат. Согласно конкретным вариантам реализации донор ацила представляет собой глутаровый ангидрид.

[0425] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C_1-C_6) алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, CN, $-NR^{z1}R^{z2}$, $C(O)R^{z1}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-OC(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)NR^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)OR^{z2}$, $-SR^{z1}$, $-S(O)_{1-2}R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, $NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$ и OR^{z1} .

[0426] Согласно некоторым вариантам реализации R^{z1} и R^{z2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гетероалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3 - 12-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5 - 10-членного гетероарила.

[0427] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C_1-C_4) алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H и CO_2H .

[0428] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой метил или $(CH_2)_3-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой $(CH_2)_3-CO_2H$.

[0429] Добавляют примерно 15 % по массе фермента. Согласно некоторым вариантам реализации фермент представляет собой липазу. Согласно некоторым вариантам реализации липаза включает, но не ограничивается ими, Novozyme 435, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL и MML. Согласно некоторым вариантам реализации липаза включает, но не ограничивается ими, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL и MML. Согласно конкретным вариантам реализации используемый фермент представляет собой Novozyme 435.

[0430] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь оставляют перемешиваться в течение примерно 1 – 48 ч, в течение примерно 6 – 48 ч, в течение примерно 12 – 30 ч, в течение примерно 20 – 26 ч, в течение примерно 23 ч.

[0431] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь оставляют перемешиваться при примерно 0 - 60 °С при примерно 5 - 30 °С, при примерно 10 - 15 °С.

[0432] Согласно некоторым вариантам реализации добавляют дополнительный фермент и реакцию оставляют протекать в течение примерно 1 - 48 ч при примерно 0 - 60 °С. Согласно некоторым вариантам реализации добавляют примерно 5 % по массе дополнительного фермента и реакцию оставляют протекать в течение примерно 6 - 24 ч при примерно 5 - 30 °С. Согласно конкретным вариантам реализации дополнительный фермент добавляют и реакцию оставляют протекать в течение примерно 12 ч при примерно 10 - 15 °С.

[0433] Согласно некоторым вариантам реализации образованный сложный эфир e-1 экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0434] Согласно некоторым вариантам реализации осажденные твердые вещества фермента удаляют фильтрованием и промывают растворителем. Требуемый e-1 экстрагируют в основной водный слой, такой как водный Na₂CO₃. Водный промывают органическим растворителем (таким как МТВЕ) с удалением

нежелательного вещества. Растворитель (такой как THF) затем добавляют к указанному водному слою, который содержит е-1, с последующим добавлением гидроксида.

[0435] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Примеры полярного апротонного растворителя включают, но не ограничиваются ими, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, дихлорметан и хлороформ. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой THF.

[0436] Примеры источника гидроксида включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид лития. Согласно конкретным вариантам реализации источник гидроксида представляет собой гидроксид натрия.

[0437] Согласно некоторым вариантам реализации смесь оставляют перемешиваться в течение примерно 1 - 24 ч при примерно 0 - 60 °С. Согласно некоторым вариантам реализации смесь оставляют перемешиваться в течение примерно 1 до 12 ч при примерно 5 - 30 °С. Согласно конкретным вариантам реализации смесь оставляют перемешиваться в течение примерно 4 ч при примерно 15 - 20 °С.

[0438] Согласно некоторым вариантам реализации продукт сс-1а экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0439] Согласно конкретным вариантам реализации слои разделяют и органический слой концентрируют.

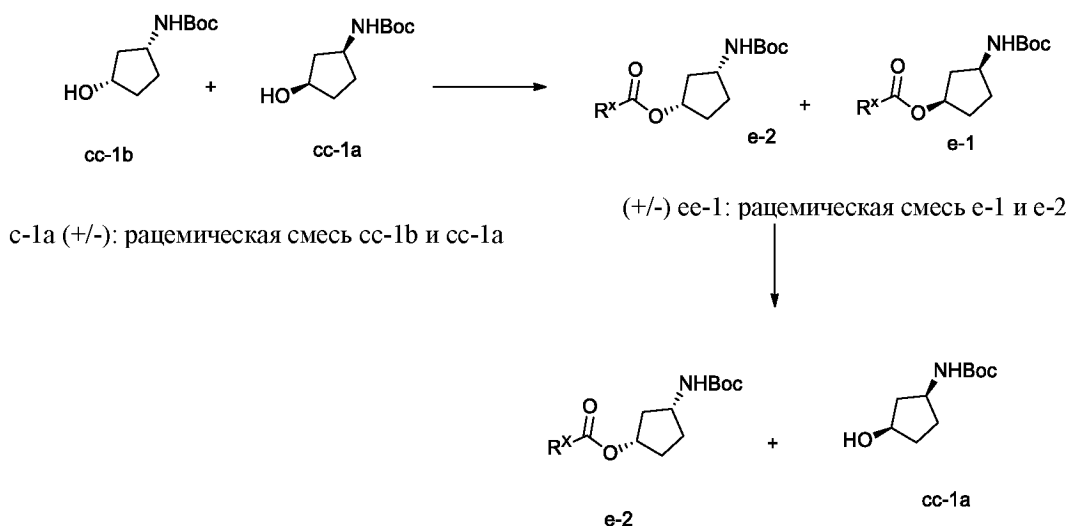
[0440] Согласно некоторым вариантам реализации органическую фазу концентрируют и сс-1а перекристаллизовывают в растворителе путем добавления затравки сс-1а. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь THF, дихлорметана и воды, и перекристаллизацию проводят при примерно 40 - 50°С.

[0441] Согласно некоторым вариантам реализации энантиомерный избыток (%ee) продукта составляет примерно 50 - 100, примерно 75 - 100, примерно 90 - 100, примерно 95 - 100, примерно 98 - 100, примерно 98,5 - 100, примерно 98,5 - 99, примерно 99 - 100, примерно 99,5 - 100, примерно 99,9 - 100.

[0442] Согласно конкретным вариантам реализации с-1a растворяют в неполярном растворителе, донор ацила представляет собой глутаровый ангидрид, R^x представляет собой (CH₂)₃-CO₂H, используемый фермент представляет собой липазу, реакцию смесь перемешивают при примерно 10 - 15 °С, сс-1b удаляют фильтрованием, гидролиз осуществляют в THF при примерно 5 - 30 °С, и источник гидроксида представляет собой гидроксид натрия.

[0443] Согласно конкретным вариантам реализации с-1a растворяют в толуоле, донор ацила представляет собой глутаровый ангидрид, R^x представляет собой (CH₂)₃-CO₂H, используемый фермент представляет собой Novozyme 435, реакцию смесь перемешивают при примерно 10 - 15 °С, сс-1b удаляют фильтрованием, гидролиз осуществляют в THF при примерно 15 - 20 °С, и источник гидроксида представляет собой гидроксид натрия.

S. *Разделение с-1a – Селективный гидролиз*



[0444] Согласно некоторым вариантам реализации энантиомерно обогащенный сс-1a получают посредством ферментативно катализируемого селективного гидролиза.

[0445] Смесь исходного вещества с-1а, донора ацила, основания и катализатора в растворителе перемешивают.

[0446] Согласно некоторым вариантам реализации донор ацила включает, но не ограничивается ими, ангидрид или хлорангидрид. Согласно некоторым вариантам реализации ангидрид включает, но не ограничивается ими, янтарный ангидрид и уксусный ангидрид. Согласно некоторым вариантам реализации хлорангидрид включает, но не ограничивается ими, ацетилхлорид и бензоилхлорид. Согласно конкретным вариантам реализации донор ацила представляет собой глутаровый ангидрид.

[0447] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C_1 - C_6)алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, CN, $-NR^{z1}R^{z2}$, $C(O)R^{z1}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-OC(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)NR^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)OR^{z2}$, $-SR^{z1}$, $-S(O)_{1-2}R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, $NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$ и OR^{z1} .

[0448] Согласно некоторым вариантам реализации R^{z1} и R^{z2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гетероалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3 - 12-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5 - 10-членного гетероарила.

[0449] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой (C_1 - C_4)алкил- R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H и CO_2H .

[0450] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой метил или $(CH_2)_3-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой $(CH_2)_3-CO_2H$.

[0451] Согласно некоторым вариантам реализации катализатор включает, но не ограничивается ими, нуклеофильные амин-содержащие соединения и нуклеофильные фосфин-содержащие соединения. Согласно некоторым вариантам реализации нуклеофильные амин-содержащие соединения включают, но не ограничиваются ими, имидазол, производные 4-диметиламинопиридина, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и пиридина.

Согласно некоторым вариантам реализации нуклеофильные фосфин-содержащие соединения включают, но не ограничиваются ими, трифенилфосфин. Согласно конкретным вариантам реализации катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин.

[0452] Согласно некоторым вариантам реализации основание включает, но не ограничивается ими, аминные основания, ароматические аминные основания, неорганические карбонаты, гидриды металлов и алкоксиды. Согласно некоторым вариантам реализации аминные основания включают, но не ограничиваются ими, N,N-диизопропилэтиламин, хинуклидин, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, трипропиламин и трибутиламин. Согласно некоторым вариантам реализации ароматические аминные основания включают, но не ограничиваются ими, пиридин. Согласно некоторым вариантам реализации неорганические карбонатные основания включают, но не ограничиваются ими, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия. Согласно некоторым вариантам реализации основания на основе гидрида металла включают, но не ограничиваются ими, гидрид натрия и гидрид калия. Согласно некоторым вариантам реализации алкоксидные основания включают, но не ограничиваются ими, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия и трет-бутоксид лития. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой пиридин.

[0453] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой ароматический растворитель или полярный апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации ароматический растворитель включает, но не ограничивается ими, пиридин, толуол, ксилол, бензол и хлорбензол. Согласно некоторым вариантам реализации полярный апротонный растворитель включает, но не ограничивается ими, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан, N-метил-2-пирролидинон и дихлорметан. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой пиридин.

[0454] Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь перемешивают в течение примерно 1 - 48 ч, в течение примерно 6 - 24 ч, в течение примерно 12 ч.

[0455] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 0 до 120 °С, при примерно 20 - 100 °С, при примерно 40 - 80 °С, или при примерно 60 °С.

[0456] Согласно некоторым вариантам реализации продукт ee-1 экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0457] Согласно конкретным вариантам реализации реакцию смесь выпаривают досуха, растворяют в ДХМ и промывают 0,2 М водным раствором HCl. Органический слой выпаривают досуха. Остаток перемешивают с водой и pH доводят до примерно 7,8 с помощью 2 М раствора NaOH. Водный слой промывают ДХМ. Водный слой затем подкисляют до pH 4 с помощью 3 N водного раствора HCl и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают. В результате растирания с пентаном с последующим фильтрованием и высушиванием под вакуумом получают ee-1.

[0458] ee-1 суспендируют в растворителе, добавляют фермент.

[0459] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, неполярный растворитель или смеси органических растворителей с водными буферами. Согласно некоторым вариантам реализации полярный апротонный растворитель включает, но не ограничивается ими, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, дихлорметан и хлороформ. Согласно некоторым вариантам реализации неполярные растворители включают, но не ограничиваются ими, гексан и гептан. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой диизопропиловый эфир: фосфатный буфер 1:2.

[0460] Согласно некоторым вариантам реализации фермент представляет собой липазу, такую как, но не ограничиваясь ими, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL и MML. Согласно конкретным вариантам реализации фермент представляет собой CAL-B.

[0461] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при 0 - 60 °С, при 10 - 50 °С, при 20 - 40 °С, при примерно 30°С.

[0462] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают в течение 24 – 200 ч, 50 – 150 ч, примерно 100 ч.

[0463] Согласно некоторым вариантам реализации продукт сс-1а экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0464] Согласно некоторым вариантам реализации е-2 удаляют посредством экстракции водным слоем. Согласно некоторым вариантам реализации продукт е-2 удаляют посредством экстракции в основном водном слое.

[0465] Согласно конкретным вариантам реализации реакцию смесь фильтруют и слои фильтрата разделяют. Твердое вещество промывают ДХМ и фильтрат используют для экстракции водного слоя. Объединенные органические слои промывают 5% Na₂CO₃, соевым раствором и сушат. В результате фильтрации и выпаривания летучих веществ при пониженном давлении получают сс-1а.

