

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044920**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.11**

(21) Номер заявки  
**202193105**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.06.11**

(51) Int. Cl. **C07D 217/16** (2006.01)  
**C07D 263/24** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(2,6-ДИХЛОРФЕНИЛ)-1-[(1S,3R)-3-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-5-(3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛБУТИЛ)-1-МЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-2(1H)-ИЛ]ЭТЕНОНА**

(31) **62/862,805**

(32) **2019.06.18**

(33) **US**

(43) **2022.03.11**

(86) **PCT/US2020/037186**

(87) **WO 2020/257043 2020.12.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:  
**Коул Кевин Пол, Каллман Нейл Джон,  
Магнус Николас Эндрю (US)**

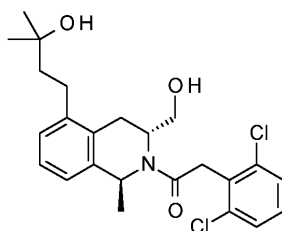
(74) Представитель:  
**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова  
М.Ю., Строкова О.В., Прищепный  
С.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2017070068  
WO-A1-2014193781**

JUNLIANG HAO ET AL.: "Synthesis and Pharmacological Characterization of 2-(2,6-Dichlorophenyl)-1-((1S,3R)-5-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-3-(hydroxymethyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)ethan-1-one (LY3154207), a Potent, Subtype Selective, and Orally Available Positive Allosteric Modulator of the Human Dopam", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, no. 19, 10 October 2019 (2019-10-10), pages 8711-8732, XP055731077, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01234 Scheme 2 p8714

NICHOLAS A. MAGNUS ET AL.: "Diastereoselective Pictet-Spengler Based Synthesis of a Chiral Tetrahydroisoquinoline D1 Potentiator", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 85, no. 11, 5 June 2020 (2020-06-05), pages 7510-7514, XP055731079, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/acs.joc.0c00177 Scheme 4

(57) В вариантах реализации изобретения предложены способы получения сокристаллической формы D1 PAM I:

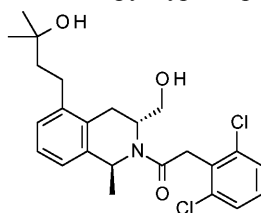


содержащей 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон и 4-гидроксибензойную кислоту, а также промежуточное соединение для получения вышеуказанной сокристаллической формы: (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ол.

**B1****044920****044920 B1**

Варианты реализации настоящего изобретения относятся к области фармацевтической химии и синтетической органической химии, и в них предложены способы и основные промежуточные соединения для синтеза 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, положительного аллостерического модулятора дофаминового рецептора D1 (D1 receptor positive allosteric modulator, D1 PAM), и его композиций.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон представляет собой положительный аллостерический модулятор дофаминового рецептора D1 (D1 PAM) и представляет собой потенциальное первое в своем классе средство для лечения деменции и других дофаминергических нарушений ЦНС. 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон (регистрационный номер CAS 1638667-79-4) в некоторых случаях будет упоминаться в настоящем документе как D1 PAM I и может быть структурно представлен как:

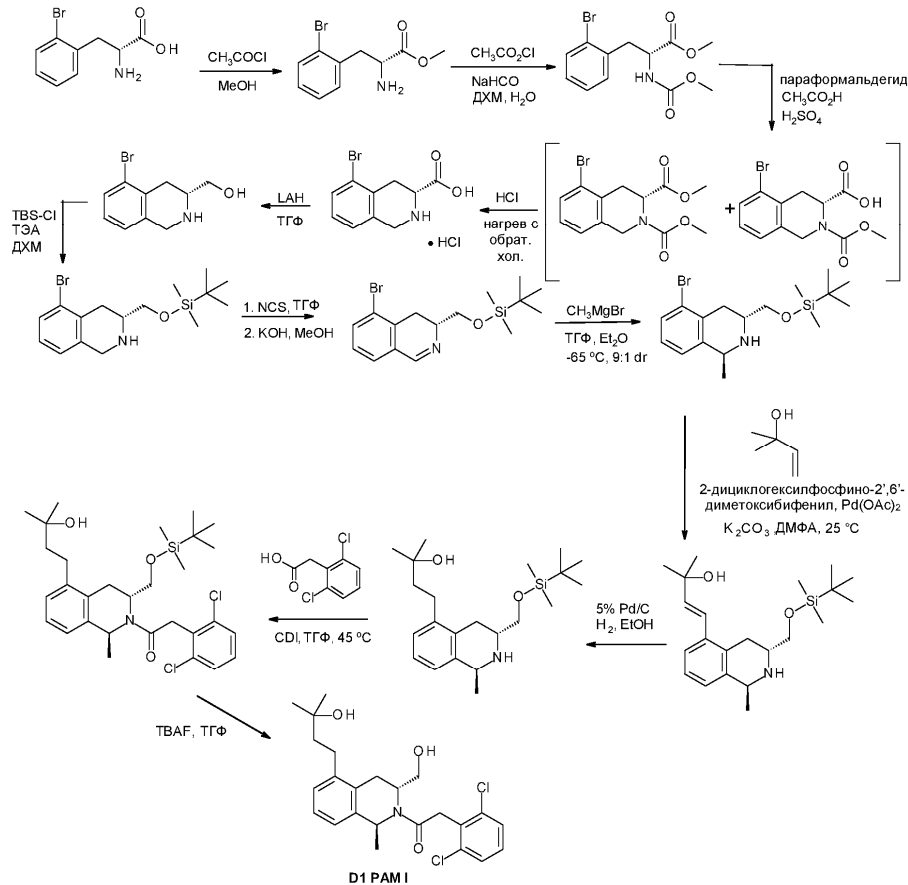


(I)

Полезные формы D1 PAM I включают кристаллическую форму (см. WO 2017/070068) и сокристаллическую форму, содержащую 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон и 4-гидроксибензойную кислоту (регистрационный номер CAS 1638669-32-5) (см. WO 2014/193781). Как положительный аллостерический модулятор, также называемый "усилителем" подтипа дофаминового рецептора D1, D1 PAM I является высокоселективным по отношению к D1. D1 PAM I проявляет очень слабый прямой агонизм рецептора D1, активен только в присутствии дофамина и, как считается, зависит от эндогенного тонуса и подлежит нормальной регуляции по типу обратной связи. Таким образом, D1 PAM I представляет собой инновационный фармакологический агент и подход к модуляции путей передачи сигналов D1 при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и других дофаминергических нарушениях ЦНС, при которых передача сигналов D1 может быть недостаточной.

Способы получения D1 PAM I описаны в документе WO 2014/193781, например, в Примерах 1 и 2. 11-стадийный путь синтеза для получения D1 PAM I был описан ранее в документе US 8962654, как показано ниже на схеме 1. Общий выход D1 PAM I, начиная с коммерчески доступного 2-бром-D-фенилаланина, по пути, описанному на схеме 1 ниже, составляет около 17% за все 11 стадий. Таким образом, улучшения в синтезе D1 PAM I могут обеспечить существенные и разнообразные преимущества.

Схема 1

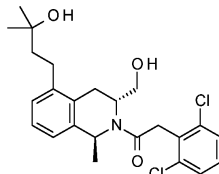


Способы синтетической химии могут быть переработаны или пересмотрены с целью достижения различных преимуществ, включая, например: повышение выхода, получение кристаллических продуктов, уменьшение профилей примесей, использование коммерчески доступных промежуточных соединений, повышение или улучшение энантиоселективности и/или стереоселективности и/или диастереоселективности, минимизацию количества необходимых стадий синтеза, сокращение требуемых входных ресурсов и/или производимых побочных продуктов или любой полезной комбинации таких улучшений для достижения важных практических результатов, включая снижение затрат, обеспечение менее ресурсоемких процессов и содействие эффективному производству. Необходимы усовершенствованные способы создания D1 PAM I, которые могут достичь одной или нескольких из указанных целей.

#### Раскрытие сущности изобретения

В вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы получения 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этенона и/или его композиций, и, в частности, подходящие промежуточные соединения для применения в указанных способах.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы:



включающий следующие стадии:

- i) последовательная обработка (R)-2-бромфенилаланина восстановителем и йодом; и последующая обработка мягким минеральным основанием и алкилкарбонатом с получением (4R)-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она;
- ii) обработка (4R)-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она арилсульфинатом натрия и ацетальдегидом с получением (4R)-3-[(1S)-1-(арилсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она;
- iii) необязательно кристаллизация (4R)-3-[(1S)-1-(арилсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она;
- iv) необязательно проверка стереохимии (4R)-3-[(1S)-1-(арилсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов;

v) циклизация Пикте-Шпенглера (4R)-3-[(1S)-1-(арилсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она галогенидом переходного металла с получением (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-она;

vi) необязательно кристаллизация (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-она;

vii) необязательно проверка стереохимии (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-она с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов;

viii) сочетание по Хеку (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-она с 2-метил-3-бутен-2-олом с получением (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ола;

ix) необязательно кристаллизация (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ола;

x) восстановление (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ола в условиях гидрирования с получением 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола;

xi) необязательно кристаллизация 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола;

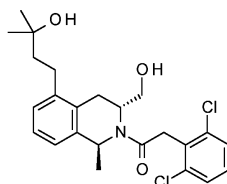
xii) сочетание 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола с 2,6-дихлорфенилуксусной кислотой в присутствии связующего агента для синтеза амидов и ненуклеофильного органического основания с получением 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона;

xiii) необязательно кристаллизация 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона; и

xiv) обработка 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 4-гидроксibenзойной кислотой с получением сокристалла 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона и 4-гидроксibenзойной кислоты.

Предпочтительно реакции согласно указанному способу проводят с использованием методики проточных реакций.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы:



включающий следующие стадии:

i) обработка (S)-(+)-бензилглицидилового эфира и 1,3-дибромбензола металлическим основанием с получением (2S)-1-бензилокси-3-(2,6-дибромфенил)пропан-2-ола;

ii) обработка (2S)-1-бензилокси-3-(2,6-дибромфенил)пропан-2-ола арилсульфонилхлоридом в присутствии органического основания с получением [(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-(2,6-дибромфенил)этил]арилсульфоната;

iii) обработка [(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-(2,6-дибромфенил)этил]арилсульфоната (S,E)-N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамидом в присутствии металлоорганического основания; и последующая обработка моногидратом толуолсульфоновой кислоты с получением (1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфоновой кислоты;

iv) необязательно кристаллизация (1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфоновой кислоты;

v) превращение в свободное основание (1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфоновой кислоты при помощи ненуклеофильного минерального основания и последующее дебензилирование с получением [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанола;

vi) сочетание по Хеку полученного [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанола с 2-метилбут-3-ен-2-олом с получением (E)-4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метил-бут-3-ен-2-ола;

vii) восстановление (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ола в условиях гидрирования с получением 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола;

viii) необязательно кристаллизация 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола;

ix) сочетание 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола с 2,6-дихлорфенилуксусной кислотой в присутствии 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина и ненуклеофильного органического основания с получением 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона;

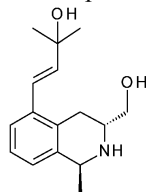
х) необязательно кристаллизация 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона; и

xi) обработка 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 4-гидроксibenзойной кислотой с получением сокристалла 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона и 4-гидроксibenзойной кислоты.

