

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390570** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.06.09**

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.08.12**

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ JAK**

---

(31) **63/064,695**

(32) **2020.08.12**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/045652**

(87) **WO 2022/036030 2022.02.17**

(71) Заявитель:  
**КОНСЕРТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Видеманн Шон, Коуден Камерон Дж.,  
Базинет Патрик, Кавурис Кэтрин Е.,  
У Ко-Мин, Льюис Роберт С. (US)**

(74) Представитель:

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

---

(57) Определенные аспекты настоящего изобретения направлены на улучшение способов получения энантиомерно обогащенных промежуточных соединений для синтеза руксолитиниба и дейтерированных форм руксолитиниба. Определенные аспекты также направлены на дейтерированные промежуточные соединения, применимые в синтезе дейтерированных форм руксолитиниба. Определенные аспекты также направлены на реакционные смеси для получения энантиомерно обогащенных промежуточных соединений, применимых в синтезе руксолитиниба и дейтерированных форм руксолитиниба.

---

**A1**

**202390570**

**202390570**

**A1**

# СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ ЖАК

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной патентной заявки на патент США № 63/064695, поданной 12 августа 2020 г. Полное содержание вышеуказанной заявки включено в данный документ посредством ссылки.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[1] Множество современных лекарственных препаратов имеют ряд недостатков, обусловленных неудовлетворительными свойствами абсорбции, распределения, метаболизма и/или экскреции (ADME), что препятствует их более широкому применению или ограничивает их применение при определенных показаниях. Неудовлетворительные свойства ADME также являются основной причиной неэффективности потенциальных лекарственных средств в клинических испытаниях. Несмотря на то, что технологии составления и стратегии с использованием пролекарств в некоторых случаях можно применять для улучшения определенных свойств ADME, данные подходы часто не затрагивают проблемы, лежащие в основе ADME, которые существуют для множества лекарственных средств и кандидатных лекарственных средств. Одной из таких проблем является ускоренный метаболизм, что приводит к слишком быстрому выведению из организма ряда лекарственных средств, которые в ином случае были бы высокоэффективными в лечении заболевания. Возможным решением проблемы быстрого выведения лекарственного средства является многократное введение или введение больших доз для достижения достаточно высокого уровня лекарственного средства в плазме крови. Это, однако, приводит к ряду потенциальных проблем, связанных с лечением, таких как неудовлетворительная комплаентность пациентов в отношении схемы введения, побочные эффекты, которые становятся более выраженными при более высоких дозах, и возросшая стоимость лечения. Быстро метаболизируемое лекарственное средство также может подвергать пациентов воздействию нежелательных токсичных или реакционноспособных метаболитов.

[2] Другое ограничение ADME, которое оказывает влияние на множество лекарственных препаратов, представляет собой образование токсичных или биологически реакционноспособных метаболитов. В результате некоторые пациенты, получающие лекарственное средство, могут испытывать воздействие токсических эффектов, или

безопасное введение таких лекарственных средств может быть ограничено так, что пациенты в результате получают недостаточное количество активного средства. В определенных случаях изменение интервалов введения или подходов для составления может помочь в уменьшении клинических нежелательных эффектов, но часто образование таких нежелательных метаболитов является характерным для метаболизма соединения.

[3] В некоторых выбранных случаях совместно с лекарственным средством, которое выводится слишком быстро, будут вводить ингибитор метаболизма. Именно так обстоит дело с классом лекарственных средств – ингибиторов протеазы, которые используют для лечения инфекции HIV. Согласно рекомендациям FDA такие лекарственные средства следует вводить совместно с ритонавиром, ингибитором цитохрома P450 фермента 3A4 (CYP3A4), фермента, который в основном является ответственным за их метаболизм (см. Kempf, D.J. et al., *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1997, 41(3): 654-60). Ритонавир, однако, вызывает нежелательные эффекты и увеличивает нагрузку на пациентов с HIV в количестве принимаемого препарата, которые и так должны принимать комбинацию разных лекарственных средств. Подобным образом хинидин, ингибитор CYP2D6, добавляли к декстрометорфану с целью уменьшения быстрого метаболизма CYP2D6 декстрометорфана в лечении аффективной лабильности. Хинидин, однако, обладает нежелательными побочными эффектами, которые значительно ограничивают его применение в перспективной комбинированной терапии (см. Wang, L et al., *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 56(6 Pt 1): 659-67; и маркировку, соответствующую требованиям FDA для хинидина на [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)).