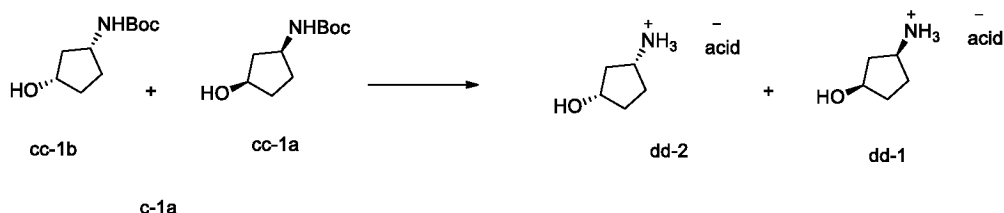
[0466] Согласно конкретным вариантам реализации донор ацила представляет собой ангидрид, R^x представляет собой (C₁-C₄)алкил-R^y, R^y выбран из группы, состоящей из Н и СО₂Н, катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин, основание для первой стадии представляет собой пиридин, растворитель для первой стадии представляет собой ароматический растворитель, реакцию смесь для первой стадии перемешивают при от примерно 0 до примерно 60 °С, растворитель для гидролиза представляет собой диизопропиловый эфир: фосфатный буфер 1:2, фермент представляет собой CAL-B, и реакцию смесь гидролиза перемешивают при от примерно 0 до примерно 30°С.

[0467] Согласно конкретным вариантам реализации донор ацила представляет собой глутаровый ангидрид, R^x представляет собой (CH₂)₃-CO₂Н, катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин, основание для первой стадии

представляет собой пиридин, растворитель для первой стадии представляет собой пиридин, реакционную смесь для первой стадии перемешивают при примерно 60 °С, растворитель для гидролиза представляет собой диизопропиловый эфир: фосфатный буфер 1:2, фермент представляет собой CAL-B, реакционную смесь гидролиза перемешивают при примерно 30°С, и е-2 удаляют посредством экстракции в основном водном слое.

[0468] Согласно некоторым вариантам реализации энантиомерный избыток (%ee) продукта составляет примерно 50 - 100, примерно 75 - 100, примерно 90 - 100, примерно 95 - 100, примерно 98 - 100, примерно 98,5 - 100, примерно 98,5 - 99, примерно 99 - 100, примерно 99,5 - 100, примерно 99,9 - 100.

T. Классическое разделение c-1a



[0469] Согласно некоторым вариантам реализации c-1a разделяют с помощью классического процесса разделения. В указанном процессе объединяют c-1a, кислоту и растворитель.

[0470] Согласно некоторым вариантам реализации кислота выбрана из группы, состоящей из:

-отдельных энантиомеров карбоновых кислот, включая, но не ограничиваясь ими: напроксен, фенилантарную кислоту, яблочную кислоту, 2-фенилпропионовую кислоту, альфа-метокси-фенилуксусную кислоту, (2R,3R)-2,3-дигидрокси-4-оксо-4-(фениламино)бутановую кислоту (англ. tartranilic acid), 3-фенилмолочную кислоту, α-гидроксиизовалериановую кислоту, (2R,3R)-2,3-дигидрокси-4-оксо-4-(2'-метокси-фениламино)бутановую кислоту (англ. 2'-methoxy-tartranilic acid), (альфа-метилбензил)фталамовую кислоту, (2R,3R)-2,3-дигидрокси-4-оксо-4-

- (2'-хлор-фениламино)бутановую кислоту (англ. 2'-chloro-tartranilic acid), пироглутаминовую кислоту;
- отдельных энантиомеров производных миндальной кислоты, включая, но не ограничиваясь ими: миндальную кислоту, 2-хлорминдальную кислоту, 4-бром-миндальную кислоту, О-ацетилминдальную кислоту, 4-метилминдальную кислоту;
 - отдельных энантиомеров сульфоновых кислот, включая, но не ограничиваясь ими: камфорсульфоновую кислоту;
 - отдельных энантиомеров производных винной кислоты, включая, но не ограничиваясь ими: винную кислоту, дибензоилвинную кислоту гидрат, ди-п-анизоилвинную кислоту, ди-толуилвинную кислоту, гидрат дибензоилвинной кислоты;
 - отдельных энантиомеров производных фосфорной кислоты, включая, но не ограничиваясь ими: гидрат фенцифоса, хлорцифос, аницифос, фосфат BINAP; и
 - отдельных энантиомеров аминокислот, включая, но не ограничиваясь ими: *N*-ацетил-фенилаланин, *N*-ацетил-лейцин, *N*-ацетил-пролин, *вос*-фенилаланин и *вос*-гомофенилаланин.

[0471] Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой (S)-напроксен или *S*-(+)-миндальную кислоту. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой (S)-напроксен. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой *S*-(+)-миндальную кислоту.

[0472] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой воду, ацетонитрил, этанол, изопропанол, метилэтилкетон, изопропилацетат, диоксан, смесь воды и смешивающихся с водой органических растворителей, таких как этанол и изопропанол, галогенированных растворителей, таких как дихлорметан и хлороформ. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой воду или изопропанол или их смеси. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой воду. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой изопропанол.

[0473] Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь перемешивают при 0 - 120 °С, 2 - 120°С, 50 - 120 °С, 80 - 120 °С, примерно 100 °С. Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь перемешивают при примерно 20 °С.

[0474] Согласно некоторым вариантам реализации продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0475] Согласно некоторым вариантам реализации dd-1 осаждают из раствора и фильтруют. Твердое вещество может быть дополнительно перекристаллизовано в растворителе, таком как изопропанол.

[0476] Согласно конкретным вариантам реализации удаление растворителя с помощью выпаривания приводит к смеси dd-1 и dd-2. Смесь суспендируют в растворителе.

[0477] Согласно некоторым вариантам реализации dd-1 селективно перекристаллизовывают.

[0478] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой воду, ацетонитрил, этанол, изопропанол, метилэтилкетон, изопропилацетат, диоксан; смесь воды и смешивающихся с водой органических растворителей, таких как этанол и изопропанол, или галогенированный растворитель, такой как дихлорметан или хлороформ. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой смесь метилэтилкетона и воды.

[0479] Согласно некоторым вариантам реализации смесь перемешивают при примерно 0 - 100 °С, примерно 20 - 80 °С, примерно 40 - 60°С.

[0480] Согласно некоторым вариантам реализации смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и твердое вещество выделяют фильтрованием, сушат и перекристаллизовывают из 10% воды в метилэтилкетоне с получением энантиомерно обогащенного dd-1.

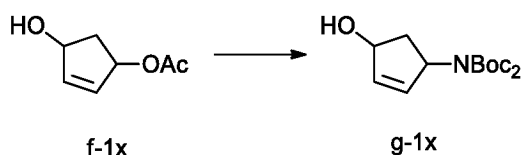
[0481] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой *S*-(+)-миндальную кислоту или (S)-напроксен, растворитель представляет собой воду или изопропанол, реакционную смесь перемешивают при примерно 0 до примерно 20°C, и продукт dd-1 выделяют с помощью экстракции растворителями, хроматографии, кристаллизации или их комбинации.

[0482] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой *S*-(+)-миндальную кислоту, растворитель представляет собой изопропанол, реакционную смесь перемешивают при примерно 20°C и dd-1 осаждают из раствора.

[0483] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой (S)-напроксен, растворитель представляет собой воду, реакционную смесь перемешивают при примерно 20°C, и dd-1 селективно перекристаллизовывают в смеси метилэтилкетона и воды.

[0484] Согласно некоторым вариантам реализации энантиомерный избыток (%еe) продукта составляет примерно 50 - 100, примерно 75 - 100, примерно 90 - 100, примерно 95 - 100, примерно 98 - 100, примерно 98,5 - 100, примерно 98,5 - 99, примерно 99 - 100, примерно 99,5 - 100, примерно 99,9 - 100.

U. Аллильное аминирование



[0485] Согласно некоторым вариантам реализации предложен процесс аллильного аминирования для получения g-1x. В указанном процессе, лиганд и катализатор смешивают в дегазированной растворителе с последующим добавлением f-1x, основания и нуклеофила.

[0486] Согласно некоторым вариантам реализации лиганд отсутствует, представляет собой трициклогексилфосфин, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан, 1,2-бис(дифенилфосфино)этан, трифенилфосфин или 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен. Согласно конкретным вариантам реализации лиганд представляет собой трифенилфосфин.

[0487] Согласно некоторым вариантам реализации катализатор представляет собой палладиевый катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$, $\text{Pd}(\text{tBu}_2\text{Ph})_2\text{Cl}_2$, трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) и $\text{Pd}(\text{amphos})_2\text{Cl}_2$. Согласно конкретным вариантам реализации катализатор представляет собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0).

[0488] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой эфир, такой как диметоксиэтан, THF или MeTHF, ароматический растворитель, такой как толуол и бензол. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой THF.

[0489] Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой изопропоксид калия, гидроксид цезия, основание Хунига или карбонатное основание, такое как карбонат цезия, карбонат калия и карбонат натрия. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой карбонат цезия.

[0490] Согласно некоторым вариантам реализации нуклеофил представляет собой фталамид, такой как фталамид калия, азид, такой как азид натрия или TMS-азид, амин, такой как бензиламин или дибензиламин, карбоксилат, такой как ди-трет-бутилиминодикарбоксилат. Согласно конкретным вариантам реализации нуклеофил представляет собой ди-трет-бутилиминодикарбоксилат.

[0491] Согласно некоторым вариантам реализации добавляют примерно 1 эквивалент нуклеофила.

[0492] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 20 - 80 °С, примерно 30 - 70 °С, примерно 40 - 60 °С, примерно 50 °С.

[0493] Согласно некоторым вариантам реализации смесь нагревают до примерно 50 °С в течение приблизительно 18 ч.

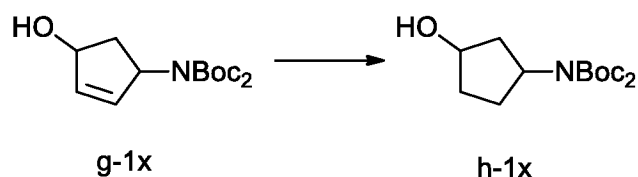
[0494] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0495] Согласно некоторым вариантам реализации смесь охлаждают и добавляют воду и этилацетат. Слои разделяют и органическую фазу промывают этилацетатом. Объединенные органические вещества концентрируют досуха. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 40% этилацетата в гексане). Выделенное вещество растворяют в MeTHF, промывают 5% водн. КОН, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 - 10% метанола в дихлорметане) с получением g-1x.

[0496] Согласно конкретным вариантам реализации лиганд представляет собой трифенилфосфин, катализатор представляет собой палладиевый катализатор, растворитель представляет собой простой эфир, основание представляет собой карбонатное основание, нуклеофил представляет собой ди-трет-бутил-иминодикарбоксилат, и реакционную смесь перемешивают при от примерно 20 до примерно 80 °С.

[0497] Согласно конкретным вариантам реализации лиганд представляет собой трифенилфосфин, катализатор представляет собой трис(добензилиденацетон)дипалладий (0), растворитель представляет собой THF, основание представляет собой карбонат цезия, нуклеофил представляет собой ди-трет-бутил-иминодикарбоксилат, и реакционную смесь перемешивают при примерно 50 °С.

V. Гидрирование



[0498] Согласно некоторым вариантам реализации предложен процесс гидрирования для получения $h-1x$. В указанном процессе $g-1x$ и катализатор объединяют в растворителе с последующим добавлением источника водорода.

[0499] Согласно некоторым вариантам реализации катализатор представляет собой платиновый катализатор, такой как PtO_2 , палладиевый катализатор, никелевый катализатор, такой как никель Ренея, родиевый катализатор, такой как $RhCl(PPh_3)_3$, рутениевый катализатор, такой как катализатор Нойори, или иридиевый катализатор, такой как катализатора Крабтри. Согласно некоторым вариантам реализации катализатор выбран из группы, состоящей из Pd/C , PtO_2 , никеля Ренея, $RhCl(PPh_3)_3$, катализатора Нойори и катализатора Крабтри. Согласно конкретным вариантам реализации катализатор представляет собой PtO_2 .