Предпочтительно в указанном способе связующим агентом для синтеза амида является 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин. Предпочтительно реакции согласно указанному способу проводят с использованием методики проточных реакций.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения, подходящие для синтеза D1 PAM I.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен



который может быть назван как (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ол. Предпочтительно указанное соединение является кристаллическим.

#### Подробное описание сущности изобретения

Описанные в настоящем документе реакции могут быть осуществлены стандартными способами, известными специалистам в данной области техники, с применением стандартного лабораторного оборудования или могут быть осуществлены в экспериментальном и/или производственном масштабе на оборудовании, предназначенном для таких преобразований. Кроме того, каждая из указанных описанных реакций может быть проведена либо с помощью периодического процесса, либо с помощью метода проточной реакции. Термин "периодический способ" в настоящем документе относится к способу, в котором исходные материалы смешивают в реакторе или емкости, а продукт извлекают по окончании реакции. Термин "непрерывная переработка" или "поточная реакция" в настоящем документе относится к способу, в котором имеет место непрерывный входящий поток исходных материалов и исходящий поток продукта. Такая непрерывная переработка обеспечивает платформу, посредством которой конечный продукт может быть синтезирован с применением полностью непрерывной цепи операций, начиная с исходных сырьевых материалов.

Отдельные изомеры, энантиомеры и диастереомеры могут быть отделены или разделены специалистом в данной области в любой удобный момент синтеза соединений согласно настоящему изобретению такими способами, как способы селективной кристаллизации или хиральная хроматография (см., например, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel и S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994).

Кроме того, определенные промежуточные соединения, описанные в последующих примерах получения, могут содержать одну или более азотных защитных групп.

Вариабельная защитная группа может быть в каждом случае одинаковой или различной, в зависимости от конкретных условий реакции и конкретных проводимых превращений. Условия постановки защиты и снятия защиты хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в литературных источниках (см., например, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", четвертое издание, Peter G.M. Wuts и Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

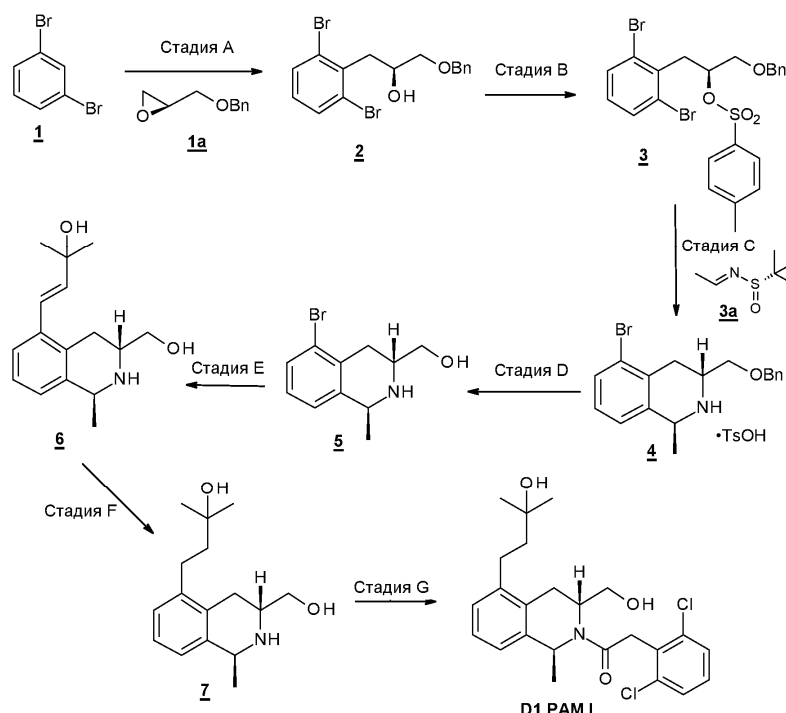
Аббревиатуры, перечисленные ниже, при использовании в настоящем документе имеют следующие значения: "A" означает ангстрем или ангстремы. "AcOH" означает уксусную кислоту. "Bn" означает бензил; "nBuLi" означает н-бутиллитий. "№ CAS" означает номер в реестре Chemical Abstracts. "CDI" означает карбонилдиимидазол. "D1 PAM I" в настоящем документе может включать сокристаллические формы, содержащие 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон и 4-гидроксibenзойную кислоту. "ДХМ" означает дихлорметан. "DIPEA" означает диизопропилэтиламин. "DMCO" обозначает диметилсульфоксид (пердеи-терированный [d<sub>6</sub>], если его используют для ЯМР). "dr" означает диастереомерное соотношение. "Esd" означает выборочное стандартное отклонение. "EtOAc" означает этилацетат. "EtOH" означает этанол или этиловый спирт. "ВЭЖХ" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; "ч" означает час или часы. "МСВР (ИЭР+)" означает масс-спектрометрию высокого разрешения с ионизацией электро-

распылением в режиме положительной ионизации. "ЛАН" означает алюмогидрид лития. "ЖХМС" означает жидкостную хроматографию - масс-спектрометрию. "LDA" означает диизопропиламид лития. "Me-OH" означает метанол или метиловый спирт; "мин" означает минуты. "МС" означает масс-спектрометрию или масс-спектр. "NCS" означает N-хлорсукцинимид. "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс. "OAc" означает ацетат. "PFA" означает перфторалкокси в отношении трубчатого материала. "PPTS" означает п-толуолсульфонат пиридиния. "фунт/кв. дюйм" означает фунты на квадратный дюйм. "К-ЯМР" означает количественный ядерный магнитный резонанс. "RMS" означает среднеквадратичное значение. "КТ" означает комнатную температуру/температуру окружающей среды. "Сек" означает секунду или секунды как единицу времени. "TBAF" означает фторид трет-бутиламмония. "TBS-Cl" означает трет-бутилдиметилсилилхлорид. "ТЭА" означает триэтиламин. "ТГФ" означает тетрагидрофуран. "tR" означает время удерживания. "Ts" означает 4-толуолсульфонат; "об./об." означает соотношение объема к объему; "мас./мас." означает соотношение массы к массе.

Улучшенные пути получения D1 PAM I представлены ниже как Пути I и II, а также другие дополнительные способы, как указано ниже.

#### I. Эпоксидный путь получения D1 PAM I.

##### Способ 1.



Способ 1 иллюстрирует синтез соединения D1 PAM I. Обработка дибромбензола 1 сильным основанием, таким как LDA, в криогенных условиях, обычно ниже  $-40^{\circ}\text{C}$ , приводит к депротонированию ароматического протона в 2-положении, и последующая реакция с коммерчески доступным эпоксидом 1a может обеспечить получение спирта 2. Превращение может быть осуществлено путем поэтапного образования ариллитиевых соединений с последующим воздействием 1a или, в качестве альтернативы, путем добавления раствора LDA к смеси 1 и 1a. Реакцию можно проводить в периодическом режиме или с использованием непрерывной обработки. Образование тозилата 3 может быть достигнуто обработкой 2 тозилхлоридом в присутствии подходящего основания, такого как пиридин, при температурах от 20 до  $80^{\circ}\text{C}$ . Добавление EtOH и воды к реакционной смеси приводит к кристаллизации твердого вещества 3 непосредственно из реакционной смеси. Обработка тозилата 3 алкиллитиевым реагентом, например, nBuLi в эфирном растворителе, таком как ТГФ или 2-Ме-ТГФ, в криогенных условиях, таких как  $-70^{\circ}\text{C}$ , приводит к литий-галогеновому обмену и образованию соединений ариллития. Это преобразование может быть выполнено небольшими партиями или в режиме непрерывного потока для производственных масштабов. Соединения ариллития могут подвергаться действию имина 3a, что приводит к образованию промежуточного соединения бензиламина. Обработка неочищенного раствора бензиламина кислотами, такими как водная HCl, приводит к расщеплению хирального сульфоксильного вспомогательного вещества и образованию гидрохлоридной соли амина. Для достижения этого расщепления могут быть использованы другие сильные кислоты. Неочищенный раствор обрабатывают подходящим неорганическим основанием, таким как водный карбонат натрия, для увеличения pH, обеспечивая нуклеофильную атаку тозилатного эфира свободным амином, что приводит к образованию 6-членного кольца, присутствующего в 4. Затем водная обработка может удалить различные примеси и побочные продукты, а также можно использовать замену растворителя на такой растворитель, как изопропилацетат. Воздействие на неочи-

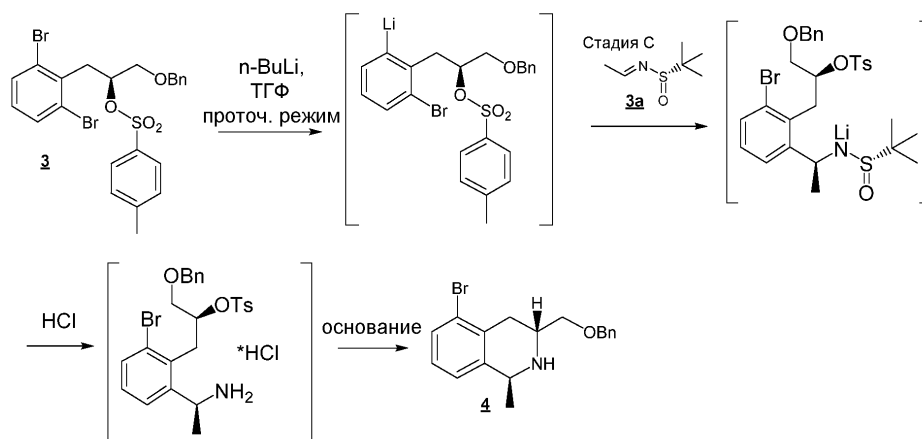
щенный раствор кислот, таких как моногидрат TsOH, приводит к образованию кристаллического 4. Вместо TsOH можно применять другие кислоты, такие как HCl или нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, которые обеспечивают выделение кристаллических твердых веществ. Такие кристаллизации могут снизить количество цис-стереоизомера, который обычно присутствует в количестве примерно 10%, как показано на Схеме 1 (см., например, документ US 8962654). Дебензилирование может быть достигнуто путем обработки раствора 4 в ДХМ  $\text{BCl}_3$  с использованием сорастворителей, таких как толуол или ксилолы. Продукт 5 затем может быть выделен путем экстракции в кислую воду, органическую фазу отбрасывают, а кристаллическое соединение 5 получают путем регулирования pH водной фазы основанием, таким как водный раствор NaOH. Последующее сочетание по Хеку в хорошо известных условиях может позволить получить соединение 6. Восстановление до 7 в условиях гидрирования и окончательное сочетание амида с 2,6-дихлорфенилуксусной кислотой может позволить получить соединение D1 PAM I.