[4] В целом комбинирование лекарственных средств с ингибиторами цитохрома P450 не является удовлетворительной стратегией уменьшения скорости выведения лекарственного средства. Ингибирование активности фермента CYP может влиять на метаболизм и выведение других лекарственных средств, метаболизируемых тем же ферментом. Ингибирование CYP может приводить к накоплению других лекарственных средствами в организме на уровне токсичных.

[5] Потенциально перспективная стратегия улучшения метаболических свойств лекарственного средства представляет собой модификацию дейтерием. В данном подходе предпринимается попытка замедлить CYP-опосредованный метаболизм лекарственного средства или уменьшить образование нежелательных метаболитов путем замещения одного или нескольких атомов водорода атомами дейтерия. Дейтерий представляет собой безопасный, стабильный, нерадиоактивный изотоп водорода. По сравнению с водородом дейтерий образует более сильные связи с углеродом. В отдельных случаях повышенная

прочность связи, обеспечиваемая дейтерием, может положительно влиять на свойства ADME лекарственного средства, создавая возможность для улучшения эффективности, безопасности и/или переносимости лекарственного средства. В то же время, поскольку размер и форма дейтерия фактически идентичны таковым у водорода, при замещении водорода дейтерием не ожидается изменения биохимической активности и селективности лекарственного средства по сравнению с исходным химическим соединением, которое содержит только водород.

[6] За последние 35 лет влияние замещения дейтерием на скорость процессов метаболизма были отмечены лишь у незначительного количества одобренных лекарственных средств (см., например, Blake, MI et al, J Pharm Sci, 1975, 64:367-91; Foster, AB, Adv Drug Res, 1985, 14:1-40 (“Foster”); Kushner, DJ et al, Can J Physiol Pharmacol, 1999, 79-88; Fisher, MB et al, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09 (“Fisher”)). Результаты были различными и непрогнозируемыми. В случае некоторых соединений дейтерирование приводило к уменьшению скорости метаболического выведения *in vivo*. В случае других соединений не было отмечено изменения в метаболизме. Также другие соединения демонстрировали повышенную скорость метаболического выведения. Вариабельность в характерах воздействия дейтерия также побудила экспертов подвергнуть сомнению или отклонить модификацию дейтерием в качестве целесообразной стратегии разработки лекарственного средства для ингибирования нежелательного метаболизма (см. Foster на стр. 35 и Fisher на стр. 101).

[7] Влияние модификации дейтерием на метаболические свойства лекарственного средства являются непрогнозируемыми даже в том случае, когда атомы дейтерия встроены в известные сайты метаболизма. Только с помощью собственно получения и тестирования дейтерированного лекарственного средства можно определить, будет ли и как будет скорость метаболизма отличаться от таковой у его недейтерированного аналога. См., например, Fukuto et al. (J. Med. Chem. 1991, 34, 2871-76). Множество лекарственных средств имеют многочисленные сайты, где метаболизм является возможным. Участок(участки), в которых требуется замещение дейтерием, и степень дейтерирования, необходимая для того, чтобы определить воздействие на метаболизм, если это необходимо, будут разными для каждого лекарственного средства.