[0500] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, такой как THF, 2-МеТНФ, диоксан, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, DME, МТВЕ, СРМЕ, EtOAc и ДХМ, или полярный протонный растворитель, такой как метанол, изопропанол, этанол, и *n*-бутанол. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой изопропанол.

[0501] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 0 - 65 °С, примерно 5 - 55 °С, примерно 10 - 45 °С, примерно 10 - 35 °С или примерно 15 - 25 °С

[0502] Согласно некоторым вариантам реализации источник водорода представляет собой муравьиную кислоту, гидразин, дигидронафталин, дигидроантрацен, газообразный H_2 или эфир Ганча и изопропанол. Согласно конкретным вариантам реализации источник водорода представляет собой газообразный H_2 . Согласно конкретным вариантам реализации источник водорода представляет собой атмосферу водорода.

[0503] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают в течение 1 - 48 ч, 6 - 24 ч, 10 - 20 ч, 16 - 20 ч, или примерно 18 ч.

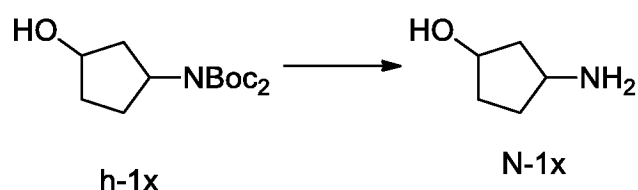
[0504] Согласно некоторым вариантам реализации h-1x экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0505] Согласно некоторым вариантам реализации смесь фильтруют через целит и используют без дополнительной очистки в последующем удалении защиты.

[0506] Согласно конкретным вариантам реализации катализатор представляет собой платиновый катализатор, растворитель представляет собой полярный протонный растворитель, реакционную смесь перемешивают при примерно 5 - 55 °С, и источник водорода представляет собой газообразный H₂.

[0507] Согласно конкретным вариантам реализации катализатор представляет собой PtO₂, растворитель представляет собой изопропанол, реакционную смесь перемешивают при примерно 15 - 25 °С, и источник водорода представляет собой газообразный H₂.

W. Снятие защиты



[0508] Согласно некоторым вариантам реализации предложен процесс снятия защиты для получения N-1x. В указанном процессе h-1x добавляют к кислоте в растворителе.

[0509] Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой сульфоновую кислоту, такую как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и камфорсульфоновая кислота, неорганическую кислоту, такую как фосфорная кислота, хлористоводородная кислота и серная кислота, карбоновую кислоту, такую как трифторуксусная кислота, щавелевая

кислота и бензойная кислота. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой безводную хлористоводородную кислоту.

[0510] Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой спиртовой растворитель, такой как метанол, изопропанол и этанол, или полярный апротонный растворитель, такой как диоксан, ацетонитрил и дихлорметан или вода. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой спиртовой растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой воду. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой метанол, изопропанол, этанол, диоксан, ацетонитрил, дихлорметан или воду. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой изопропанол.

[0511] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 0 - 80 °С, примерно 0 - 60 °С, примерно 5 - 45 °С, примерно 10 - 35 °С или примерно 15 - 25 °С.

[0512] Согласно некоторым вариантам реализации используют примерно 1 - 10 эквивалентов, примерно 5 - 10 эквивалентов или примерно 7 эквивалентов кислоты.

[0513] Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают в течение примерно 1 - 48 ч, примерно 6 - 24 ч, примерно 12 - 24 ч или примерно 18 ч.

[0514] Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт, N-1x, экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

[0515] Согласно конкретным вариантам реализации реакцию смесь охлаждают до приблизительно 0 °С и продукт N-1x собирают фильтрованием.

[0516] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту, растворитель представляет собой спиртовой растворитель и реакционную смесь перемешивают при 5 - 45 °С.

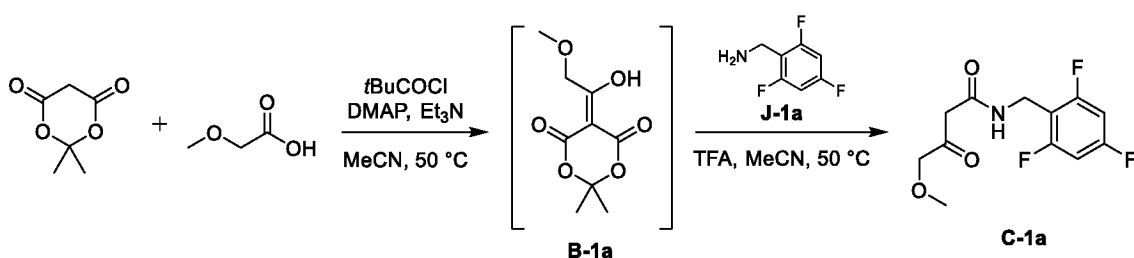
[0517] Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой безводную хлористоводородную кислоту, растворитель представляет собой изопропанол и реакционную смесь перемешивают при 15 - 25 °С.

ПРИМЕРЫ

[0518] С целью обеспечения более полного понимания изобретения приведены следующие примеры. Указанные примеры приведены с целью иллюстрации вариантов реализации и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего раскрытия каким-либо образом. Реагенты, используемые в приведенных ниже примерах, могут быть получены либо так, как описано в настоящем документе, либо, если методика их получения не описана в данном документе, являются коммерчески доступными или могут быть получены из коммерчески доступных материалов способами, известными в данной области техники.

[0519] Согласно одному из вариантов реализации предложен многостадийный способ синтеза для получения соединения формулы I, приведенный ниже. Согласно некоторым вариантам реализации предложена каждая отдельная стадия схем, приведенных ниже. Предложены примеры и любая комбинация двух или более последовательных стадий приведенных ниже примеров.

A. Ацилирование и амидирование кислоты Мельдрума с получением C-1a:



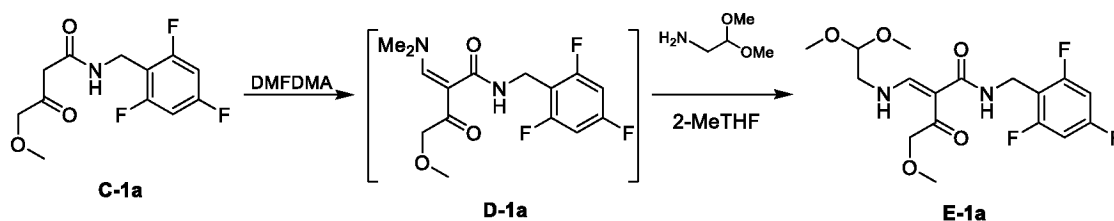
[0520] В реакционном сосуде, кислоту Мельдрума (101 г, 1,0 эквивалент) и 4-диметиламинопиридин (1,8 г, 0,2 эквивалента) объединяли с ацетонитрилом (300 мл). Полученный раствор обрабатывали метоксиуксусной кислотой (6,2 мл, 1,2 эквивалента). Триэтиламин (19,4 мл, 2,0 эквивалента) медленно добавляли к полученному раствору с последующим добавлением пивалоилхлорида (9,4 мл, 1,1 эквивалента). Реакционную смесь затем нагревали до примерно 45 - примерно 50 °С и выдерживали до полного расходования кислоты Мельдрума.

[0521] В отдельный реакционный сосуд загружали ацетонитрил (50 мл) и **J-1a** (13,4 г, 1,2 эквивалента). Полученный раствор обрабатывали трифторуксусной кислотой (8,0 мл, 1,5 эквивалента), и затем указанный кислотный раствор добавляли к продолжающейся реакции ацилирования при примерно 45 - примерно 50 °С.

[0522] Реакционную смесь оставляли выдерживаться в течение по меньшей мере 18 часов при от примерно 45 до примерно 50 °С, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и органический слой промывали водой. Объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и объединенные бикарбонатные промывки обратно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали дважды с помощью хроматографии на силикагеле с получением **C-1a**.

[0523] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,12 (br, 1H), 6,66 (app t, $J = 8,1$ Гц, 2H), 4,50 (app d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 203,96, 164,90, 162,37 (ddd, $J = 250,0, 15,7, 15,7$ Гц), 161,71 (ddd, $J = 250,3, 14,9, 10,9$ Гц), 110,05 (ddd, $J = 19,7, 19,7, 4,7$ Гц), 100,42 (m), 77,58, 59,41, 45,71, 31,17 (t, $J = 3,5$ Гц). ЖХМС, Вычислено: 275,23, Обнаружено: 275,97 (M).

В. Алкилирование C-1a с получением E-1a:

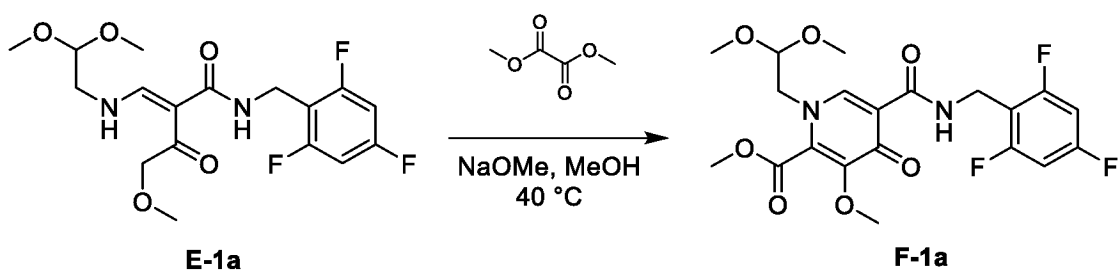


[0524] Раствор **C-1a** (248 мг, 1,0 эквивалент) и 2-метилтетрагидрофуран (1,3 мл) обрабатывали диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (0,1 мл, 1,1 эквивалент) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (~14 часов). Реакционную смесь обрабатывали диметилацеталем аминокетальдегида (0,1 мл, 1,0 эквивалент) и оставляли выдерживаться в течение примерно 2 часов, и затем гасили посредством добавления 2 N HCl (1,5 мл).

[0525] Реакционную смесь разбавляли путем добавления этилацетата, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **E-1a**.

[0526] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,85 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,7, 7,7$ Гц, 2H), 4,53 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 4,40 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,37 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 193,30, 169,15, 162,10 (ddd, $J = 248,9, 15,5, 15,5$ Гц), 161,7 (ddd, $J = 250,0, 14,9, 11,1$ Гц), 161,66, 111,08 (ddd $J = 19,9, 19,9, 4,7$ Гц) 103,12, 100,29 (ddd, $J = 28,1, 17,7, 2,3$ Гц), 76,30, 58,83, 54,98, 53,53, 51,57, 29,89 (t, $J = 3,3$ Гц). ЖХМС, Вычислено: 390,36, Обнаружено: 390,92 (M).

С. Циклизация E-1a с получением F-1a:

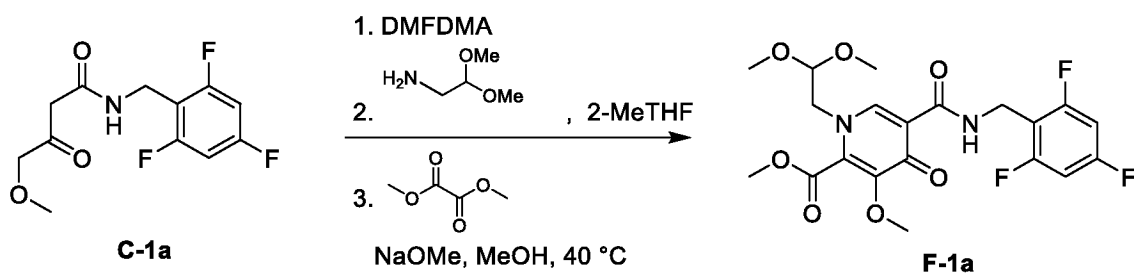


[0527] **E-1a** (0,2 г, 1,0 эквивалент), диметилкарбонат (0,1 г, 2,5 эквивалента) и метанол (1,5 мл) объединяли и охлаждали до примерно 0 до примерно 5 °С. Метоксид натрия (0,2 мл, 30% раствор в метаноле, 1,75 эквивалента) медленно вводили в реакционную смесь при поддержании внутренней температуры реакционной смеси ниже примерно 10 °С в ходе добавления. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до от примерно 40 до примерно 50 °С в течение по меньшей мере 18 часов.