Кроме того, (S)-(-)-трет-бутилсульфинамид может быть обработан ацетальдегидом в присутствии кислотного катализатора, такого как PPTS или Amberlyst-15, с дегидратирующим реагентом, таким как  $\text{MgSO}_4$ , или без него, с образованием имина 3а. Очистка 3а может быть достигнута удалением кислотного катализатора путем фильтрации или замены растворителя, осаждения и фильтрации. Дополнительная очистка может быть достигнута путем вакуумной перегонки при поддержании температуры в дистилляционной емкости ниже примерно  $80^\circ\text{C}$ , чтобы избежать разложения неочищенного 3а.

Способ, проиллюстрированный в Способе 1, обеспечивает путь получения D1 PAM I, не зависящий от D-2-Br-фенилаланина, который может быть труднодоступным и дорогим. Исходные материалы являются недорогими и легкодоступными. Данный путь получения имеет меньше стадий, чем путь согласно схеме 1, позволяет получить D1 PAM I с существенно более высоким общим выходом, чем способы, раскрытые в документе US 8962654, с меньшим количеством отходов. Предполагается, что указанный путь получения больших количеств D1 PAM I будет значительно дешевле, чем путь согласно схеме 1, и может быть выполнен в более короткие сроки. По ходу указанного пути используют множество кристаллических контрольных точек, что позволяет эффективно очищать и выделять промежуточные соединения и конечное соединение.

Ключевой этап в указанном пути получения показан на стадии С, которую лучше всего проводить в режиме непрерывного потока для масштаба более ~50 г из-за нестабильности промежуточного соединения ариллития и проблем с обеспечением адекватного отвода тепла от крупных реакторов. Промежуточное соединение ариллития имеет два атома брома, которые могут быть литированы, но способ, описанный в Способе 1, останавливается при монолитировании; промежуточное соединение имеет встроенный электрофил в сложном сульфонатном эфире, но нежелательной реакционной способности с этой функциональной группой можно избежать. Полученные хиральные соединения ариллития затем подвергают взаимодействию с хиральным сульфимидом в режиме порционного или проточного контроля, который задает второй стереоцентр. Указанный способ образования тетрагидроизохинолина считается беспрецедентным в литературе и дает независимый контроль над обоими стереоцентрами, соседними с азотом. После реакции с имином технологический поток может быть немедленно обработан кислотой, чтобы повлиять на расщепление хирального вспомогательного вещества, которое также может быть выполнено в проточном режиме, в том же потоке, что и обмен галогена лития и добавление имина.

Подробная информация о промежуточных продуктах в способе I, стадия С:



Другой вариант реализации изобретения представляет собой способ, в котором соединение 3 литируют в непрерывном потоке с использованием  $n\text{-BuLi}$  (или  $n\text{-HexLi}$  и т.д.) в криогенных условиях с получением промежуточных соединений ариллития.

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ, в котором промежуточные соединения ариллития подвергают непрерывной реакции с имином 3а в криогенных условиях.

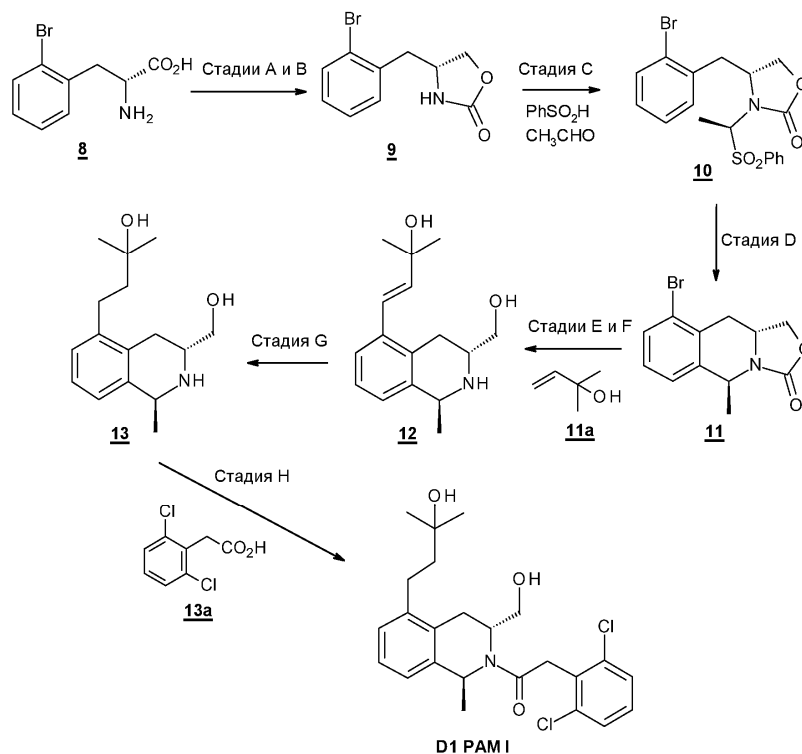
Другой вариант реализации изобретения представляет собой способ, в котором продукт реакции между ариллитием и 3а обрабатывают кислотой, такой как HCl, для достижения расщепления сульфина-

мидного вспомогательного вещества.

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ, в котором 4 выделяют в виде его соли TsOH или 1,5-нафталендисульфоновой кислоты.

## II. Диастереоселективный путь Пикте-Шпенглера (PS) к D1 PAM I.

### Способ 2.



Изобретение, проиллюстрированное в Способе 2, представляет собой высокодиастереоселективный способ синтеза на основе Пикте-Шпенглера, который позволяет получить соединение D1 PAM I примерно за 8 стадий, начиная с R-2-бромфенилаланина 8, с превосходным контролем необходимой стереохимии и с выходами от хороших до отличных для отдельных стадий. Все промежуточные соединения в способе 2 могут быть выделены в виде твердых кристаллических веществ, что облегчает контроль химической и стереохимической чистоты. R-2-бромфенилаланин 8 может быть превращен в новый оксазолидинон 9 за 2 стадии. Получение N-(фенилсульфонил)алкилоксазолидинона, 10, в способе 2, стадия C, представляет собой динамическое кинетическое разрешение (DKR), обусловленное предпочтительной кристаллизацией одного диастереомера нового соединения 10 (см., например, Pearson, WH; Lindbeck, AC; Kampf, JW J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 2622). Считается, что способ 2, стадия C, является первым примером DKR с хиральным оксазолидиноном с образованием N-(фенилсульфонил)алкилоксазолидинона в виде одиночного диастереомера. Абсолютная стереохимия 10 может быть определена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Способ 2, стадия D, представляет собой высокодиастереоселективную и продуктивную циклизацию Пикте-Шпенглера с получением нового хирального тетрагидроизохинолина (THIQ) 11, который устанавливает структуру ядра D1 PAM I. Абсолютная стереохимия 11 может быть определена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Реакции типа циклизации Пикте-Шпенглера обычно катализируют хлоридом титана (IV) и другими кислотами Льюиса. После скрининга кислот Льюиса для стимулирования реакции способа 2, стадии D, было обнаружено, что некоторые из них применимы для этой цели (табл. 1). В частности, хлорид циркония (IV) является желательным для стимулирования циклизации Пикте-Шпенглера из-за очень высокой диастереоселективности и выхода желаемого продукта 11, чистого профиля реакции, относительно более низких эквивалентов, необходимых для высокой конверсии, отсутствия цвета, придаваемого реакции и продукту, а также относительно нетоксичного и легко удаляемого побочного продукта, оксида циркония и его гидратов. Как правило, более высокое разбавление и более низкая температура приводят к повышенной диастереоселективности при циклизации Пикте-Шпенглера.

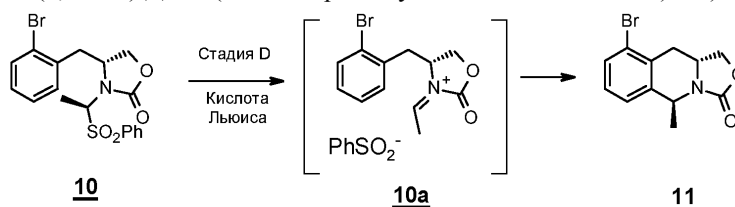
Некоторые преимущества способа 2 по сравнению с путем, изображенным на Схеме 1, и раскрытым ранее в документе US 8962654, включают: (а) начиная с R-2-бромфенилаланина, при пути Пикте-Шпенглера (PS) требуется 8 стадий синтеза для получения D1 PAM I по сравнению с существующим путем, который включает около 11 стадий синтеза. Путь согласно способу 2 позволяет обеспечить около 56% общего выхода, что является значительным улучшением по сравнению с путем, раскрытым ранее, как показано на схеме 1. Прогнозируется, что путь согласно способу 2 обеспечит снижение стоимости примерно на 75% и сокращение времени цикла подготовки D1 PAM I примерно на треть или половину



по сравнению с путем на схеме 1. Предполагается, что путь синтеза, описанный на схеме 1, займет от 1,5 до 2 лет для получения D1 PAM I в масштабе, в то время как для получения D1 PAM I в масштабе путь согласно способу 2, согласно прогнозам, займет значительно менее года. В пути, раскрытом на схеме 1, использована защитная группа и криогенная химия и несколько промежуточных продуктов, которые не выделяют из-за плохих физических или нестабильных свойств, в то время как путь согласно способу 2 не имеет ни одного из этих непривлекательных свойств. Защитная группа и солевая форма усовершенствованного исходного материала в пути, раскрытом на схеме 1, добавляют значительную массу, которая фактически является отходом, до такой степени, что только около трети усовершенствованного исходного материала состоит из атомов, которые будут частью D1 PAM I. И наоборот, путь согласно способу 2 имеет аналогичный усовершенствованный промежуточный продукт (PS-продукт), который не имеет ни одной из вышеупомянутых проблем, и около двух третей атомов присутствуют в желаемом соединении D1 PAM I, что приравнивается к очень существенному повышению эффективности в отношении обработанных килограммов, которые приводят к получению D1 PAM I. Таким образом, путь, раскрытый в документе US 8962654 и показанный на схеме 1, страдает от такого уровня неэффективности и затрат, что он не может обеспечить жизнеспособный коммерческий путь производства для D1 PAM I, в то время как считается, что эффективность и относительная низкая стоимость пути согласно способу 2 позволяют обеспечить коммерческое производство D1 PAM I.