[8] Руксолитиниба фосфат представляет собой гетероарил-замещенный пирроло[2,3-*d*]пиримидин, также известный как 3(*R*)-циклопентил-3-[4-(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]пропаннитрила фосфат и как (*R*)-3-(4-(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила фосфат, который

ингибирует Janus-ассоциированные киназы (JAK) JAK1 и JAK2. Такие киназы опосредуют передачу сигнала ряда цитокинов и факторов роста, важных для гемопоза и функций иммунной системы. Передача сигнала с помощью JAK включает рекрутинг STAT (трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции) к цитокиновым рецепторам, активацию и последующую локализацию STAT в ядре, что приводит к модулированию экспрессии генов.

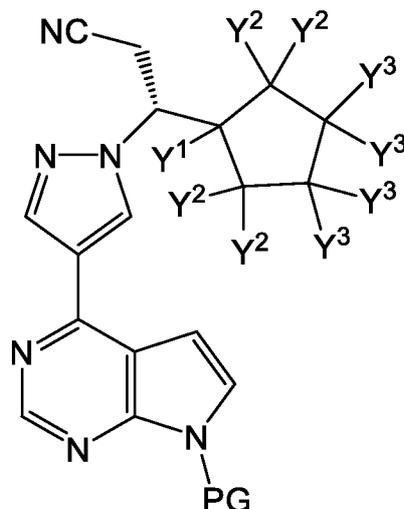
[9] Три метаболита руксолитиниба у человека были идентифицированы как активные ингибиторы JAK, а именно метаболиты, образующиеся в результате гидроксирования в положении 2 циклопентильного фрагмента, гидроксирования в положении 3 циклопентильного фрагмента, и кетон, образующийся в результате дальнейшего окисления в положении 3 циклопентильного фрагмента. (См. Shilling, A.D. et al., *Drug Metabolism and Disposition*, 2010, 38(11): 2023-2031; FDA Prescribing Information и US20080312258).

[10] Руксолитиниба фосфат одобрен в США и Европе для лечения миелофиброза и истинной полицитемии. В настоящее время руксолитиниб проходит фазу III клинических испытаний для лечения эссенциальной тромбоцитемии и болезни “трансплантат против хозяина”, фазу II клинических испытаний для лечения очаговой алопеции, кахексии, связанной с раком, атопического дерматита, HTLV-1-ассоциированного Т-клеточного лейкоза-лимфомы, гематологического рака крови, ВИЧ-инфекции, острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, талассемии, витилиго и рака груди. Дейтерированный руксолитиниба фосфат в настоящее время проходит фазу II клинических испытаний для лечения очаговой алопеции.

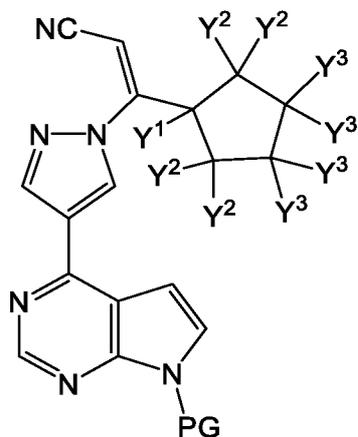
[11] Ввиду полезной активности руксолитиниба и дейтерированных аналогов руксолитиниба существует постоянная потребность в улучшенных способах синтеза руксолитиниба и его дейтерированных форм.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[12] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способу получения соединения формулы I:

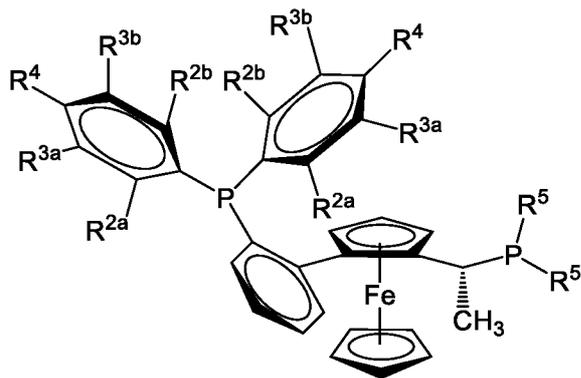


формула I, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *tert*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции соединения формулы II:



формула II (где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и PG определен в формуле

I), с газообразным водородом в присутствии катализатора гидrogenизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III,

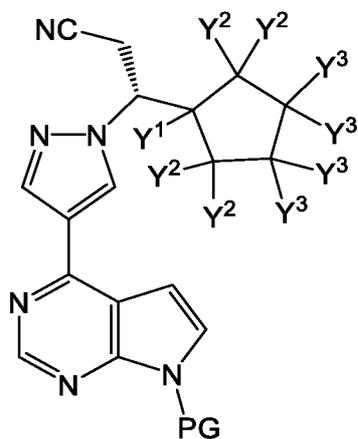


формула III, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой вторичный алкил, третичный алкил или циклоалкил.

**[13]** Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к соединению формулы II, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила.

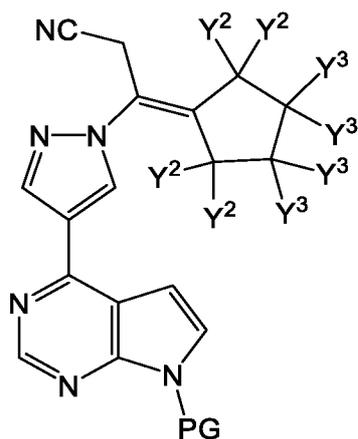
**[14]** Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к реакционной смеси, содержащей: (а) соединение формулы II, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила; (б) катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой вторичный алкил, третичный алкил или циклоалкил; и (с) растворитель выбран из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола, изопропанола, этилацетата, изопропилацетата и их смесей.

[15] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способу увеличения энантиомерного избытка соединения формулы I, включающему стадии: получения соединения формулы I:

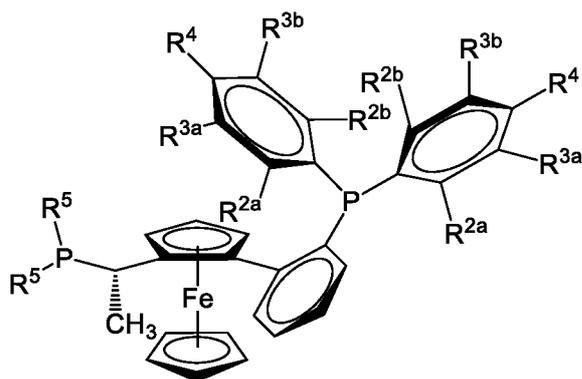


формула I, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, PG представляет собой тозил (Ts), и получения начального энантиомерного избытка (*R*)-энантиомера, составляющего не менее 70%; растворения соединения в водном этаноле и обеспечения кристаллизации соединения с получением конечного энантиомерного избытка (*R*)-энантиомера, составляющего не менее 98%.

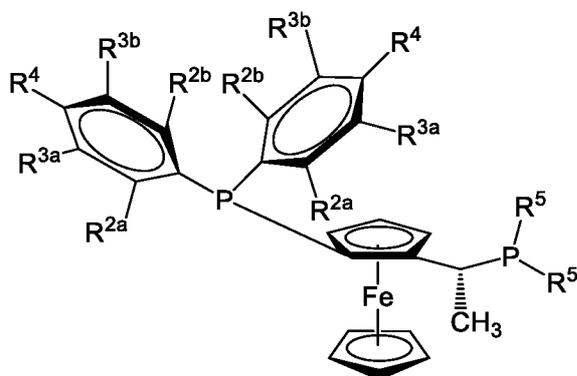
[16] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способу получения соединения формулы I, включающему стадию осуществления реакции соединения формулы VII:



формула VII, где каждый из  $Y^2$ ,  $Y^3$  и PG определен в формуле I; с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой VI или формулой VIII,



формула VI, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой фенил; или

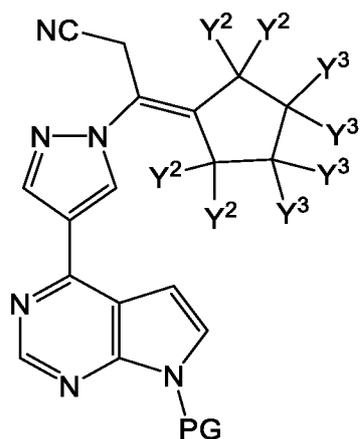


формула VIII, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой *трет*-бутил.