[0528] По истечении указанного времени реакционную смесь разбавляли 2 N HCl (1,5 мл) и этилацетатом (2 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное неочищенное масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **F-1a**.

[0529] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,28 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,66 – 6,53 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,43 (t, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 4,7$ Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 173,08, 163,81, 162,17, 162,14 (ddd, $J = 249,2, 15,6, 15,6$ Гц), 161,72 (ddd, $J = 250,5, 15,0, 10,9$ Гц), 149,37, 144,64, 134,98, 119,21, 110,53 (ddd, $J = 19,8, 4,7, 4,7$ Гц), 102,70, 100,22 (m), 60,68, 56,75, 55,61, 53,35, 30,64. ЖХМС, Вычислено: 458,39, Обнаружено: 459,15 (M+H).

D. Алкилирование и циклизация C-1a с получением F-1a:



[0530] В реакционный сосуд добавляли **C-1a** (245 мг, 1,0 эквивалент) и диметилацеталь *N,N*-диметилформамида (0,5 мл, 4,3 эквивалента). Реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 30 минут. Реакционную смесь затем обрабатывали 2-метилтетрагидрофураном (2,0 мл) и диметилацеталем аминокетальдегида (0,1 мл, 1,0 эквивалент). Реакционную смесь оставляли выдерживаться в течение нескольких часов и затем растворитель удаляли при пониженном давлении.

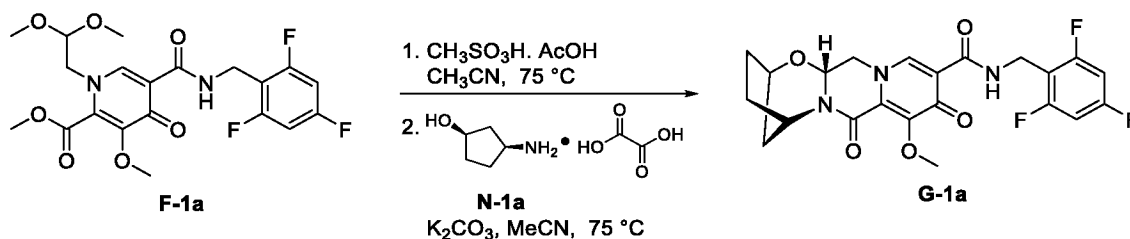
[0531] Полученное вещество растворяли в метаноле и добавляли диметилосалат (0,3 г, 2,5 эквивалента). Реакционную смесь охлаждали до от примерно 0 до примерно 5 °С и затем метоксид натрия (0,4 мл, 30% раствор в метаноле, 1,75 эквивалента) медленно вводили в реакционную смесь. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до от примерно 40 до примерно 50 °С.

[0532] По истечении указанного времени, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили посредством добавления 2 N HCl (1,5 мл). Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, и полученные фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **F-1a**.

[0533] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,28 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,66 – 6,53 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,43 (t, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 4,7$ Гц, 2H),

3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 173,08, 163,81, 162,17, 162,14 (ddd, $J = 249,2, 15,6, 15,6$ Гц), 161,72 (ddd, $J = 250,5, 15,0, 10,9$ Гц), 149,37, 144,64, 134,98, 119,21, 110,53 (ddd, $J = 19,8, 4,7, 4,7$ Гц), 102,70, 100,22 (m), 60,68, 56,75, 55,61, 53,35, 30,64. ЖХМС, Вычислено: 458,39, Обнаружено: 459,15 (M+H).

Е. Конденсация F-1a с N-1a с получением G-1a:



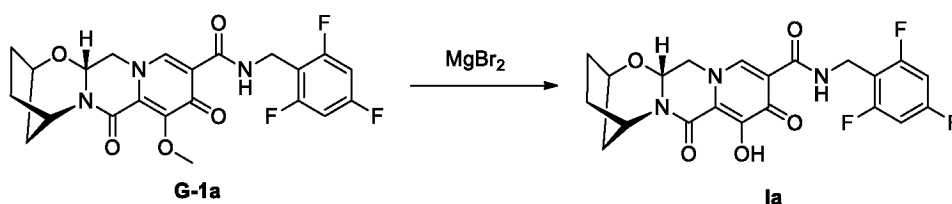
[0534] В реакционный сосуд добавляли **F-1a** (202 мг, 1,0 эквивалент) и ацетонитрил (1,4 мл). Полученный раствор обрабатывали ледяной уксусной кислотой (0,2 мл, 6,0 эквивалента) и метансульфоновой кислотой (0,01 мл, 0,3 эквивалента). Затем реакционную смесь нагревали до от примерно 70 до примерно 75 °С.

[0535] Через 3 часа твердую смесь **N-1a** (0,128 г, 1,5 эквивалента) и карбоната калия (0,2 г, 2,7 эквивалента) вводили в реакционную смесь при от примерно 70 до примерно 75 °С. После завершения добавления реакцию оставляли протекать в течение по меньшей мере примерно 1 часа.

[0536] По истечении указанного времени воду (1,4 мл) и дихлорметан (1,4 мл) вводили в реакционную смесь. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **G-1a**.

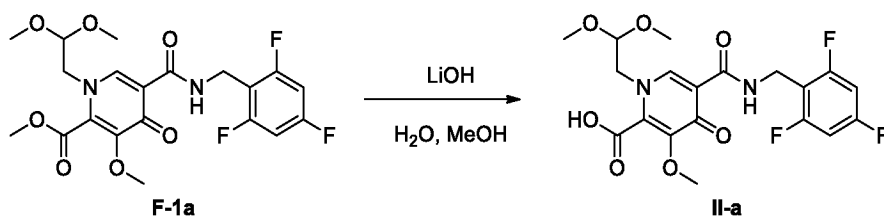
[0537] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,23 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,60 (t, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,29 (dd, $J = 9,5, 3,7$ Гц, 2H), 4,57 (d, $J = 5,4$ Гц, 3H), 4,33 (dd, $J = 12,8, 3,8$ Гц, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 4H), 1,78 (dd, $J = 17,2, 7,5$ Гц, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,53, 163,75, 162,33 (dd, $J = 249,4, 15,7, 15,7$ Гц), 161,86 (ddd, $J = 250,4, 14,9, 10,9$ Гц), 154,18, 154,15, 142,44, 129,75, 118,88, 110,58 (ddd, $J = 19,8, 4,7, 4,7$ Гц), 100,42 (m), 77,64, 74,40, 61,23, 54,79, 51,13, 38,31, 30,73, 29,55, 28,04. ЖХМС, Вычислено: 463,14, Обнаружено: 464,15 (M+H).

Ф. Снятие защиты с G-1a с получением соединения формулы Ia:



[0538] **G-1a** (14 g) суспендировали в ацетонитриле (150 мл) и дихлорметане (150 мл). Добавляли MgBr_2 (12 g). Реакционную смесь нагревали до 40 - 50 °С в течение приблизительно 10 мин до охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в 0,5М HCl (140 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (70 мл) и затем органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100% дихлорметан до 6% этанол/дихлорметан) с получением **Ia**.

Г. Гидролиз F-1a с получением II-a:

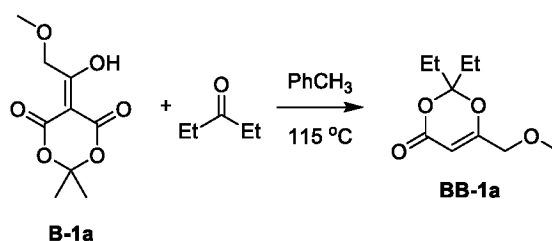


[0539] В реакционный сосуд добавляли **F-1a** (480 мг, 1,0 эквив.), метанол (5,8 мл) и воды (2,4 мл). К полученному однородному раствору добавляли моногидрат гидроксида лития (88 мг, 2,0 эквив.). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 17 часов.

[0540] Добавляли воду (15 мл) и этилацетат, затем по каплям добавляли 1N HCl до достижения pH примерно 3. Слои смешивали и разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (15 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Органический слой удаляли с помощью выпаривания. Водный слой затем доводили до pH <2 и дважды экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, смешивали с остатком с предыдущей экстракции и растворитель удаляли с помощью выпаривания. Остаток разбавляли в МТВЕ (2,4 мл), с получением суспензии, которую фильтровали и промывали МТВЕ с получением **1002**.

[0541] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,43 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,67 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,67 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,58 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,16 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,37 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 173,04, 164,15, 162,10, 148,63, 145,28, 137,25, 118,66, 102,46, 100,35 (t, *J* = 30,7 Гц), 87,42, 61,30, 57,09, 55,55, 30,94.

Н. Получение ВВ-1а из В-1а:

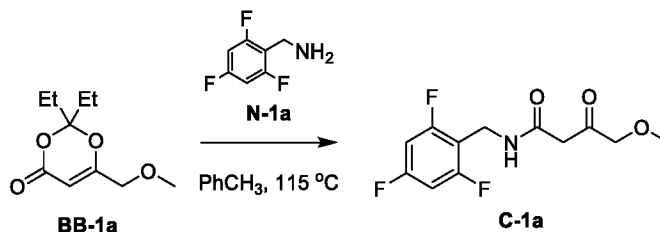


[0542] В реакционный сосуд добавляли **В-1а** (0,2 г, 1,0 эквивалент) и 3-пентанон (1,0 мл, 10,0 эквивалента). Затем указанные соединения растворяли в толуоле (1,0 мл) и нагревали до от примерно 110 до примерно 115 °С. Реакционную смесь поддерживали при указанной температуре в течение примерно 4 часов, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли. Полученное неочищенное вещество очищали на силикагеле с получением **ВВ-1а**.

[0543] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,46 (t, *J* = 1,1 Гц, 1H), 3,97 (d, *J* = 1,0 Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,99 (m, 4H), 0,98 (t, *J* = 7,5 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ

167,63, 160,94, 111,05, 93,04, 70,07, 59,27, 28,08, 7,40. ЖХМС, Вычислено: 200,10, Обнаружено 200,79 (M⁺).

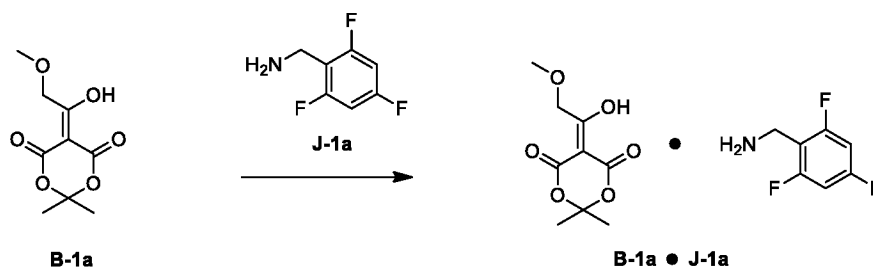
I. Получение C-1a из BB-1a:



[0544] В реакционный сосуд добавляли **BB-1a** (0,08 г, 1,0 эквивалент) и **N-1a** (0,08 г, 1,1 эквивалента). Затем указанные соединения растворяли в толуоле (1,5 мл) и нагревали до примерно 115 °С. Через примерно 1 ч реакционную смесь охлаждали и растворитель удаляли. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **C-1a**.

[0545] Все спектральные данные, собранные для **C-1a** соответствовали приведенным выше.

J. Образование соли B-1a•J-1a:

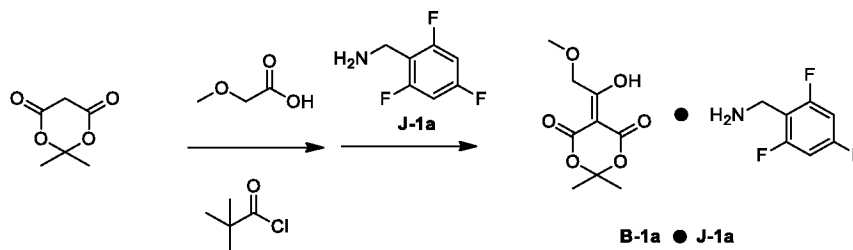


[0546] Свободную кислоту **B-1a** (4,4 г) растворяли в 50 мл ацетонитрила и добавляли **J-1a** (3,3 г, 1,0 эквивалент) в 30 мл ацетонитрила. Требуемую соль получали и выдерживали в течение примерно одного часа при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали и осадок промывали 2 x 10 мл ацетонитрила с получением продукта.