Таблица 1

Кислоты Льюиса, которые способствуют циклизации Пикте-Шпенглера с образованием 11 (стандартные условия: кислота Льюиса (2,5 экв.)/ДХМ (20 мл/г промежуточного соединения 8)/2 ч)



Кислота Льюиса	0 °C	КТ	Преобразование
Группа 4 TiCl <sub>4</sub>	dr 100,5 к 1	dr 26,2 к 1	>99,5%
Группа 4 ZrCl <sub>4</sub>	dr 73,3 к 1	dr 57,9-124 к 1	>99,5%
Группа 4 HfCl <sub>4</sub>	dr 64,1 к 1	dr 56,3 к 1	>99,5%
Группа 13 AlCl <sub>3</sub>	dr 11,5 к 1	dr 9,7 к 1	>99,5%
Группа 13 GaCl <sub>3</sub>	dr 28,5 к 1	dr 22 к 1	>99,5%

В способе 2, стадии Е и F, установка боковой цепи гем-диметил-третичного спирта посредством связывания по Хеку может быть достигнута путем телескопирования непосредственно в гидролиз оксазолидинона с образованием аминоспирта 12. Гидролиз оксазолидинона облегчает удаление фосфина за счет селективной экстракции и очистки продукта 12 посредством кристаллизации. Способ 2, стадия G, иллюстрирует мягкое и близкое к количественному гидрирование двойной связи, а способ 2, стадия H, представляет собой селективное амидное связывание с получением D1 PAM I.

Способы получения.

Следующие ниже способы получения промежуточных соединений дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение и представляют собой типичные варианты синтеза различных соединений. Реагенты и исходные материалы легко доступны специалистам в данной области техники или могут быть легко синтезированы ими. Следует понимать, что указанные Способы получения и Примеры приведены для иллюстрации, а не ограничения, и что специалистами в данной области техники могут быть осуществлены их различные модификации.

ЖХ-ИЭР/МС проводят на системе для жидкостной хроматографии AGILENT® HP1100. Измерения масс-спектрометрии с электрораспылением (записанные в положительном и/или отрицательном режиме) проводят на квадрупольном масс-спектрометре с масс-селективным детектором, подключенном к системе ВЭЖХ HP1100. Условия для ЖХ-МС (низкий pH): колонка: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,1×50 мм, 3,0 мкм; градиент: 5-100% В за 3 мин, затем 100% В в течение 0,75 мин, температура колонки: 50°C +/-10°C; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель А: деионизированная вода с 0,1% HCOOH, растворитель В: ACN с 0,1% муравьиной кислоты; длина волны 214 нм. Альтернативные условия ЖХ-МС (высокое значение pH): колонка: XTERRA® MS C18 колонки 2,1×50 мм, 3,5 мкм; градиент: 5% растворителя А в течение 0,25 мин, градиент от 5 до 100% растворителя В в течение 3 мин и 100% растворителя В в течение 0,5 мин, или от 10 до 100% растворителя В в течение 3 мин и 100% растворителя В в течение 0,75 мин, или 5-95% В в течение 1,5 мин, а затем 95% В в течение 0,25 мин; температура колонки: 50°C +/- 10°C; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель А: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, pH 9; растворитель В:

ACN; длина волны: 214 нм.

Спектры ЯМР записывают на ЯМР спектрометре Bruker AVIII HD при 400 МГц, образцы получают в виде растворов в  $\text{CDCl}_3$  или  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , результаты записывали в м.д., используя остаточный растворитель [ $\text{CDCl}_3$ , 7,26 м.д.;  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 2,05 м.д.] в качестве эталонного стандарта. При записи мультиплетности пиков могут быть использованы следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), ш-с (широкий синглет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы связывания (J), в случае их указания, записаны в герцах (Гц). Для К-ЯМР в качестве внутреннего стандарта используется малеиновая кислота.

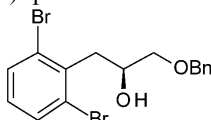
Хиральную ВЭЖХ проводят на системе ВЭЖХ Agilent 1260, оснащенной колонкой PHENOMENEX® LUX-Cellulose-1: 4,6×250 мм, скорость потока 1 мл/мин, температура колонки 35°C, детектирование при 222 нм, подвижная фаза: 40% (по объему) 20 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , содержащей 0,1% диэтиламина в воде: 60% (по объему) ACN, изократическое элюирование, время работы по меньшей мере 15 мин, если не указано иное.  $t_R$  сообщается в мин.

Способы с ахиральной ВЭЖХ выполняли на системе ВЭЖХ Agilent 1260, оснащенной колонкой X-BRIDGE® C18, 3 мм × 75 мм, 2,5 2,5 мкм; подвижные фазы: 5 мМ  $\text{NH}_4\text{CO}_3$ , доведенной до pH 9 с помощью  $\text{NH}_4\text{OH}$  (A)/ACN (B); градиент (A/B) 0 мин (95/5) - 11,25 мин (5/95) - 13,50 мин (5/95) - 13,61 мин (95/5) - 15,75 мин (95/5); объем вводимой пробы: 2 мкл; температура колонки: 40°C, длина волны: 220 нм. Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Масс-спектры высокого разрешения (MCBP) измеряют на системе Thermo Scientific LTQ-ORBITRAP DISCOVERY™ с использованием режима ионизации электрораспылением (ИЭР+) с точностью измерения массы менее 2 м.д. и применяемым диапазоном масс от 75 до 1500 Да.

Промежуточное соединение 1.

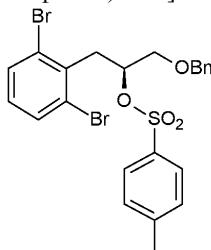
(2S)-1-бензилокси-3-(2,6-дибромфенил)пропан-2-ол



Способ 1, стадия А: В колбу с инертным азотом загружают (S)-(+)-бензилглицидиловый эфир (№ CAS 16495-13-9, Oakwood Chemical; 10,0 г, 61 ммоль), 1,3-дибромбензол (18,7 г, 79 ммоль) и ТГФ (60 мл) при перемешивании. Смесь охлаждают на бане с ацетоном и сухим льдом до внутренней температуры ниже -70°C. В отдельную колбу с инертным азотом загружают ТГФ (40 мл) и DIPEA (11,1 мл) при перемешивании. Раствор охлаждают на бане из смеси ацетона и сухого льда до внутренней температуры ниже 0°C. Постепенно добавляют 2,5 М раствор  $n\text{BuLi}$  в гексанах (30,5 мл, 76,3 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 0°C. Примерно через 10 мин после завершения добавления  $n\text{BuLi}$  используют иглу/канюлю с двойным наконечником для постепенного переноса полученного раствора LDA в колбу, содержащую эпоксид и дибромид, которую во время добавления поддерживают в смеси ацетон/сухой лед при температуре ниже -70°C, в течение примерно 1 ч, и в течение этого времени может образоваться суспензия желто-коричневого цвета. Колбу поддерживают при температуре ниже -70°C примерно 12 ч. Раствору дают нагреться примерно до 0°C и гасят водой (50 мл). Смесь выливают в отдельную колбу и частично концентрируют при пониженном давлении до общего объема около 100 мл. Добавляют толуол (50 мл), и смесь переносят в делительную воронку. Раствор 5 М водной  $\text{HCl}$  (12,2 мл) разбавляют водой (50 мл) и добавляют к смеси толуола до достижения pH ~ 1. Желтый водный слой удаляют, а органическую фазу последовательно промывают водой и насыщенным водным  $\text{NaCl}$ . Органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (способ 1, соединение 2) в виде желтого масла (30,36 г, анализ К-ЯМР = 75,5% мас./мас., скорректированный выход = 22,92 г, выход 94%). МС (m/z): 418 (M+ $\text{NH}_4$ ).

Промежуточное соединение 2.

[(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-(2,6-дибромфенил)этил]-4-метилбензолсульфонат

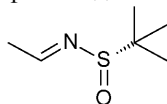


Способ 1, стадия В: В колбе в атмосфере азота неочищенный (2S)-1-бензилокси-3-(2,6-дибромфенил)пропан-2-ол (211,6 г, 530 ммоль) растворяют в пиридине (424 мл) и добавляют 4-толуолсульфонилхлорид (121 г, 636 ммоль) двумя порциями. Смесь нагревают до 75°C и перемешивают в течение 18 ч. Добавляют дополнительное количество 4-толуолсульфонилхлорида (25 г, 131 ммоль) и продолжают нагревание при 75°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры ниже

40°C и переносят в колбу большего размера. Добавляют воду (500 мл), и смесь перемешивают в течение 5 мин. Добавляют EtOH (1 л) с последующим добавлением затравочных кристаллов [(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-(2,6-дибромфенил)этил]-4-метилбензолсульфоната (1 г) при 20°C. Смесь перемешивают, и в колбе начинают образовываться твердые вещества. Добавляют дополнительное количество EtOH (500 мл), и смесь перемешивают в течение 20 ч. Добавляют воду (500 мл), и полученную суспензию охлаждают водяной бане со льдом до температуры ниже 5°C в течение 4 ч. Полученные твердые вещества отделяют путем фильтрации, промывают смесью 1:1 (об./об.) EtOH/вода (400 мл) и холодным EtOH (200 мл), получая белое твердое вещество. Собранное твердое вещество сушат при 40°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (способ 1, соединение 3) в виде почти белого твердого вещества (258,8 г, выход 88%). МС (m/z): 572 (M+NH<sub>4</sub>).

Промежуточное соединение 3.

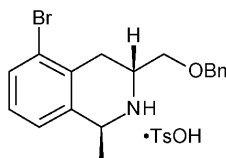
(S,E)-N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид



(S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (50,0 г, 404 ммоль) добавляют в колбу, содержащую порошкообразный MgSO<sub>4</sub> (97 г, 809 ммоль) и ДХМ (500 мл). Полученную смесь перемешивают при КТ и добавляют ацетальдегид (45 мл, 809 ммоль) и PPTS (3,1 г, 12,1 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 24 ч. К суспензии добавляют диатомовую землю (25 г), и твердые вещества удаляют путем фильтрации через керамическую фритту, заполненную диатомитовой землей; осадок на фильтре промывают дополнительным количеством ДХМ (3×100 мл). Фильтрат концентрируют примерно до 50% объема при пониженном давлении, добавляют гексаны (250 мл), и раствор концентрируют до ~50% объема при пониженном давлении. К полученному концентрату снова добавляют гексаны, и раствор концентрируют почти досуха при пониженном давлении с образованием желтого твердого вещества. К смеси добавляют гексаны (250 мл), твердые вещества удаляют путем фильтрации, и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный осадок подвергают колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 4:1 гексаны: EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (Способ 1, соединение 3а, 53,5 г, выход 90%, определенный с помощью К-ЯМР) после выпаривания желаемых фракций продукта. Указанное соединение может быть дополнительно очищено с помощью вакуумной перегонки (5 торр, температура в емкости 75°C) с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z): 148 (M+H).

Промежуточное соединение 4.