[17] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к соединению формулы VII, где каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила.

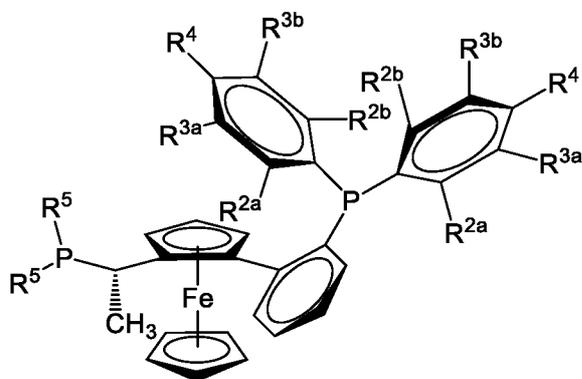
[18] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к реакционной смеси, содержащей:

а. соединение формулы VII:

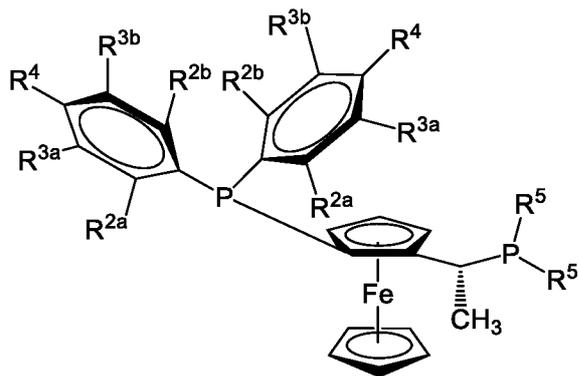


формула VII, где каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *tert*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила;

в. катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой VI или формулой VIII:



формула VI, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой фенил; или



формула VIII, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой *трет*-бутил; и

с. растворитель, выбранный из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола, изопропанола, этилацетата, изопрпилацетата и их смесей.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### **Определения**

[19] Термин “алкил” относится к одновалентной насыщенной углеводородной группе.  $C_1$ - $C_6$ алкил представляет собой алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил может быть линейным или разветвленным. В некоторых вариантах осуществления алкил может быть первичным, вторичным или третичным. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил; этил; пропил, включая *n*-пропил и изопропил; бутил, включая *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил; пентил, включая, например, *n*-пентил, изопентил и неопентил; и гексил, включая, например, *n*-гексил и 2-метилпентил. Неограничивающие примеры первичных алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил и *n*-гексил. Неограничивающие примеры вторичных алкильных групп включают изопропил, *втор*-бутил и 2-метилпентил. Неограничивающие примеры третичных алкильных групп включают *трет*-бутил.

[20] Если не указано иное, “алкилен” сам по себе или как часть другого заместителя относится к насыщенной двухвалентной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное число атомов углерода и полученной путем удаления двух атомов водорода у соответствующего алкана. Примеры алкиленовых групп с прямой и разветвленной цепью включают  $-CH_2-$  (метилен),  $-CH_2-CH_2-$  (этилен),  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  (пропилен),  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  (бутилен),  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  (пентилен) и  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ .

**[21]** Термин “алкенил” относится к одновалентной ненасыщенной углеводородной группе, где ненасыщенность представлена двойной связью.  $C_2$ - $C_6$ алкенил представляет собой алкенил, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Алкенил может быть линейным или разветвленным. Примеры алкенильных групп включают  $CH_2=CH-$  (винил),  $CH_2=C(CH_3)-$ ,  $CH_2=CH-CH_2-$  (аллил),  $CH_3-CH=CH-CH_2-$  (кротил),  $CH_3-CH=C(CH_3)-$  и  $CH_3-CH=CH-CH(CH_3)-CH_2-$ . Если стереоизомерия двойной связи является возможной, стереохимия алкенила может представлять собой (*E*), (*Z*) или их смесь.

**[22]** Термин “алкинил” относится к одновалентной ненасыщенной углеводородной группе, где ненасыщенность представлена тройной связью.  $C_2$ - $C_6$ алкинил представляет собой алкинил, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Алкинил может быть линейным или разветвленным. Примеры алкинильных групп включают  $HC\equiv C-$ ,  $CH_3-C\equiv C-$ ,  $CH_3-C\equiv C-CH_2-$ ,  $CH_3-C\equiv C-CH_2-CH_2-$  и  $CH_3-C\equiv C-CH(CH_3)-CH_2-$ .

**[23]** Термин “циклоалкил” относится к моноциклической или бициклической одновалентной насыщенной или неароматической ненасыщенной углеводородной кольцевой системе. Термин “ $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил” относится к циклоалкилу, где число атомов углерода в кольце составляет от 3 до 10. Примеры  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила включают  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил. Бициклические кольцевые системы включают конденсированные, мостиковые и спироциклические кольцевые системы. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, *цис*- и *транс*-декалинил, норборнил и спиро[4.5]деканил.

**[24]** Термин “карбоциклил” относится к моноциклической или бициклической одновалентной насыщенной или неароматической ненасыщенной углеводородной кольцевой системе. Термин “ $C_3$ - $C_{10}$ карбоциклил” относится к карбоциклилу, где число атомов углерода в кольце составляет от 3 до 10. Примеры  $C_3$ - $C_{10}$ карбоциклила включают  $C_3$ - $C_6$ карбоциклил. Бициклические кольцевые системы включают конденсированные, мостиковые и спироциклические кольцевые системы. Более конкретно, примеры карбоциклильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, *цис*- и *транс*-декалинил, норборнил, норборненил и спиро[4.5]деканил.

**[25]** Термин “гетероциклоалкил” относится к моноциклической или бициклической одновалентной насыщенной или неароматической ненасыщенной кольцевой системе, где от 1 до 4 атомов кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Термин “3-10-членный гетероциклоалкил” относится к гетероциклоалкилу, где число атомов кольца составляет от 3 до 10. Примеры 3-10-членного

гетероциклоалкила включают 3-6-членный гетероциклоалкил. Бициклические кольцевые системы включают конденсированные, мостиковые и спироциклические кольцевые системы. Более конкретно примеры гетероциклоалкильных групп включают азепанил, азетидинил, азиридинил, имидазолидинил, морфолинил, оксазолидинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолидинил, пирролидинил, хинуклидинил и тиоморфолинил.

**[26]** В указанных выше гетероциклоалкильных заместителях атомы азота, фосфора, углерода или серы могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. В конкретном примере группа  $-S(O)_{0-2}$ , относится к  $-S$ - (сульфиду),  $-S(O)$ - (сульфоксиду) и  $-SO_2$ - (сульфону) соответственно. В целях удобства предусматривается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, включают их соответствующую форму N-оксида, хотя это явно не определено как таковое в конкретном примере. Таким образом, для соединения по настоящему изобретению, содержащего, например, пиридинное кольцо, соответствующий пиридин-N-оксид должен быть включен в качестве другого соединения по настоящему изобретению. Кроме того, кольцевые атомы азота могут быть необязательно кватернизованы; и кольцевой заместитель может быть частично или полностью насыщенным или ароматическим.