[0547] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,40 (bs, 3H), 6,11 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 0,35 (s, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 191,98,

164,66, 163,06 (dt, $J = 248,6, 16,2$ Гц), 161,82 (ddd, $J = 250,4, 15,8, 10,4$ Гц), 107,39 (td, $J = 20,0, 4,7$ Гц), 101,16 (m), 100,01, 87,01, 77,71, 58,39, 30,45, 26,37.

К. Образование соли B-1a•J-1a:

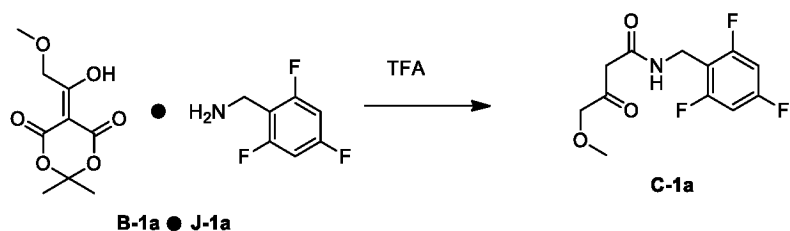


[0548] Кислоту Мельдрума (10,1 г, 1,1 эквивалента) и DMAP (0,6 г, 0,08 эквивалента) растворяли в 300 мл ацетонитрила. Добавляли метоксиуксусную кислоту (5,8 г, 1 эквивалента) и 17,6 г (2,1 эквивалента) основания Хунига. Раствор нагревали до примерно 45 °С и 8,4 г (1,1 эквивалента) пивалоилхлорида в 30 мл ацетонитрила добавляли в течение примерно 1 часа.

[0549] Через примерно 2,5 часа при примерно 45 °С раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученное масло растворяли в 110 мл дихлорметана, охлаждали на ледяной бане и экстрагировали 50 мл 1N HCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 40 мл дихлорметана. Объединенный органический слой концентрировали и разбавляли в ацетонитриле и снова выпаривают. Вещество растворяли в 220 мл ацетонитрила.

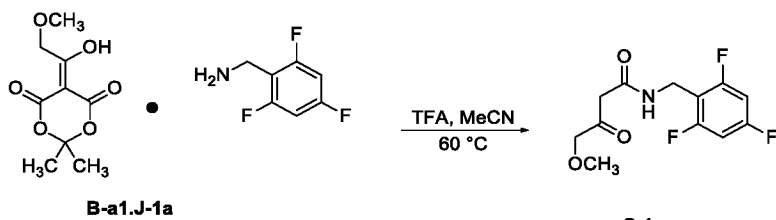
[0550] После охлаждения на ледяной бане трифторбензиламин (11,4 г, 1,1 эквивалента) и смесь при примерно 9 °С оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали по мере загустевания суспензии. Через примерно 2 часа медленно добавляли 220 мл МТВЕ и суспензию выдерживали в течение ночи. Суспензию охлаждали на ледяной бане в течение примерно 3 часов и фильтровали, промывали 50 мл холодной смеси 1:1 ацетонитрил/МТВЕ и сушили в течение ночи в вакуумной печи с получением продукта.

L. Амидирование с использованием соли **B-1a•J-1a** с получением **C-1a**



[0551] Соль **B-1a•J-1a** (3,7 г, 1,0 эквивалент) суспендировали в 50 мл ацетонитрила и затем обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,1 мл, 0,1 эквивалент). Реакционную смесь нагревали до от примерно 40 до примерно 50 °С в течение приблизительно 18 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток суспендировали в 5 объемах 2-метилтетрагидрофурана и 5 объемов гексанов добавляли по каплям в течение 1 ч. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение по меньшей мере 24 часов и затем полученную суспензию фильтровали с получением продукта.

M. Амидирование **B-1a.J-1a** до **C-1a**:

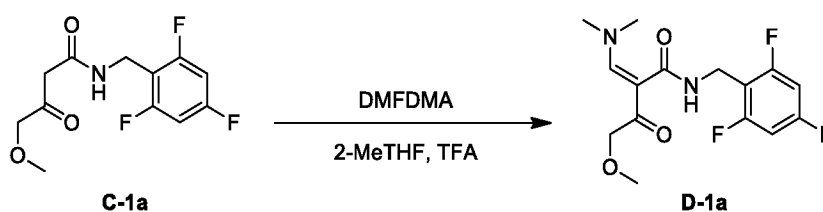


[0552] **B-1a.J-1a** (75,077 г, 198,97 ммоль, 1,0 эквивалент), ацетонитрил (750 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 20 ммоль, 0,1 эквив) объединяли в реакторе. Реактор нагревали пока внутренняя температура не достигла примерно 58 °С, и содержимое реактора выдерживали при примерно 58 – 61 °С в течение примерно 3,5 часов. Температуру рубашки затем доводили до примерно 45 °С и обеспечивали вакуум. Содержимое реактора перегоняли до примерно 150 мл остатка. Затем изопропилацетат (300 мл) загружали в реактор и перегонку продолжали до достижения объема примерно 150 мл. Затем изопропилацетат (150 мл) загружали в реактор, температуру рубашки доводили до примерно 20 °С и содержимое

оставляли достигать внутренней температуры < 25 °С. Промывочный раствор (22,8% NaCl, 1,5% H₂SO₄, 75,7% воды, 300 мл) загружали в реактор и содержимое перемешивали в течение примерно 30 минут. Нижнюю фазу отделяли и второй промывочный раствор (22,8% NaCl, 1,5% H₂SO₄, 75,7% воды, 300 мл) загружали в реактор. После перемешивания в течение примерно 15 минут нижнюю фазу отделяли и 20% водный NaCl (300 мл) загружали в реактор и перемешивали в течение примерно 15 минут. Нижнюю фазу отделяли. Гептан (150 мл) загружали в реактор с последующим внесением затравки (51 мг, 0,1 масс%). Смесь выдерживали в течение примерно 30 минут, в ходе чего образовалась суспензия. Затем загружали дополнительный гептан (450 мл) в течение не менее 30 минут. Затем температуру рубашки доводили до примерно 29 °С и растворитель отгоняли в вакууме до достижения объема содержимого примерно 450 мл. Затем суспензию охлаждали до внутренней температуры примерно 5 °С в течение не менее 1 часа. Содержимое реактора выгружали и твердые вещества собирали фильтрованием. Маточные растворы дважды рециркулировали, чтобы вытеснить твердые вещества из реактора, каждый раз позволяя внутренней температуре достигать < 6 °С до выгрузки. Затем раствор гептана/изопропилацетата (75% об./об., 225 мл) загружали в реактор и когда внутренняя температура достигла < 6 °С, суспензией промывали фильтрационный осадок. Влажный фильтрационный осадок затем сушили в вакууме при примерно 40 °С в течение примерно 18 часов с получением **C-1a**.

[0553] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,12 (br, 1H), 6,66 (app t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,50 (app d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 203,96, 164,90, 162,37 (ddd, J = 250,0, 15,7, 15,7 Гц), 161,71 (ddd, J = 250,3, 14,9, 10,9 Гц), 110,05 (ddd, J = 19,7, 19,7, 4,7 Гц), 100,42 (m), 77,58, 59,41, 45,71, 31,17 (t, J = 3,5 Гц). ЖХМС, Вычислено: 275,23, Обнаружено: 275,97 (M).

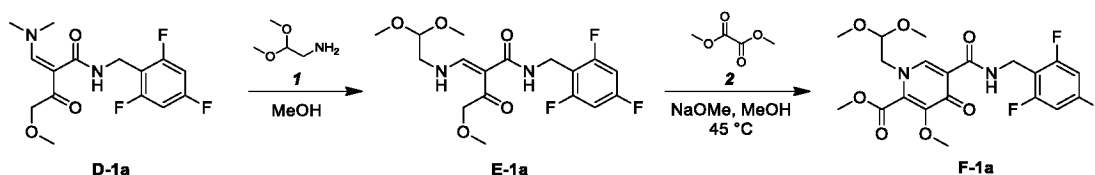
N. *Образование енамина D-1a из C-1a*



[0554] **C-1a** (8,4 г, 1,0 эквив) загружали в реактор с последующим добавлением 2-метилтетрагидрофурана (166,7 мл, 20 объемов, 0,18 М) и трифторуксусной кислоты (231,9 мкл, 0,1 эквив). Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры примерно 40 °С и быстро добавляли DMF-DMA (3,0 мл, 0,75 эквив). Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут, с последующим добавлением затравки **D-1a** (20 мкг, 0,002 эквивалента) при примерно 40 °С. Однородную смесь выдерживали при 40 °С в течение примерно одного часа. Добавляли дополнительную порцию DMF-DMA (1,5 мл, 0,37 эквивалента) и реакционную смесь перемешивали в течение примерно 25 минут. Добавляли одну последнюю порцию DMF-DMA (1,5 мл, 0,37 эквив) и реакционную смесь охлаждали из примерно 40 °С до комнатной температуры и однородную оставляли перемешиваться в течение ночи.

[0555] Содержимое реактора фильтровали и фильтрационный осадок промывали комбинацией растворителей 2-метилтетрагидрофурана и гептанов (67,1 мл, 8 объемов) с получением **D-1a**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34 (br, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,10 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 192,33, 165,85, 163,03, 160,54, 158,00, 110,89, 103,50, 100,05, 76,11, 58,77, 44,74, 30,61. ЖХМС, Вычислено: 330,12, Обнаружено: 330,91 (M).

О. Конденсация и циклизация **D-1a** с получением **F-1a** через **E-1a**



[0556] **D-1a** (70,0 г, 212 ммоль, 1,0 эквивалент) загружали в инертный 1 л реактор. Затем в указанный реактор загружали метанол (420 мл, 6 объемов) и диметилацеталь аминоацетальдегида (**1**, 28,8 мл, 233 ммоль, 1,1 эквивалент). Температуру рубашки реактора поддерживали при примерно 16 - 23 °С.

[0557] После выдерживания реакционной смеси в течение примерно 1 – 2 часов, диметилосалат (**2**, 125 г, 1,06 моль, 5,0 эквивалентов) загружали в реактор и температуру рубашки реактора повышали до примерно 42 – 48 °С. После достижения полного растворения диметилосалата в реактор загружали метоксид

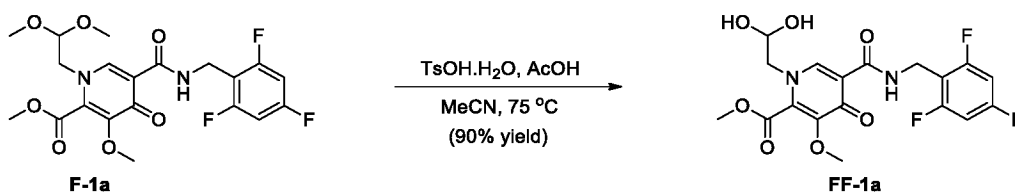
натрия в виде раствора в метаноле (84,7 г, 25 масс.%, 197 ммоль, 1,85 эквивалента). Температуру рубашки реактора поддерживали при примерно 42 – 48 °С в течение примерно 14 – 18 ч.

[0558] Температуру рубашки реактора понижали до примерно 34 – 37 °С в течение примерно 1 ч. После достижения стабильной температуры в указанном диапазоне в реактор загружали затравочные кристаллы **F-1a** (0,350 г, *ca.* 0,5 масс.%) и оставляли выдерживаться в течение примерно 1 – 2 ч. После чего воду (420 мл, 6 объемов) загружали в реактор в течение примерно 2 – 3 часов. Температуру рубашки реактора понижали до примерно 18 – 22 °С в течение примерно 1 ч.

[0559] Полученную суспензию выгружали из реактора и твердые вещества собирали фильтрованием. Жидкости рециркулировали для вытеснения твердых веществ, оставшихся в реакторе. Затем собранные на фильтре твердые вещества промывали смесью 1:1 воды и метанола (420 мл, 6 объемов) с последующей промывкой водой (420 мл, 6 объемов). Собранный влажный осадок на фильтре сушили в вакуумной печи при примерно 36 – 42 °С в течение примерно 16 ч с получением **F-1a**.