(1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфоновая кислота

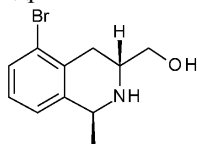


Способ 1, стадия С: В колбу загружают магнитную мешалку, [(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-(2,6-дибромфенил)этил]-4-метилбензолсульфонат (50,0 г, 90,2 ммоль) и 2-Ме-ТГФ (500 мл). Раствор нагревают до 50°C и применяют вакуум (230 торр) для дистилляции около 50 мл растворителя. Затем колбу охлаждают до КТ и дополнительно охлаждают до внутренней температуры около -80°C, используя баню, содержащую комбинацию сухого льда, ацетона и жидкого азота. В колбу загружают (S,E)-N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид (14,6 г, 99,2 ммоль), растворенный в 2-Ме-ТГФ (100 мл) с помощью мешалки, и полученный раствор охлаждают до температуры ниже -70°C с помощью бани с ацетоном/сухим льдом. Добавляют 2,5 М раствор nBuLi в гексанах (37,2 мл, 92,9 ммоль) при перемешивании в течение примерно 150 с. Раствор выдерживают в течение примерно 3 мин и добавляют раствор имина, используя трубку из PFA диаметром 1/8 дюйма и давление азота в течение 90 с. Раствор перемешивают в течение 15 мин, гасят, добавляя раствор AcOH (7,8 мл, 135 ммоль) в MeOH (100 мл), и нагревают до -15°C. Добавляют 12 М раствор водной HCl (14,8 мл, 180 ммоль), и смесь нагревают до 30°C при перемешивании в течение 2 ч. Готовят раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28,7 г, 271 ммоль) в воде (400 мл) и добавляют к реакционной смеси при перемешивании, нагревают до 45°C и нагревают при этой температуре в течение 17 ч. Полученную смесь охлаждают до КТ, разбавляют EtOAc (около 50 мл), и полученные слои разделяют. Органический слой промывают насыщенным водным NaCl (40 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Полученный осадок растворяют в изопропилацетате (368 мл) и EtOH (23 мл). Полученный раствор нагревают примерно до 30°C при перемешивании и добавляют моногидрат толуолсульфоновой кислоты (14,9 г, 85,7 ммоль). Полученную смесь нагревают до 50°C до растворения всех компонентов. Раствор охлаждают до 40°C, добавляют затравочные кристаллы (1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфоновой кислоты (100 мг), и начинает образовываться суспензия. Через 20 мин температурный режим снижают до 35°C. Через 2 ч полученную суспензию нагревают до 50°C в течение 4 ч. Температуру суспензии снижают до 35°C и выдерживают 2 ч. Получен-

ную суспензионную смесь охлаждают до КТ при перемешивании в течение 15 ч. Полученную суспензию охлаждают до 3°C на бане с ледяной водой, и твердые вещества собирают путем фильтрации. Осадок на фильтре прессуют насухо шпателем, промывают смесью изопропилацетат:н-гептан (1:1) и снова прессуют насухо. Осадок на фильтре сушат в вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (Способ 1, соединение 4, 33,0 г, выход Е-изомера 68% согласно ЯМР плюс 3% цис-изомера согласно ЯМР) в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 346 (M+H).

Промежуточное соединение 5.

[(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]-метанол

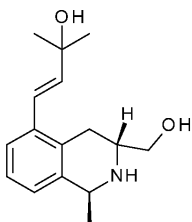


Способ 1, стадия D: (1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфовую кислоту (30,0 г, 58 ммоль) добавляют в колбу, содержащую раствор  $K_2CO_3$  (9,78 г, 70 ммоль), воду (120 мл) и толуол (120 мл). Смесь перемешивают до растворения твердых веществ. Полученные слои разделяют, и водный слой экстрагируют толуолом (2×50 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным NaCl (10 мл) и концентрируют при пониженном давлении до объема примерно 120 мл. Полученный концентрат обрабатывают инертным азотом при перемешивании и охлаждают на ледяной/водяной бане. Добавляют 1 М раствор  $BCl_3$  (96 мл, 96 ммоль), а затем хлорбензол (100 мл). Полученную смесь нагревают до 35°C и при перемешивании добавляют ДХМ (100 мл). Смесь охлаждают до КТ, добавляют MeOH (50 мл) и воду (150 мл), и полученные слои разделяют. Органическую фазу экстрагируют водой (2×50 мл). Объединенные водные экстракты промывают толуолом (50 мл) и постепенно при перемешивании добавляют 50% водный раствор NaOH по мере образования белого твердого вещества и достижения pH ~10. Полученную смесь перемешивают при КТ в течение 22 ч. Полученный осадок отделяют путем фильтрации, промывают водой (25 мл) и гептаном (2×25 мл), и собранное твердое вещество сушат в вакуумной печи при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (способ 1, соединение 5) в виде белого твердого вещества (14,4 г, выход 97%). МС (m/z): 256 (M+H).

Альтернативная методика для промежуточного соединения 5 способ 1, стадия D: (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-он (2,2 г, 7,9 ммоль, см. промежуточное соединение 8) растворяют в EtOH (35,6 мл). К смеси добавляют 50 мас.% водный раствор NaOH (15,9 мл, 79,4 ммоль) с последующим нагреванием до 70°C в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтруют, и концентрируют фильтрат при пониженном давлении до начала образования суспензии. Суспензию нагревают до слабого кипения и добавляют EtOH, пока смесь не станет однородной. Полученную смесь охлаждают до КТ при перемешивании в течение 2 ч. Полученные твердые вещества собирают путем фильтрации и промывают смесью 1:1 EtOH и воды. В фильтрате образуется вторая партия твердых веществ, ее собирают путем фильтрации, промывают водой и объединяют с исходной партией в вакуумной печи при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (способ 1, соединение 5, 1,88 г, выход 92%). МС (m/z): 256 (M+H).

Промежуточное соединение 6.

(E)-4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбут-3-ен-2-ол

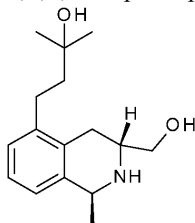


Трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оснащенную магнитной мешалкой, адаптером Клейзена, впускным отверстием для азота, термопарой, нагревательным кожухом, конденсатором с воздушным охлаждением и резиновой перегородкой вакуумируют и дважды заполняют азотом. [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанол (13,9 г, 54,3 ммоль) загружают толуолом (120 мл). Смесь барботируют азотом в течение 5 мин и добавляют 2-метилбут-3-ен-2-ол (Alfa Aesar, 28,4 мл, 271,3 ммоль), а затем ТЭА (18,9 мл, 135,7 ммоль). Полученную смесь барботируют азотом в течение 5 мин. Добавляют  $Pd(OAc)_2$  (244 мг, 1,1 ммоль) и три-орто-толилфосфин (661 мг, 2,2 ммоль), барботирование азотом продолжают еще 5 мин, и полученную смесь нагревают при 86°C в течение 17,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ. Полученные твердые вещества удаляют путем фильтрации через небольшой слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрируют до 1/2 объема при пониженном давлении. Полученный осадок экстрагируют раствором лимонной кислоты (13 г) в воде (100 мл). Водный

слой промывают толуолом (25 мл) и нейтрализуют 50% водным NaOH до pH 10. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (250 мл), органические экстракты промывают насыщенным водным NaCl и органический экстракт концентрируют при пониженном давлении. Полученное масло растворяют в изопропилацетате (56 мл) и нагревают до 35°C, за это время образуется суспензия. Добавляют гептан (70 мл), суспензию охлаждают до КТ и дополнительно охлаждают в ледяной воде. Полученные твердые вещества собирают путем фильтрации, промывают смесью гептан/изопропилацетат 3:1 (30 мл) и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (способ 1, соединение 6; 10,8 г, выход 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (m/z): 262 (M+H).

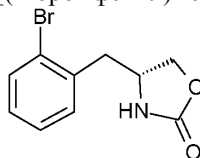
Промежуточное соединение 7.

4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ол



Раствор (E)-4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-3-ен-2-ола (10,3 г, 39,7 ммоль) в EtOH (125 мл) добавляют в емкость для гидрирования Parf® вместимостью 300 мл, содержащую 5% катализатор Pd/C (Johnson-Matthey, 505 мг, 59% влажный). Система находится под давлением азота, вентилируется, находится под давлением газа H<sub>2</sub> до 50 фунтов/кв. дюйм (3,44 Бар) и перемешивается при КТ в течение 1 ч. Из реакционной смеси удаляют воздух, и систему обрабатывают инертным азотом. Твердые вещества удаляют путем фильтрации, и полученный фильтрат концентрируют до объема менее 50 мл при пониженном давлении. Добавляют изопропилацетат (100 мл), и раствор концентрируют до объема менее 50 мл при пониженном давлении. Добавляют изопропилацетат (100 мл), и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении до объема менее 50 мл; добавляют дополнительное количество изопропилацетата (100 мл), и полученную смесь нагревают до 40°C в течение нескольких минут. Смесь концентрируют при пониженном давлении, и полученную суспензию охлаждают до КТ. Твердые вещества собирают путем фильтрации и промывают смесью гептана/изопропилацетата 1:1 (30 мл). Твердые вещества сушат в вакууме с получением указанного в заголовке (способ 1, соединение 7; 9,8 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 264 (M+H).

Промежуточное соединение 8 (4R)-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-он



Способ 2, стадии А и В: 60% дисперсию NaH в минеральном масле (63 мг, 1,59 ммоль) добавляют к трет-бутил-(R)-(1-(2-бромфенил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамату (№ CAS 944470-60-4, см., например, Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50 (13), 2990-3003; 0,5 г, 1,51 ммоль) в ТГФ (7,5 мл), перемешивают при КТ в течение 16,5 ч. Реакционную смесь нагревают до 55°C в течение 45 мин и снова охлаждают до КТ. Полученные твердые вещества фильтруют и промывают гептаном с последующим растворением твердых веществ в смеси ДХМ и водного NH<sub>4</sub>Cl. Слои разделяют, органическую фазу собирают, а водную фазу экстрагируют ДХМ. Органические фазы объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (способ 2, соединение 9, 356 мг; 91%) в виде белого твердого вещества с э.и. 94,4% по данным хиральной ВЭЖХ (Daicel CHIRALPAK® IC, 4,6 мм × 150 мм, 5 мкм; подвижные фазы: гексан/EtOH 80/20; объем вводимой пробы: 2 мкл; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; скорость потока: 1,0 мл/мин). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,86 (дд, J=13,7, 7,5 Гц, 1H), 2,98 (дд, J=13,7, 5,8 Гц, 1H), 4,12-4,04 (м, 1H), 4,02 (дд, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 4,27 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (тд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 40,82, 51,79, 68,48, 124,64, 128,36, 123,20, 133,12, 136,42, 158,99. МСВР (ИЭР+) рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub> 255,9968, обнаружено 255,9968.