[0560] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,28 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,66 – 6,53 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,43 (t, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,00 (d, *J* = 4,7 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 173,08, 163,81, 162,17, 162,14 (ddd, *J* = 249,2, 15,6, 15,6 Гц), 161,72 (ddd, *J* = 250,5, 15,0, 10,9 Гц), 149,37, 144,64, 134,98, 119,21, 110,53 (ddd, *J* = 19,8, 4,7, 4,7 Гц), 102,70, 100,22 (m), 60,68, 56,75, 55,61, 53,35, 30,64. ЖХМС, Вычислено: 458,39, Обнаружено: 459,15 (M+H).

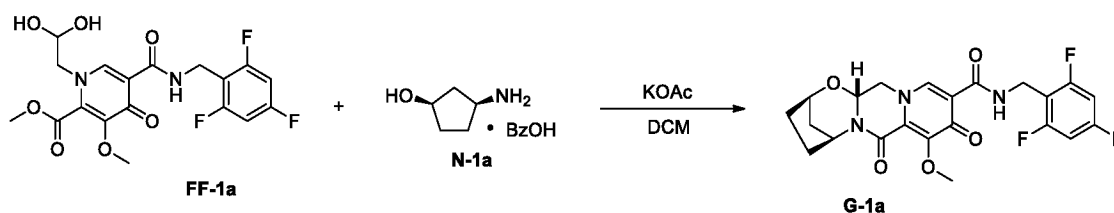
Р. Гидролиз ацетата F-1a с получением FF-1a:



[0561] К раствору **F-1a** (10,0 г, 1,0 эквивалент) и ацетонитрила (50 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (0,414 г, 0,10 эквивалент) и уксусную кислоту (16,3 мл, 12 эквивалент). Затем реакционную смесь нагревали до примерно 75 °С и выдерживали в течение примерно 8-10 часов. После завершения реакции, подтвержденной с помощью ВЭЖХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (60 мл). Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Затем полученную суспензию выдерживали при комнатной температуре в течение примерно 2 часов, фильтровали, промывали водой (2 × 30 мл). Осадок сушили в вакуумной печи при примерно 50 °С в течение примерно 10 часов с получением **FF-1a**.

[0562] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,37 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆): δ 172,32, 163,47, 162,10, 161,93 (dt, *J* = 246, 15,0 Гц), 161,41 (ddd, *J* = 247, 15,0, 11,0 Гц), 148,01, 145,57, 135,84, 118,32, 111,48 (td, *J* = 20,0, 5,0 Гц), 101,17 (m), 87,99, 60,55, 60,50, 53,98, 30,37. ЖХМС, Вычислено: 431,1061, Обнаружено: 431,1062 (M+H).

Q. Циклизация **FF-1a** и **N-1a.BzOH** с получением **G-1a**



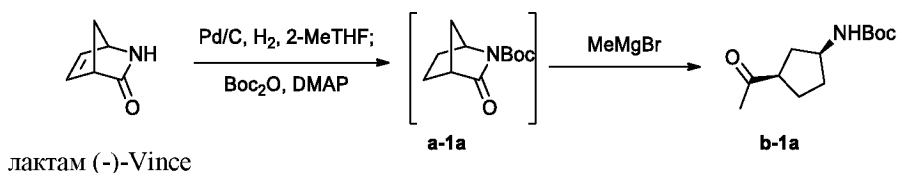
[0563] **FF-1a** (90,0 г, 1,0 эквив), **N-1a.BzOH** (60,7 г, 1,3 эквив) и ацетат калия (51,3 г, 2,5 эквив.) загружали в реактор. Загружали дихлорметан (ДХМ, 1,1 л) и смесь перемешивали при примерно 20 °С до завершения реакции. 5% водный NaHCO₃ раствор (540 мл) загружали в реактор и смесь перемешивали до полного растворения твердых веществ. Фазы разделяли и нижнюю органическую фазу загружали обратно в реактор. Воду (450 мл) загружали в реактор и смесь

перемешивали в течение примерно 15 минут. Фазы разделяли и органическую фазу отгоняли досуха.

[0564] Неочищенный **G-1a** растворяли в диметилформамиде (DMФА, 180 мл) и полученный раствор загружали в реактор, содержащий воду (1,1 л), в течение примерно 2 часов при перемешивании воды. Суспензию продукта выдерживали при примерно 20 °С в течение примерно 12 часов и затем фильтровали. Фильтрационный остаток продукта промывали водой (360 мл) и сушили с получением **G-1a**.

[0565] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,23 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,1 Гц, 2H), 5,29 (dd, *J* = 9,5, 3,7 Гц, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,4 Гц, 3H), 4,33 (dd, *J* = 12,8, 3,8 Гц, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 4H), 1,78 (dd, *J* = 17,2, 7,5 Гц, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,53, 163,75, 162,33 (dd, *J* = 249,4, 15,7, 15,7 Гц), 161,86 (ddd, *J* = 250,4, 14,9, 10,9 Гц), 154,18, 154,15, 142,44, 129,75, 118,88, 110,58 (ddd, *J* = 19,8, 4,7, 4,7 Гц), 100,42 (m), 77,64, 74,40, 61,23, 54,79, 51,13, 38,31, 30,73, 29,55, 28,04. ЖХМС, Вычислено: 463,14, Обнаружено: 464,15 (M+H).

R. Превращение лактама (-)-Vince в b-1a



[0566] Влажный Pd/C (0,138 кг) загружали в реактор с последующей загрузкой 2-МеТНФ (421 кг) и лактама (-)-Vince (55 кг). Сосуд продували азотом с последующей продувкой водородом. Содержимое доводили до примерно 25 - 35 °С и давление водорода поддерживали при примерно 0,30 - 0,35 МПа. Через примерно 6,5 ч взаимодействие считали завершенным по результатам ВЭЖХ. Содержимое фильтровали через целит (11 кг) и промывали 2-МеТНФ (102 кг). Продукт получали в растворе.

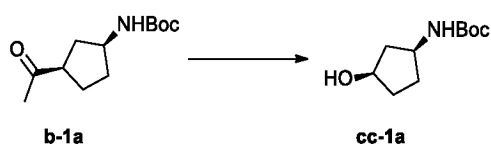
[0567] Раствор Woc_2O в 2-МеТНФ получали следующим образом: Woc_2O (123 кг) загружали в реактор с последующей загрузкой 2-МеТНФ (60 кг). После получения раствора его выгружали в контейнер и промывали 2-МеТНФ (44,6 кг) и выдерживали до дальнейшего использования.

[0568] Раствор продукта гидрирования загружали в реактор и концентрировали при пониженном давлении до примерно 5 - 6 об. при ≤ 45 °С. Загружали DMAP (0,34 кг) и смесь нагревали до примерно 45 - 50 °С. Раствор Woc_2O добавляли в течение приблизительно 2 ч и смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительных 2 ч при заданной температуре. По истечении этого времени взаимодействие считали завершенным по результатам ВЭЖХ. Загружали 2-МеТНФ (480 кг) и раствор концентрировали при пониженном давлении до примерно 4 - 5 об. при примерно ≤ 45 °С. Указанный процесс повторяли еще дважды с удалением трет-БуОН. Загружали 2-МеТНФ (278,8 кг) с получением а-1а в растворе.

[0569] Раствор а-1а разбавляли 2-МеТНФ (405,8 кг) и охлаждали до -10 - 0 °С. MeMgBr (35% в 2-МеТНФ, 201,3 кг) добавляли в течение приблизительно 6 ч с поддержанием температуры при примерно -10 - 0 °С. После завершения добавления смесь перемешивали в течение дополнительных приблизительно 1 - 2 ч, после чего взаимодействие считали завершенным по результатам ВЭЖХ. 15% водный АсОН (350 кг) добавляли, поддерживая температуру при примерно 0 - 5 °С с доведением рН до приблизительно 7. Слои разделяли и органический слой дважды промывали водой (использовали в общей сложности 726 кг воды). Органический слой концентрировали до примерно 4 - 5 об. при пониженном давлении при примерно ≤ 45 °С. Раствор азеотропировали с 2-МеТНФ три раза до примерно 4 - 5 об. каждый раз (использовали 2810 кг 2-МеТНФ). Конечный раствор концентрировали при пониженном давлении до примерно 2,5 - 3 об. *n*-гептан (126 кг) медленно добавляли, поддерживая температуру при 30 - 35 °С. Добавляли заправку b-1а (0,7 кг) и смесь перемешивали при примерно 30 - 35 °С в течение 5 - 10 ч. Добавляли дополнительный *n*-гептан (200,4 кг), поддерживая температуру при примерно 30 - 35 °С в течение приблизительно 5 ч. Содержимое перегоняли при пониженном давлении при примерно ≤ 45 °С до примерно 6 - 7 об. Добавляли дополнительный *n*-гептан (243,2 кг), поддерживая температуру при примерно 30 -

35 °С в течение приблизительно 1 - 2 ч. Содержимое перегоняли при пониженном давлении при примерно ≤ 45 °С до примерно 6 - 7 об. Добавляли дополнительный *n*-гептан (241,4 кг), поддерживая температуру при примерно 30 - 35 °С в течение приблизительно 1 - 2 ч. Содержимое перегоняли при пониженном давлении при примерно ≤ 45 °С до примерно 6 - 7 об. Добавляли дополнительный *n*-гептан (253,6 кг), поддерживая температуру при примерно 30 - 35 °С в течение приблизительно 1 - 2 ч. Содержимое охлаждали до примерно -5 - 0 °С и выдерживали в течение приблизительно 1 - 2 ч. Продукт собирали фильтрованием, промывали *n*-гептаном (187 кг) при примерно -5 - 0 °С, и сушили при пониженном давлении при примерно 40 - 45 °С с получением одиночного энантиомера **b-1a**.

S. Превращение *b-1a* в *сс-1a*

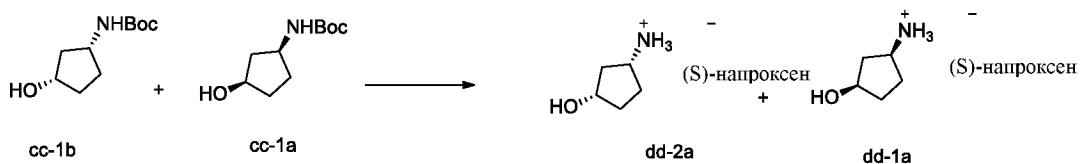


[0570] **b-1a** (90,9 кг) и толуол (822 кг) загружали в реактор и перемешивали при 25 - 30 °С с получением раствора. *m*-CPBA (174 кг) загружали в реактор 5 порциями (4 - 6 ч между добавлениями). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при примерно 25 - 30 °С до окончания взаимодействия по результатам ВЭЖХ (приблизительно 10 - 20 ч). 20% NaHSO₃ (428 кг) добавляли, поддерживая температуру примерно ниже 30 °С и смесь перемешивали до отрицательного результата при проверке бумагой, пропитанной раствором йодида калия и крахмала. 10% NaOH (698 кг) добавляли, поддерживая температуру примерно ниже 30 °С. Смесь перемешивали в течение приблизительно 30 - 60 мин. Органический слой промывали водой (500 кг) и органический слой концентрировали при пониженном давлении при примерно ≤ 45 °С до 5 - 6 об. Температуру доводили до 15 - 25 °С с получением окисленного продукта в растворе.

[0571] Воду (90 кг), метанол (70 кг) и LiOH·H₂O (29,5 кг) добавляли к указанному раствору окисленного продукта и смесь перемешивали при 25 - 30 °С в течение 3 - 6 ч, после чего взаимодействие считали завершенным по результатам

ВЭЖХ. Толуол (390 кг) и 25% NaCl (278 кг) добавляли к указанной смеси и перемешивали в течение примерно 30 - 60 мин. Слои разделяли и 20% NaCl (259 кг) добавляли к органическому слою. pH раствора доводили до примерно 7 - 8 с помощью 1 N HCl (7,6 кг) и слои разделяли. Органический слой промывали 20% NaCl (259,4 кг). Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при примерно ≤ 45 °C до примерно 4,5 - 5,5 об. Загружали толуол (385,6 кг) и перегонку/добавление толуола повторяли до KF $\leq 0,05\%$. Загружали толуол (385,3 кг) с последующей загрузкой активированного угля (6,5 кг). Смесь нагревали до примерно 30 - 40 °C и перемешивали в течение примерно 2 - 6 ч. Содержимое охлаждали, фильтровали через целит (6,3 кг) и промывали толуолом (146 кг). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при примерно ≤ 45 °C до примерно 1,5 - 1,6 об. Смесь перемешивали в течение примерно 30 - 60 мин при примерно 30 - 35 °C. *n*-Гептан (87 кг) загружали в течение примерно 1 - 2 ч и в смесь вносили затравку **сс-1а** (0,516 кг) и перемешивали в течение дополнительных 2 - 3 ч. *n*-Гептан (286,4 кг) медленно загружали и перемешивали в течение примерно 2 - 3 ч. Смесь охлаждали до примерно 10 - 15 °C и перемешивали в течение дополнительных примерно 3 - 5 ч. Продукт собирали фильтрованием и промывали *n*-гептаном (40 кг) при примерно 10 - 15 °C. Продукт сушили при пониженном давлении при примерно 35 - 45 °C с получением одиночного энантиомера **сс-1а**.

T. Классическое разделение с-1а

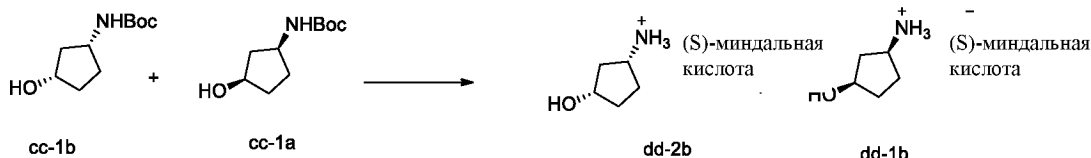


с-1а (+/-): рацемическая смесь сс-1b и сс-1а

[0572] В сосуд загружали с-1а (10,0 г, 1 эквивалент), (*S*)-напроксен (11,5 г, 1,03 ммоль) и воду (200 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, после чего смесь становилась темной. Удаление растворителя с помощью роторного испарителя привело к получению требуемой соли в виде коричневого твердого вещества. Смесь dd-2а и dd-1а (3,0 г) суспендировали в МЕК (50 мл) и

смесь нагревали до кипения. Добавляли воду (4 мл). Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Твердое вещество выделяли фильтрованием, сушили и перекристаллизовывали из 10% воды в МЕК (30 мл) с получением dd-1a, который показал оптическую чистоту >90%ее.

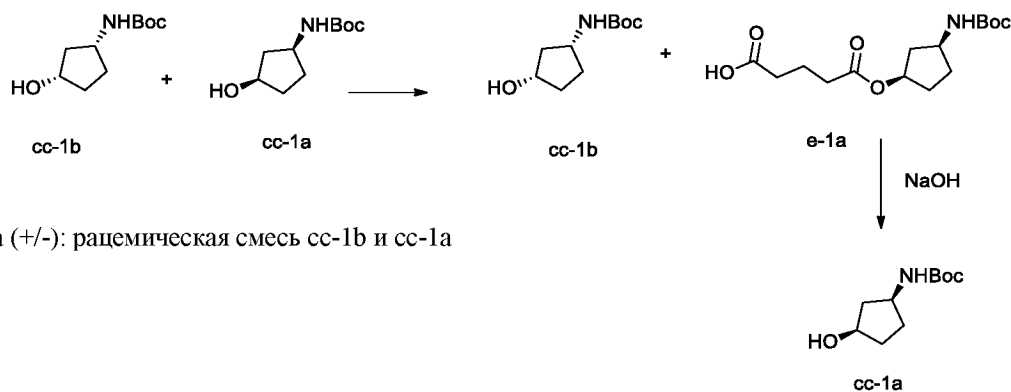
U. Классическое разделение c-1a



c-1a (+/-): рацемическая смесь cc-1b и cc-1a

[0573] К раствору c-1a (89,7 мкг, 1,0 эквив.) в IPA (0,9 мл) быстро добавляли раствор *S*-(+)-миндальной кислоты (134,9 мкг, 1,0 эквив) в IPA (0,9 мл). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре и твердый осадок наблюдали через приблизительно 20 минут. Суспензию перемешивали в течение дополнительных 15 минут и твердые вещества фильтровали и собирали. Твердые вещества, полученные после исходного образования соли, перекристаллизовывали в IPA и медленно охлаждали при от приблизительно 80 °С до приблизительно 0 °С с получением энантимерно обогащенного продукта dd-1b.

V. Ферментативное разделение c-1a – Селективное ацилирование

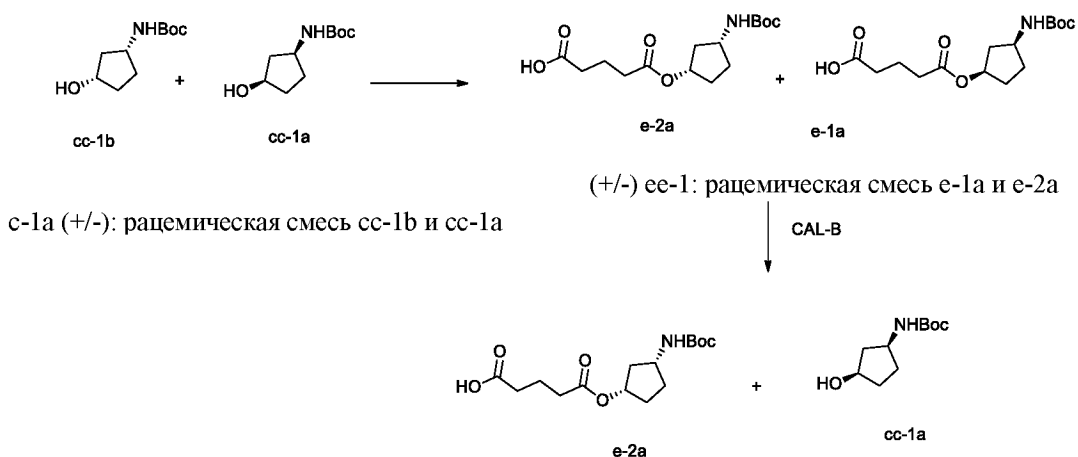


c-1a (+/-): рацемическая смесь cc-1b и cc-1a

[0574] Тoluол (500 мл) добавляли в реакционный сосуд с последующим добавлением c-1a (50 г, 1 экв.). Добавляли глутаровый ангидрид (28,4 г, 1 экв.) с последующим добавлением Novozyme 435 (7,5 г, 15 масс.%). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение приблизительно 23 ч при приблизительно 10

- 15 °С. Загружали дополнительный Novozyme (2,5 г, 5 масс.%) и реакцию оставляли протекать в течение приблизительно 12 ч при приблизительно 10 - 15 °С. Твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали толуолом (100 мл). Органическую фазу промывали 10% Na₂CO₃ (250 мл) с последующей промывкой 5% Na₂CO₃ (250 мл). Объединенные водные фазы промывали МТВЕ (2 x 500 мл). THF (150 мл) добавляли к полученной водной фазе с последующим добавлением гидроксида натрия (14,9 г, 3 эквивалента). Смесь оставляли перемешиваться в течение приблизительно 4 ч при приблизительно 15 - 20 °С. Слои разделяли и слой THF концентрировали. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 250 мл). Остаток слоя THF растворяли в объединенном дихлорметане и смесь промывали водой (250 мл). Органическую фазу концентрировали до приблизительно 100 мл и добавляли воду (300 мл). Смесь дополнительно концентрировали до приблизительно 250 мл при приблизительно 55 - 60 °С. Смесь охлаждали до приблизительно 47 °С в течение приблизительно 1 ч, добавляли затравку продукта (200 мг) и смесь выдерживали в течение приблизительно 1 ч при приблизительно 45 - 47 °С. Смесь охлаждали до приблизительно 25 °С в течение приблизительно 2 ч и выдерживали приблизительно 0,5 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (50 мл). Продукт сушили при приблизительно 35 - 40 °С в вакууме с получением требуемого продукта сс-1а (>95%ее).

W. Ферментативное разделение с-1а – Селективный гидролиз

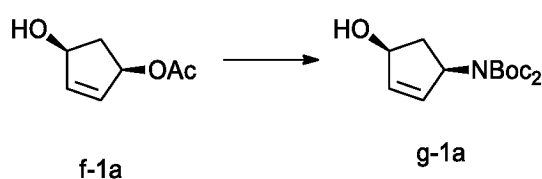


[0575] Смесь соединения с-1а (50 г, 1 экв.), глутарового ангидрида (42,5 г, 1,5 экв.) и DMAP (50 мг, 0,001 экв.) в 300 мл пиридине перемешивали в течение ночи при приблизительно 60 °С. Реакционную смесь выпаривали досуха. Далее, остаток

растворяли в ДХМ (250 мл) и промывали 3 x 250 мл 0,2 М НСl (водн.). Органический слой выпаривали досуха. Остаток перемешивали с 300 мл воды и рН доводили до 7,8 с помощью приблизительно 300 мл раствора 2 М NaOH. Водный слой промывали ДХМ (3 x 70 мл). Водный слой затем подкисляли до рН 4 с помощью 3 N НСl (водн) и экстрагировали ДХМ (4 x 150 мл и 2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании. В результате растирания с пентаном (~100 мл) с последующим фильтрованием и высушиванием в вакууме получали рацемический ee-1a.

[0576] Рацемический ee-1a (1,008 г) суспендировали в диизопропиловом эфире (10 мл). К указанной суспензии добавляли 200 mM натрий-фосфатного буфера с рН 7 (20 мл) и Cal-B (0,2 г). Реакционную смесь встряхивали при 250 оборотов в минуту, 30 °С в течение ~100 ч (>80% ee наблюдали через 91,5 ч). Реакционную смесь фильтровали и слои фильтрат разделяли. Твердое вещество промывали ДХМ (2 x 10 мл). Фильтрат использовали для экстракции водного слоя. Водный слой второй раз экстрагировали ДХМ (10 мл). Объединенные органические слои промывали 5% Na₂CO₃ (2 x 20 мл), солевым раствором (10 мл) и сушили над Na₂SO₄. В результате фильтрации и выпаривания летучих веществ пониженном давлении получали требуемый продукт cc-1a.

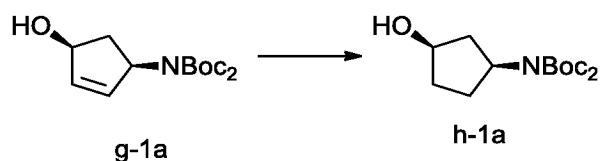
X. Аллильное аминирование f-1a с получением g-1a



[0577] Трифенилфосфин (0,37 г, 0,02 экв) и Pd₂(dba)₃ (0,32 г, 0,005 экв) смешивали в дегазированном THF (200 мл) при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 20 мин. Добавляли f-1a (10 г, 1 экв, отдельный энантиомер), Cs₂CO₃ (46 г, 2 экв) и ди-трет-бутилиминодикарбоксилат (16,05 г, 1,05 экв) и смесь нагревали до 50 °С в течение приблизительно 18 ч. Смесь охлаждали и добавляли воду (100 мл) и этилацетат (50 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали 2 x этилацетатом. Объединенные органические

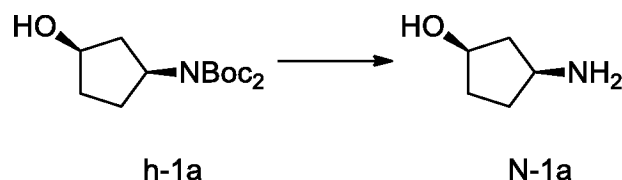
вещества сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0 - 40% этилацетата в гексане). Выделенное вещество растворяли в MeTHF, промывали 5% водн. KOH, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0 - 10% метанол в дихлорметане) с получением требуемого продукта g-1a.

У. Гидрирование g-1a с получением h-1a



[0578] g-1a (1,0 г) и PtO₂ (0,008 г) объединяли в изопропанол (10 мл). Сосуд продували газообразным H₂ и перемешивали в атмосфере водорода при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 18 ч. Смесь фильтровали через целит и использовали без дополнительной очистки при последующем удалении защиты.