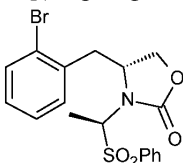
Альтернативная методика для промежуточного соединения 8 способ 2, стадии А и В: (R)-2-бромфенилаланин (170,1 г, 0,7 моль) и ТГФ (1,7 л) объединяют, охлаждают примерно до 5°C и добавляют NaBH<sub>4</sub> (63,3 г, 1,7 моль) порциями для поддержания температуры не выше 5°C. К смеси медленно добавляют раствор I<sub>2</sub> (176,9 г, 0,7 моль) в ТГФ (510 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакции на уровне менее 10°C. Реакционную смесь нагревают до КТ и нагревают до 45°C при перемешивании в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (134,0 г, 4,2 моль). Полученную смесь концентрируют путем дистилляции до достижения внутренней температуры 68°C при 700 Торр. К реак-

ционной смеси добавляют ТГФ (238 мл), водный КОН (85% КОН: 46,0 г, 0,7 моль и вода: 150 мл) и толуол (1,7 л). Двухфазную смесь перемешивают при 83°C в течение 4 ч, и полученную смесь промывают 20% водным NaCl (3×400 мл). Органическую фазу концентрируют при 90°C и давлении 200 Торр.

К полученной концентрированной смеси добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,7 г, 69,7 ммоль) и диэтилкарбонат (330,8 г, 2,8 моль). Полученную смесь перемешивают, и EtOH отгоняют при температуре кипения с обратным холодильником (температура бани 145°C, внутренняя температура 124°C) при атмосферном давлении в течение 3,5 ч. Смесь разбавляют изопропилацетатом (850 мл), промывают водой (3×350 мл) и концентрируют при 120°C и давлении 50 Торр с получением суспензии белых твердых веществ. К суспензии добавляют изопропилацетат (340 мл) при 70°C, получая гомогенную смесь, и к прозрачному раствору медленно добавляют гептан (510 мл) для кристаллизации продукта. Полученную суспензию охлаждают до -10°C, перемешивают в течение 1 ч, и полученное твердое вещество собирают путем фильтрации. Твердые вещества сушат при 50°C и давлении 20 Торр с получением указанного в заголовке соединения (способ 2, соединение 9; 151,8 г, выход 85%) с 94,4% э.и. по данным хиральной ВЭЖХ (Daicel CHIRALPACK® IC, 4,6 мм × 150 мм, 5 мкм; подвижные фазы: гексан/EtOH 80/20; объем вводимой пробы: 2 мкл; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; скорость потока: 1,0 мл/мин). t<sub>R</sub> = 10,12.

Промежуточное соединение 9.

(4R)-3-[(1S)-1-(бензолсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-он



Способ 2, стадия С: (4R)-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-он (17,5 г, 64,9 ммоль) объединяют с бензолсульфинатом натрия (12,1 г, 71,4 ммоль), водой (87,5 мл), MeOH (8,75 мл), муравьиной кислотой (20,1 мл) и ацетальдегидом (18,5 мл, 325,0 ммоль) в реакционном сосуде. Сосуд герметично закрывают, и реакционную смесь нагревают до 75°C при перемешивании. Через 40 ч реакционную смесь охлаждают до КТ в течение 2,5 ч при перемешивании. Реактор разгерметизируют, и полученные кристаллические белые твердые вещества собирают путем фильтрации, последовательно промывают водой (2×50 мл) и гексанами (2×50 мл) и сушат в вакуумном сушильном шкафу при 50°C в течение 48 ч с получением указанного в заголовке соединения (Способ 2, соединение 10, 26,3 г, выход 95%) с э.и. > 99% по данным хиральной ВЭЖХ (Daicel CHIRALPACK® IC-3, 4,6 мм × 150 мм, 3 мкм, подвижные фазы: 3:2 H<sub>2</sub>O:ACN; объем вводимой пробы: 2 мкл; температура колонки: 25°C; длина волны: 220 нм; скорость потока: 1,5 мл/мин). t<sub>R</sub> = 17,85 мин. Ахиральная ВЭЖХ, t<sub>R</sub> = 7,7 мин. Абсолютная стереохимия (R)-4-(2-бромбензил)-3-((S)-1-(фенилсульфонил)этил)оксазолидин-2-она подтверждается рентгеноструктурным анализом монокристаллов. <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,77 (д, J=7,3 Гц, 3H), 2,81 (дд, J=13,5, 10,7 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=13,5, 3,8 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,05 (м, 1H), 4,45 (тд, м, 1H), 5,24 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,63 (тд, J=8,0, 1,4 Гц, 3H), 7,90 (д, J=8,5 Гц, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,30, 39,70, 52,63, 66,83, 70,33, 124,66, 128,56, 129,36, 129,80, 130,06, 132,98, 133,33, 135,12, 135,66, 136,55, 156,80. МСВР (ИЭР+) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>4</sub>S 424,0213, обнаружено 424,0211.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов: Для рентгеновского кристаллографического анализа используется прозрачный бесцветный стержнеобразный образец C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>S, приблизительные размеры 0,010 мм × 0,010 мм × 0,150 мм, выращенный путем растворения в горячем толуоле, с последующим медленным охлаждением методом кристаллизации. Измеряют данные интенсивности рентгеновского излучения (λ = 1,54178 Å). Всего собрано 5711 кадров. Общее время выдержки 15,9 ч. Кадры интегрированы с программным пакетом Bruker SAINT с использованием алгоритма узких кадров. Интегрирование данных с использованием моноклинной элементарной ячейки дает в общей сложности 11348 отражений с максимальным углом θ 72,47° (разрешение 0,81 Å), из которых 3314 являются независимыми (средняя избыточность 3,424, полнота = 97,3%, R<sub>int</sub> = 5,77%, R<sub>sig</sub> = 5,18%) и 3067 (92,55%) больше 2σ (F<sup>2</sup>). Конечные константы ячейки a = 11,5479 (esd = 16) Å, b = 5,7655 (esd = 9) Å, c = 14,537 (esd = 2) Å, β = 110,348 (esd = 5)°, объем = 907,5 (esd = 2) Å<sup>3</sup>, основаны на уточнении XYZ-центроидов 8561 отражений выше 20 σ (I) с 6,484° <2θ<144,5°. Данные корректируют с учетом эффектов поглощения с использованием метода Multi-Scan (SADABS). Отношение минимальной видимой передачи к максимальной составляет 0,716. Рассчитанные минимальный и максимальный коэффициенты передачи (в зависимости от размера кристалла) составляют 0,5610 и 0,9580.

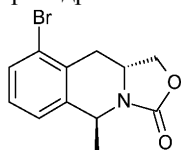
Структура расшифрована и уточнена с помощью пакета программ Bruker SHELXTL с использованием пространственной группы P 1 2<sub>1</sub> 1, с Z = 2 для формульной единицы, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>S. Окончательное анизотропное полноматричное уточнение методом наименьших квадратов на F<sup>2</sup> с 252 переменными сходилось при R1 = 7,83% для наблюдаемых данных и wR2 = 22,06% для всех данных. Степень соответствия составляет 1,142. Наибольший пик в синтезе конечной разности электронной плотности составляет

0,738  $e^{-}/\text{Å}^3$ , а наибольшее отверстие составляет  $-0,638 e^{-}/\text{Å}^3$  со среднеквадратичным отклонением 0,078  $e^{-}/\text{Å}^3$ . На основании окончательной модели расчетная плотность составляет 1,553  $\text{г}/\text{см}^3$  и  $F(000)$ , 432  $e^{-}$ . Наблюдаемый параметр Флэка составляет  $-0,03(5)$ , что свидетельствует о правильном назначении стереоцентров. Результаты рентгеноструктурного анализа монокристаллов подтверждают стереохимию, показанную выше для промежуточного соединения 9, (4R)-3-[(1S)-1-(бензолсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она.

Альтернативная методика для промежуточного соединения 9 (4R)-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-он (100 г, 0,5 моль), бензолсульфинат натрия (86 г, 0,5 моль), воду (500 мл), муравьиную кислоту (115 мл) и ацетальдегид (95,6 г, 2,2 моль) загружают в автоклав вместимостью 1 л. Нагревают полученную смесь до  $60^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 24 ч. Полученную суспензию охлаждают до  $35^{\circ}\text{C}$ , и полученные твердые вещества собирают путем фильтрации. Собранные твердые вещества промывают водой (100 мл) и сушат при  $50^{\circ}\text{C}$  под давлением 20 Торр с получением указанного в заголовке соединения (157,5 г, выход 95%) в виде одиночного энантиомера и диастереомера.

Промежуточное соединение 10.

(5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-он



Способ 2, стадия D: (4R)-3-[(1S)-1-(бензолсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-он (10,0 г, 23,5 ммоль) суспендируют в ДХМ (100 мл), и полученную смесь охлаждают до  $2^{\circ}\text{C}$ . К смеси добавляют хлорид циркония(IV) (9,6 г, 41,1 ммоль). Спустя 1,5 ч перемешивания при  $2^{\circ}\text{C}$  реакционную смесь нагревают до приблизительно  $10^{\circ}\text{C}$ . Добавляют воду (50 мл), и водный раствор добавляют 50 мас.%. NaOH до pH ~ 13 с повышением температуры до примерно  $20^{\circ}\text{C}$ . К полученной суспензии добавляют диатомитовую землю (20 г) при быстром перемешивании. Суспензию фильтруют через диатомитовую землю с помощью воды и ДХМ, и полученный осадок на фильтре промывают ДХМ. Полученную смесь фильтрата разделяют, органическую фазу дважды промывают водой ( $2 \times 50$  мл), и органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (Способ 2, соединение 11, 6,4 г, выход 93%; 54:1 dr) в виде белого кристаллического твердого вещества в э.и. > 99% по данным хиральной ВЭЖХ (Daicel CHIRALPACK® IC-3, 4,6 мм  $\times$  150 мм, 3 мкм, подвижные фазы: 3:2  $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ ; объем вводимой пробы: 2 мкл; температура колонки:  $25^{\circ}\text{C}$ ; длина волны: 220 нм; скорость потока: 1,5 мл/мин).  $t_R = 19,38$  мин. Абсолютная стереохимия указанного в заголовке соединения подтверждается рентгеноструктурным анализом монокристаллов.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,41 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 2,57 (дд,  $J=16,6, 10,4$  Гц, 1H), 3,11 (дд,  $J=16,6, 4,6$  Гц, 1H), 4,14 (ддт,  $J=10,4, 8,1, 4,6$  Гц, 1H), 4,19 (дд,  $J=8,4, 5,3$  Гц, 1H), 4,53 (т,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,84 (кв,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,17 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  {1H} ЯМР (151 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  22,14, 34,43, 47,27, 48,21, 68,75, 125,26, 127,10, 128,52, 131,19, 131,88, 140,34, 156,25. МСВР (ИЭР+) рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}_4\text{S}$  282,0124, обнаружено 282,0127.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов: прозрачный бесцветный стержневидный образец  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ , примерные размеры 0,100 мм  $\times$  0,400 мм  $\times$  0,700 мм, выращенный из смеси толуола и гептана с использованием метода диффузионной кристаллизации паров, используют для рентгеноструктурного кристаллографического анализа. Измеряют данные интенсивности рентгеновского излучения ( $\lambda = 1,54178$  Å). Всего собрано 9218 кадров. Общее время экспозиции 25,61 ч. Кадры интегрированы с программным пакетом Bruker SAINT с использованием алгоритма узких кадров.

Интегрирование данных с использованием моноклинической элементарной ячейки дает в общей сложности 84492 отражения с максимальным углом  $\theta$   $66,99^{\circ}$  (разрешение 0,84 Å), из которых 8122 являются независимыми (средняя избыточность 10,403, полнота = 100,0%,  $R_{\text{int}} = 5,93\%$ ,  $R_{\text{sig}} = 2,77\%$ ) и 7897 (97,23%) больше  $2\sigma$  ( $F^2$ ). Конечные константы ячейки  $a = 15,5606$  (esd = 6) Å,  $b = 8,3186$  (esd = 3) Å,  $c = 19,5153$  (esd = 7) Å,  $\beta = 112,7990$  (esd = 10) $^{\circ}$ , объем = 2328,74 (esd = 15) Å $^3$ , основаны на уточнении XYZ-центроидов 9449 отражений выше  $20\sigma$  (I) с  $4,912^{\circ} < 2\theta < 156,3^{\circ}$ . Данные корректируют с учетом эффектов поглощения с использованием метода Multi-Scan (SADABS). Отношение минимальной видимой передачи к максимальной составляет 0,503. Рассчитанные минимальный и максимальный коэффициенты пропускания (в зависимости от размера кристалла) равны 0,138 и 0,651.

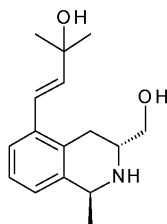
Структура расшифрована и уточнена с помощью пакета программ Bruker SHELXTL с использованием пространственной группы  $P 1 2_1 1$ , с  $Z = 8$  для формульной единицы,  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ . Окончательное уточнение анизотропным полноматричным методом наименьших квадратов на  $F^2$  с 582 переменными сошлось при  $R1 = 5,54\%$  для наблюдаемых данных и  $wR2 = 18,74\%$  для всех данных. Степень соответствия составляет 1,641. Наибольший пик в синтезе конечной разности электронной плотности составляет  $0,988 e^{-}/\text{Å}^3$ , а наибольшее отверстие составляет  $-1,512 e^{-}/\text{Å}^3$  со среднеквадратичным отклонением 0,102  $e^{-}/\text{Å}^3$ . На основании окончательной модели расчетная плотность составила 1,609  $\text{г}/\text{см}^3$  и  $F(000)$ , 1136  $e^{-}$ .

Наблюдаемый параметр Флэка составляет 0,116 (esd=5), что свидетельствует о правильном назначении стереоцентров. Результаты рентгеноструктурного анализа монокристаллов подтверждают стереохимию, показанную выше для Промежуточного соединения 10, (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3Н-оксазоло [3,4-b] изохинолин-3-она.

Альтернативная методика для промежуточного соединения 10 (4R)-3-[(1S)-1-(бензолсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-он (144,2 г; 339,9 ммоль) объединяют с ДХМ (4325 мл), и полученную смесь охлаждают до -10°C. Хлорид циркония(IV) (154,0 г; 660,8 ммоль) добавляют четырьмя порциями (по 38,5 г) при -10°C, и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. К реакционной смеси медленно добавляют воду (721 мл) и 28% водный NH<sub>3</sub> (721 мл). Водную фазу отделяют, а органическую фазу промывают водой (721 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (306,9 г) и фильтруют. Фильтрат концентрируют при 50°C и давлении 50 Торр, и полученное белое твердое вещество сушат при 50°C при давлении 20 Торр с получением указанного в заголовке соединения (91,6 г, выход 95,5%, 124:1 dr).

Промежуточное соединение 11.

(E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ол



Способ 2, стадии E и F: (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3Н-оксазоло[3,4-b] изохинолин-3-он (6,0 г, 20,7 ммоль) объединяют с 2-метил-3-бутен-2-олом (9,75 мл, 93,0 ммоль) и ТЭА (4,32 мл; 31,0 ммоль) при комнатной температуре, и полученную белую суспензию дегазируют подповерхностным барботированием азота в течение 10 мин при перемешивании. К реакционной смеси добавляют три-о-толилфосфин (786 мг, 2,58 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (232 мг; 1,03 ммоль), продолжая дегазацию в течение 3 мин. Азот переключают с дегазации на положительное давление в свободном пространстве, и полученную смесь нагревают до 75°C в течение 6,0 ч. При 75°C к реакционной смеси добавляют EtOH (30 мл) и 50 мас.% NaOH (10,9 мл, 207 ммоль), и полученную смесь перемешивают при 75°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, твердые вещества фильтруют и промывают EtOH, и смывку объединяют с фильтратом. Полученную смесь фильтрата концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют толуол, воду и насыщенный водный раствор лимонной кислоты. Водную фазу отделяют и промывают толуолом. Водную фазу доводят до pH ~ 13 с помощью 50 мас.% NaOH и экстрагируют ДХМ. Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Полученный осадок растворяют в горячем изопропилацетате (6 мл) и гептане (6 мл), и добавляют несколько затравочных кристаллов (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ол с получением густой суспензии. К суспензии медленно добавляют гептан (24 мл) при охлаждении до КТ при перемешивании в течение 48 ч. Полученную суспензию фильтруют, собранные твердые вещества промывают гептаном и сушат в вакуумной печи при 60°C с получением указанного в заголовке соединения (способ 2, соединение 12, 5,0 г; выход 89%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (с, 6H), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,13 (ш, 1H), 2,24 (дд, J=16,4, 10,1 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=16,4, 4,2 Гц, 1H), 3,06 (м, 1H), 3,39 (дд, J=10,3, 6,6 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=10,3, 5,1 Гц, 1H), 4,08 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,62 (ш, 1H), 4,69 (с, 1H), 6,17 (д, J=15,8 Гц, 1H), 6,66 (д, J=15,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,6 Гц, 1 Гц), 7,05 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,8 Гц, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 24,25, 29,57, 125,59, 30,60, 30,63, 48,90, 50,52, 65,77, 69,91, 122,48, 123,25, 126,02, 131,95, 136,51, 141,21, 141,39. МСВР (ИЭР+) рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> 262,1802, обнаружено 262,1799.

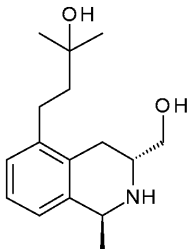
Альтернативная методика для промежуточного соединения 11 дезоксигенированный 2-метил-3-бутен-2-ол (109,9 г, 1,3 моль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (318,3 мг, 1,4 ммоль) и три-о-толилфосфин (2,2 г, 7,2 ммоль) объединяют, и смесь перемешивают при 16°C в течение 30 мин. К смеси добавляют (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3Н-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-он (80 г, 283,6 ммоль) и дезоксигенированный ТЭА (43 г, 424,9 ммоль). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ. К реакционной смеси добавляют этанол (400 мл) и 50 мас.% водного NaOH (226,8 г, 2,8 моль). Полученную смесь нагревают до 75°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при 50°C и давлении 80 Торр. К концентрированному осадку добавляют толуол (400 мл), воду (400 мл) и насыщенную водную лимонную кислоту (640 мл). Органическую фазу отделяют, и водную фазу промывают толуолом (400 мл). К водной фазе медленно добавляют 50 мас.% водного NaOH (400 мл). Подщелоченную водную смесь экстрагируют изопропилацетатом (2×800), объединенные органические фазы сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (160,0 г) и фильтруют. Фильтрат концентрируют при 50°C и давлении 50 Торр, и полученный осадок растворяют в изо-



пропилацетате (320 мл) при 60°C. Полученную смесь охлаждают до 37°C. К полученной суспензии при КТ добавляют гептан (1040 мл). Суспензию охлаждают до -10°C, перемешивают в течение 1 ч, и полученные твердые вещества собирают путем фильтрации. Собранные твердые вещества промывают гептаном (160 мл) и сушат при 50°C и давлении 20 Торр с получением указанного в заголовке соединения (68,6 г, выход 92%).

Промежуточное соединение 12.

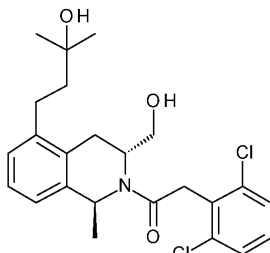
4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ол



Способ 2, стадия G: В атмосфере азота (E)-4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбут-3-ен-2-ол (50 г, 191,3 ммоль), 5% Pd/C (1,1 г сырой массы) и EtOH (250 мл) объединяют в автоклаве, продувают азотом, и систему заменяют водородом при давлении 145 фунт/кв. дюйм (10,20 Бар). Полученную смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч при давлении водорода 145 фунт/кв. дюйм (9,99 Бар). Реакционную смесь фильтруют через слой диатомовой земли и концентрируют при 50°C и давлении 50 Торр. Полученные твердые вещества собирают путем фильтрации, суспендируют и перемешивают в изопрпилацетате (200 мл) при КТ в течение 1 ч. По каплям добавляют гептан (200 мл), полученную суспензию охлаждают до -10°C и перемешивают в течение 1 ч. Полученные твердые вещества собирают путем фильтрации, промывают гептаном (100 мл) и сушат при 50°C при давлении 20 Торр с получением указанного в заголовке соединения (способ 2, соединение 13, 46,2 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества > 99% э.и. по данным хиральной ВЭЖХ (Daicel CHIRALPACK® AD-H, 4,6 мм × 250 мм; 5 мкм; подвижные фазы: 0,1% этаноламин в ACN; объем вводимой пробы: 2 мкл; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; скорость потока: 1,5 мл/мин).  $t_R = 4,43$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,13 (с, 6H), 1,31 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 1,57-1,45 (м, 2H), 2,08 (с, 1H), 2,21 (дд,  $J=16,3, 10,1$  Гц, 1H), 2,52 (т,  $J=8,7$  Гц, 2H), 2,64 (дд,  $J=16,3, 4,1$  Гц, 1H), 3,06 (тт,  $J=10,4, 4,6$  Гц, 1H), 3,37 (дд,  $J=10,3, 6,8$  Гц, 1H), 3,46 (дд,  $J=10,5, 4,9$  Гц, 1H), 4,07 (кв,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 6,89 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,00 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  24,36, 27,40, 28,87, 29,62, 29,68, 44,73, 49,13, 50,59, 65,79, 69,18, 124,66, 125,44, 126,24, 132,57, 141,20, 141,28. МСВР (ИЭР+) рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  264,1958, обнаружено 264,1956.

D1 PAM I.