З. Снятие защиты с h-1a с получением N-1a



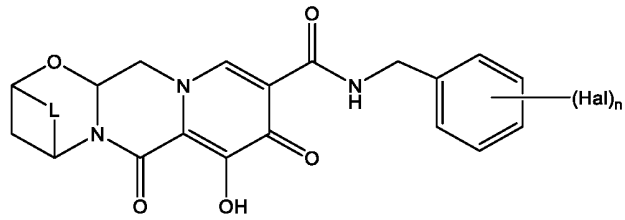
[0579] Ацетилхлорид (1,7 мл, 7 экв) объединяли с изопропанолом (5 мл) и перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 15 мин с получением HCl в изопропанол. Добавляли неочищенное исходное вещество h-1a в изопропанол (2,5 мл) и промывали изопропанолом (2,5 мл). Через приблизительно 18 ч суспензию охлаждали до приблизительно 0 °C и N-1a собирали фильтрованием. ¹H ЯМР (CD₃OD) подтвердила выделение требуемого продукта.

[0580] Каждая из ссылок, включая все патенты, заявки на патент и публикации, приведенные в настоящей заявке, включены в настоящее описание посредством

ссылки во всей полноте, как если бы каждый из них была включена в отдельности. Кроме того, руководствуясь приведенным выше описанием изобретения, специалист в данной области техники может внести определенные изменения или модификации в настоящее изобретение, и данные эквиваленты будут по-прежнему находиться в рамках изобретения, определяемого прилагаемой формулой изобретения.

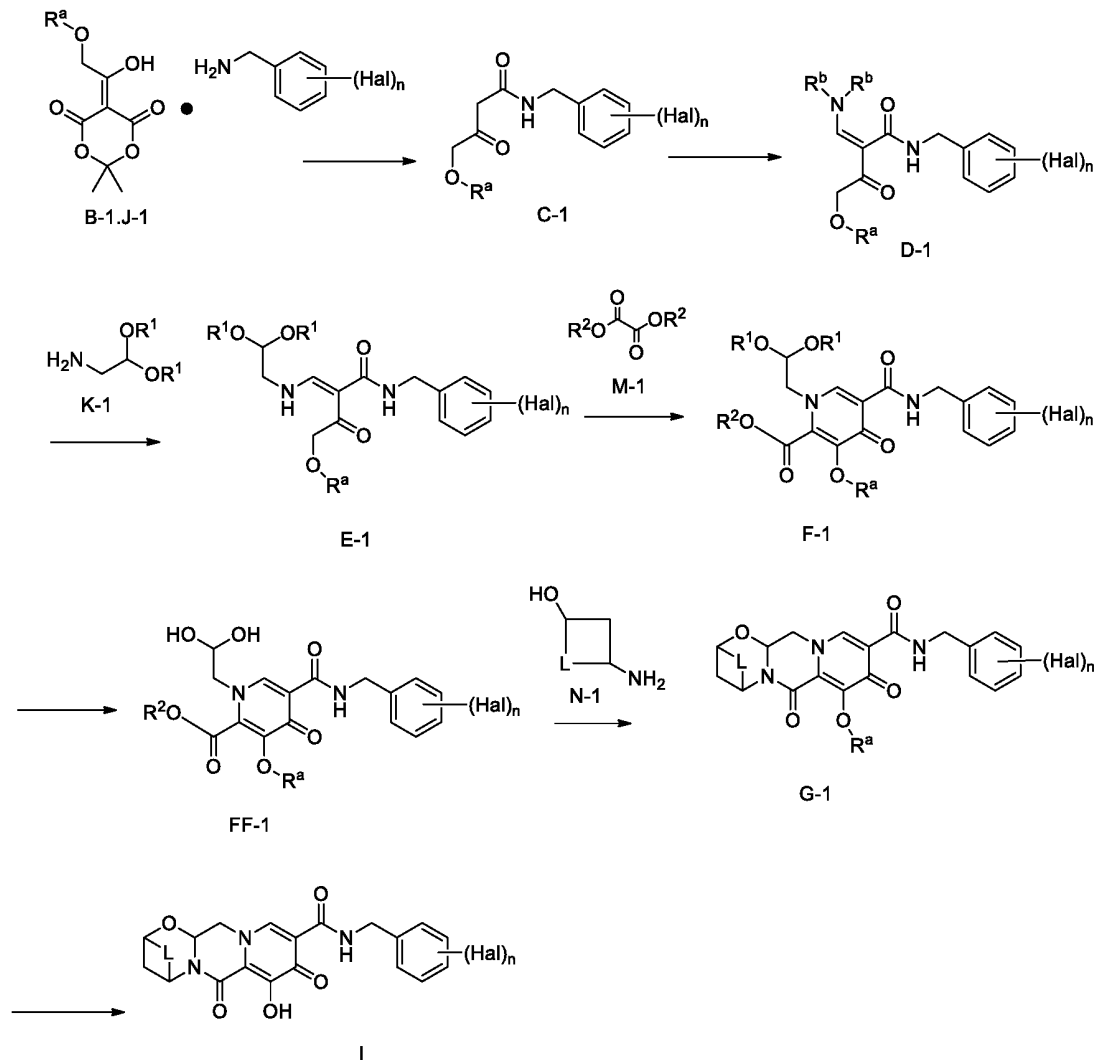
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I:



I

согласно следующей общей схеме VI



VI

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие В-1.Ј-1 в условиях, подходящих для получения С-1;

взаимодействие С-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1;

взаимодействие D-1 с К-1 с получением E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой с получением FF-1;

взаимодействие FF-1 с N-1 или его солями или сокристаллами в присутствии добавки с получением G-1;

взаимодействие G-1 в условиях, подходящих для получения соединения формулы I;

где

Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным,

n представляет собой 1, 2 или 3,

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$,

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил,

каждый R^a , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил;

каждый R^b независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что В-1.Ј-1 подвергают взаимодействию в присутствии кислоты.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанная кислота выбрана из группы, состоящей из неорганической кислоты, органической кислоты, галогенированной органической кислоты, кислоты Льюиса и их смесей.
4. Способ по любому из п.п. 2 или 3, отличающийся тем, что указанная кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, перфторпропионовой кислоты, дихлоруксусной кислоты, хлоруксусной кислоты, уксусной кислоты, пара-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, хлорида цинка, бромида магния, трифлата магния, трифлата меди, трифлата скандия и их смеси.
5. Способ по любому из п.п. 2-4, отличающийся тем, что кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что алкилированный ацеталь формамида выбран из группы, состоящей из диметилацетала *N,N*-диметилформамида, диэтилацетала *N,N*-диметилформамида, диизопропилацетала *N,N*-диметилформамида, диметилацетала *N,N*-диэтилформамида и диметилацетала *N,N*-диизопропилформамида.
7. Способ по любому из п.п. 1-6, отличающийся тем, что алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь *N,N*-диметилформамида.
8. Способ по любому из п.п. 1-7, отличающийся тем, что С-1 подвергают взаимодействию с алкилированным ацеталем формамида в присутствии кислоты.
9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанная кислота выбрана из группы, состоящей из трифторуксусной кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, серной кислоты трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, и перфторпропионовой кислоты.
10. Способ по любому из п.п. 8 или 9, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

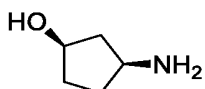
11. Способ по любому из п.п. 1-10, отличающийся тем, что К-1 выбран из группы, состоящей из диэтилацетала аминокетальдегида, дипропилацетала аминокетальдегида, диметилацетала аминокетальдегида и дибутилацетала аминокетальдегида.
12. Способ по любому из п.п. 1-11, отличающийся тем, что К-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида.
13. Способ по любому из п.п. 1-12, отличающийся тем, что М-1 выбран из группы, состоящей из диметиллоксалата, диэтиллоксалата, дипропиллоксалата и дибутиллоксалата.
14. Способ по любому из п.п. 1-13, отличающийся тем, что М-1 представляет собой диметиллоксалат.
15. Способ по любому из п.п. 1-14, отличающийся тем, что Е-1 подвергают взаимодействию с М-1 в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из гидрида металла, алкоксида, неорганического карбоната, бис(триалкилсилил)амидного основания и их смеси.
16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанное основание выбрано из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия, гидрида лития, метоксида натрия, трет-бутоксида натрия, этоксида натрия, трет-бутоксида калия, этоксида калия, трет-пентоксида натрия, трет-бутоксида лития, бис(триметилсилил)амида лития, бис(триметилсилил)амида натрия, бис(триметилсилил)амида калия, карбоната лития, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия и их смеси.
17. Способ по любому из п.п. 15 или 16, отличающийся тем, что указанное основание представляет собой метоксид натрия.
18. Способ по любому из п.п. 1-17, отличающийся тем, что F-1 подвергают взаимодействию с по меньшей мере одной кислотой, выбранной из группы, состоящей из органической кислоты, неорганической кислоты, органических карбоновых кислот и их смесей.
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна кислота выбрана из группы, состоящей из метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, фосфорной

кислоты, муравьиной кислоты, масляной кислоты, пропионовой кислоты, бензойной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты и их смесей.

20. Способ по любому из п.п. 18 или 19, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту.

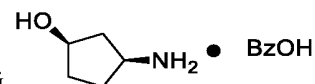
21. Способ по любому из п.п. 1-20, отличающийся тем, что L представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

22. Способ по любому из п.п. 1-21, отличающийся тем, что N-1 представляет собой



23. Способ по любому из п.п. 1-22, отличающийся тем, что N-1 находится в форме соли или сокристалла.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что N-1 представляет собой



25. Способ по любому из п.п. 1-24, отличающийся тем, что N-1 находится в форме раствора.

26. Способ по любому из п.п. 1-25, отличающийся тем, что указанная добавка выбрана из группы, состоящей из карбоксилатной соли, неорганического карбоната, гидрида металла, алкоксида, поглотителя воды и их смеси.

27. Способ по любому из п.п. 1-26, отличающийся тем, что указанная добавка выбрана из группы, состоящей из карбоната лития, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, гидрида натрия, гидрида калия, гидрида лития, метоксида натрия, трет-бутоксид натрия, этоксида натрия, трет-бутоксид калия, этоксида калия, трет-пентоксида натрия, трет-бутоксид лития, пропионата натрия, пропионата калия, молекулярных сит, триметилортоацетата, ацетата калия, ацетата натрия, ацетата лития и триметилортоформиата.

28. Способ по любому из п.п. 1-27, отличающийся тем, что указанная добавка представляет собой ацетат калия.

29. Способ по любому из п.п. 1-28, отличающийся тем, что G-1 подвергают взаимодействию с по меньшей мере одним реагентом, выбранным из группы, состоящей из солей металлов, кислот Льюиса, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, трифторуксусной кислоты и их комбинаций.
30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один реагент выбран из группы, состоящей из бромида магния, хлорида лития, бромида лития, йодида лития, трихлорида алюминия, трибромида алюминия, хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, трихлорида бора, трибромида бора, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, палладия, диэтилэфирата трифторида бора и трифторуксусной кислоты.
31. Способ по любому из п.п. 29 или 30, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один реагент представляет собой бромид магния.
32. Способ по любому из п.п. 1-31, отличающийся тем, что каждый R^a , R^b , R^1 и R^2 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил.
33. Способ по любому из п.п. 1-32, отличающийся тем, что R^2 представляет собой $-CH_3$.
34. Способ по любому из п.п. 1-33, отличающийся тем, что R^1 представляет собой $-CH_3$.
35. Способ по любому из п.п. 1-34, отличающийся тем, что R^a представляет собой $-CH_3$.
36. Способ по любому из п.п. 1-35, отличающийся тем, что R^b представляет собой $-CH_3$.
37. Способ по любому из п.п. 1-36, отличающийся тем, что каждый Hal независимо представляет собой $-F$ или $-Cl$.
38. Способ по любому из п.п. 1-37, отличающийся тем, что Hal представляет собой F.
39. Способ по любому из п.п. 1-38, отличающийся тем, что n представляет собой 3.

40. Способ по любому из п.п. 1-39, отличающийся тем, что J-1 представляет собой