2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон



Способ 2, стадия H: 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (14,7 г, 83,7 ммоль) и ACN (400 мл) объединяют и добавляют 4-метилморфолин (17,7 г, 175,0 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, добавляют 2,6-дихлорфенилуксусную кислоту (20,8 г, 101,4 ммоль), и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. К смеси добавляют 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ол (20 г, 75,9 ммоль) и смесь  $\text{CO}_2$  (11,5 г, 83,7 ммоль) в воде (100 мл) и перемешивают в течение 4 ч при 0°C. Полученные слои разделяют, и органическую фазу разбавляют изопрпилацетатом (100 мл) и насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл). Полученные слои разделяют, и органическую фазу промывают водой (100 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (133,1 г) и фильтруют. Фильтрат концентрируют при 50°C и давлении 80 Торр, и полученную смесь растворяют в изопрпилацетате (80 мл). Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, по каплям добавляют гептан (80 мл) и полученную суспензию охлаждают до -10°C при перемешивании в течение 1 ч. Полученные твердые вещества собирают путем фильтрации, промывают гептаном (40 мл) и сушат при 50°C под давлением 20 Торр с получением указанного в заголовке соединения (29,2 г, выход 85%) с э.и. > 99% по данным хиральной ВЭЖХ (Daicel CHIRALPACK® AD-H, 4,6 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: 9:1 гексан:EtOH; объем вводимой пробы: 2 мкл, температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; скорость

потока: 1,0 мл/мин).  $t_R = 14,03$ . МС (m/z): 451 (M+H).

Дополнительная методика для D1 PAM I.

Способ 1, стадия G: В реактор с обработкой инертным азотом загружают 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (6,36 г, 36,2 ммоль) и ACN (94 мл). Смесь охлаждают до 0°C и добавляют N-метилморфолин (9,02 мл, 81,7 ммоль). Через 20 мин добавляют 2-(2,6-дихлорфенил)уксусную кислоту (7,43 г, 36,2 ммоль), и полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 60 мин. Добавляют 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ол (9,36 г, 35,5 ммоль), суспендированный в ACN (81 мл), и ТГФ (25 мл). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 22 ч. Реакционную смесь фильтруют, и осадок на фильтре промывают изопропилацетатом (100 мл). Полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении до объема менее 150 мл. Полученную смесь разбавляют изопропилацетатом (200 мл) и промывают смесью 1:1 вода/насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3×50 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывают водой (50 мл), насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), насыщенным водным  $\text{NaCl}$  и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении до объема ~100 мл. Растворитель удаляют вакуумной перегонкой при 60°C до объема примерно 50 мл и добавляют 50 мл изопропилацетата. Перегонку и замену растворителя повторяют еще два раза. Добавляют затравочные кристаллы 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона (50 мг), полученную суспензию перемешивают при КТ в течение 21 ч и охлаждают до 0°C на водяной бане со льдом в течение 2 ч. Полученные твердые вещества собирают путем фильтрации. Осадок на фильтре промывают смесью 1:1 гептан/изопропилацетат (15 мл) и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (12,5 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 450 (M+H). Хиральная ВЭЖХ,  $t_R = 8,48$  мин (<99% э.и.).

Методика формирования сокристаллов D1 PAM I с 4-гидроксибензойной кислотой.

D1 PAM I (11,5 г, 25,5 ммоль) объединяют с 4-гидроксибензойной кислотой (Aldrich, 3,6 г, 26,0 ммоль) в ТГФ (28,8 мл) в круглодонной колбе вместимостью 100 мл с магнитной мешалкой. Полученную смесь нагревают при 50°C до полного растворения материала. Раствор фильтруют через шприцевой фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл с верхним перемешиванием, впускным отверстием для азота, термопарой и отверстием для добавления. Перенос и фильтрацию завершают промывкой дополнительным количеством ТГФ (4,6 мл). Отфильтрованный раствор нагревают до 50°C до растворения всех компонентов и сразу же добавляют гептан (18,4 мл). Добавляют затравочные кристаллы сокристалла (75 мг), и смесь перемешивают при 50°C в течение 30 мин. Дополнительный гептан (48,3 мл) добавляют с помощью шприцевого насоса в течение 8 ч. Полученной суспензии дают остыть до КТ и перемешивают в течение 12 ч. Полученные твердые вещества собирают путем фильтрации и последовательно промывают смесью 1:2 ТГФ:гептан (23 мл) и смесью 5:95 ТГФ:гептан (23 мл). Отфильтрованные твердые вещества сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (13,5 г, выход 90%). МС (m/z): 450 (M+H).

Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД).

Рентгенограммы кристаллических твердых веществ получены на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D4 Endeavour, оснащенный источником  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ) и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 45 мА. Образец сканируют от 4 до 40° в градусах  $2\theta$  с шагом 0,03°  $2\theta$  и скоростью сканирования 0,5 с/шаг и с дивергенцией 0,6 мм, фиксированной противорассеивающей щелью 5,28 мм и щелью детектора 9,5 мм. Сухой порошок упаковывают на кварцевый держатель образца без фона и с помощью предметного стекла получают гладкую поверхность. Профили дифракции кристаллической формы записывают при температуре и относительной влажности окружающей среды. В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности дифракционных пиков могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и структура кристалла. Если присутствует влияние предпочтительной ориентации, интенсивности пиков изменяются, но характерные положения пиков полиморфа остаются неизменными. См., например, Фармакопею США №23, Национальный формуляр №18, страницы 1843-1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии также хорошо известно, что для любой данной формы кристалла угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков смещаются из-за изменения температуры или влажности, при которой анализируется образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае изменчивость положения пика в  $\pm 0,2 \text{ } 2\theta$  учитывает эти потенциальные изменения, не мешая однозначной идентификации указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основе любой уникальной комбинации отличительных пиков (в единицах °  $2\theta$ ), как правило, более выраженных пиков. Диаграммы дифракции кристаллической формы, записанные при температуре и относительной влажности окружающей среды, корректировали по стандартным пикам NIST 675 при 8,853 и 26,774 градусах  $2\theta$ .

Образец сокристалла D1 PAM I и 4-гидроксибензойной кислоты характеризуют диаграммой РПД, используя излучение  $\text{CuK}\alpha$ , как имеющий пики дифракции (значения  $2\theta$ ), описанные в табл. 2 ниже, и, в

частности, имеющий пики при  $7,0^\circ$  в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $15,0^\circ$ ,  $16,1^\circ$  и  $21,0^\circ$ ; с допуском для углов дифракции  $0,2$  градуса.

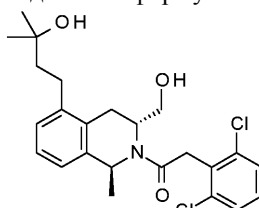
Таблица 2

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллического соединения сокристалла D1 PAM I с 4-гидроксibenзойной кислотой

Пик	Угол ( $^\circ$ ) $\pm 0,2^\circ$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	7,0	100%
2	15,0	31,8%
3	16,1	35,3%
4	17,4	20,3%
5	18,2	29,9%
6	19,8	17,2%
7	20,3	17,6%
8	21,0	33,1%
9	21,3	23,3%
10	25,2	20,9%
11	25,5	21,4%

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

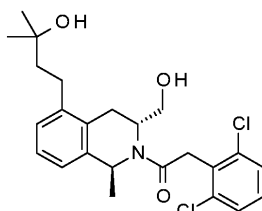
1. Способ получения со-кристалла соединения формулы:



с 4-гидроксibenзойной кислотой, включающий следующие стадии:

- i) последовательная обработка (R)-2-бромфенилаланина восстановителем и йодом; и последующая обработка мягким минеральным основанием и алкилкарбонатом с получением (4R)-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она;
- ii) обработка (4R)-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она арилсульфинатом натрия и ацетальдегидом с получением (4R)-3-[(1S)-1-(арилсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она;
- iii) циклизация Пикте-Шпенглера (4R)-3-[(1S)-1-(арилсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она галогенидом переходного металла с получением (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-она;
- iv) сочетание по Хеку (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-она с 2-метил-3-бутен-2-олом с получением (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ола;
- v) восстановление (E)-4-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2-метилбут-3-ен-2-ола в условиях гидрирования с получением 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола;
- vi) сочетание 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола с 2,6-дихлорфенилуксусной кислотой в присутствии связующего агента для синтеза амидов и ненуклеофильного органического основания с получением 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона; и
- vii) обработка 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 4-гидроксibenзойной кислотой с получением сокристалла 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона и 4-гидроксibenзойной кислоты.

2. Способ получения со-кристалла соединения формулы:



с 4-гидроксibenзойной кислотой, включающий следующие стадии:

i) обработка (S)-(+)-бензилглицидилового эфира и 1,3-дибромбензола металлическим основанием с получением (2S)-1-бензилокси-3-(2,6-дибромфенил)пропан-2-ола;

ii) обработка (2S)-1-бензилокси-3-(2,6-дибромфенил)пропан-2-ола арилсульфонилхлоридом в присутствии органического основания с получением [(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-(2,6-дибромфенил)этил]арилсульфоната;

iii) обработка [(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-(2,6-дибромфенил)этил]арилсульфоната (S,E)-N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамидом в присутствии металлоорганического основания; и последующая обработка моногидратом толуолсульфоной кислоты с получением (1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфоной кислоты;

iv) превращение в свободное основание (1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфоной кислоты при помощи ненуклеофильного минерального основания и последующее дебензилирование с получением [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанола;

v) сочетание по Хеку полученного [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанола с 2-метилбут-3-ен-2-олом с получением (E)-4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метил-бут-3-ен-2-ола;

vi) восстановление (E)-4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбут-3-ен-2-ола в условиях гидрирования с получением 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола;

vii) сочетание 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола с 2,6-дихлорфенилуксусной кислотой в присутствии 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина и ненуклеофильного органического основания с получением 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона;

viii) обработка 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 4-гидрозибензойной кислотой с получением сокристалла 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона и 4-гидроксibenзойной кислоты.

3. Способ по п.1, дополнительно содержащий одну или несколько стадий, выбранных из:

кристаллизация (4R)-3-[(1S)-1-(арилсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она;

проверка стереохимии (4R)-3-[(1S)-1-(арилсульфонил)этил]-4-[(2-бромфенил)метил]оксазолидин-2-она с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов;

кристаллизация (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-она;

проверка стереохимии (5S,10aR)-9-бром-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидро-3H-оксазоло[3,4-b]изохинолин-3-она с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов;

кристаллизация (E)-4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбут-3-ен-2-ола;

кристаллизация 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола;

кристаллизация 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона.

4. Способ по п.2, дополнительно содержащий одну или несколько стадий, выбранных из:

кристаллизация (1S,3R)-3-(бензилоксиметил)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-метилбензолсульфоной кислоты;

кристаллизация 4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбутан-2-ола;

кристаллизация 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона.

5. Соединение (E)-4-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2-метилбут-3-ен-2-ол.

6. Соединение по п.5, которое является кристаллическим.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что связующим агентом для синтеза амида является 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин.

8. Способ по любому из пп.1-4 и 7, отличающийся тем, что реакции проводят методом непрерывной реакции.

9. Способ по любому из пп.1-4 и 7, отличающийся тем, что реакции проводят в периодическом режиме.