**[27]** “Арил” сам по себе или как часть другого заместителя относится к моноциклической или полициклической одновалентной ароматической углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода (т. е.  $C_5-C_{14}$  означает от 5 до 14 атомов углерода). Типичные арильные группы включают без ограничения группы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексилена, ас-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октофена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, фенолена, фенантрена, пицена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена, тринафтилена и т. п. В конкретном варианте осуществления арильная группа представляет собой цикlopentadiенил, фенил или нафтил. В более конкретном варианте осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

**[28]** “Арилалкил” сам по себе или как часть другого заместителя относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно с концевым или  $sp^3$ -атомом углерода, заменен арильной группой. Типичные арилалкильные группы включают без ограничения бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-

фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилеэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т. п. В одном варианте осуществления алкильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой ( $C_1-C_6$ ), и арильный фрагмент представляет собой ( $C_5-C_{14}$ ). В более конкретном варианте осуществления алкильная группа представляет собой ( $C_1-C_3$ ), и арильный фрагмент представляет собой ( $C_5-C_{10}$ ), такой как ( $C_6-C_{10}$ ).

**[29]** Термин “гетероарил” относится к моноциклической или полициклической (например, содержащей 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматической углеводородной кольцевой системе, где по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из O, N и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 1 или 2 кольца. Если гетероарильная группа содержит больше одного члена кольца, представляющего собой гетероатом, то гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают без ограничения пирролопиримидинил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил и т. п. Термин “5-членный гетероарил” относится к гетероарилу, где число атомов кольца составляет 5. Неограничивающие примеры 5-членных гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, имидазолинил и триазолил.

**[30]** “Гетероарилалкил” сам по себе или как часть другого заместителя относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно с концевым или  $sp^3$ -атомом углерода, заменен гетероарильной группой. В одном варианте осуществления алкильный фрагмент гетероарилалкила представляет собой ( $C_1-C_6$ )алкил, и гетероарильный фрагмент представляет собой 5-14-членный гетероарил. В более конкретном варианте осуществления алкильный фрагмент представляет собой ( $C_1-C_3$ )алкил, и гетероарильный фрагмент представляет собой 5-10-членный гетероарил.

**[31]** “Галоген” или “галогено” сами по себе или как часть другого заместителя относятся к фтору, хлору, бромю и йоду или фторо, хлоро, бромо и йодо.

**[32]** Следует понимать, что в синтезированном соединении происходит некоторое изменение природного изотопного состава в зависимости от происхождения химических

веществ, используемых в синтезе. Таким образом, препарат соединений, раскрытых в данном документе, по своей природе будет содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Концентрация естественных преобладающих устойчивых изотопов водорода и углерода, несмотря на данное изменение, является низкой и незначительной по сравнению с показателем замещения стабильным изотопом у соединений по настоящему изобретению. См., например, Wada, E et al., *Seikagaku*, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 1998, 119:725.

**[33]** В соединениях по настоящему изобретению любой атом, не обозначенный специально как определенный изотоп, предназначен для представления любого стабильного изотопа данного атома. Если не указано иное, когда положение специально обозначено как “H” или “водород”, тогда подразумевается, что в положении содержится водород с изотопным составом, соответствующем его природному изотопному составу. В некоторых вариантах осуществления если положение конкретно обозначено как “H” или “водород”, то в положении присутствует по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% водорода. В некоторых вариантах осуществления если положение специально обозначено как “H” или “водород”, то положение включает  $\leq 10\%$  дейтерия,  $\leq 5\%$  дейтерия,  $\leq 4\%$  дейтерия,  $\leq 3\%$  дейтерия,  $\leq 2\%$  дейтерия или  $\leq 1\%$  дейтерия. Также если не указано иное, если положение специально обозначено как “D” или “дейтерий”, тогда подразумевается, что в положении содержится дейтерий в количестве, которое по меньшей мере в 3340 раз больше природной распространенности дейтерия, которая составляет 0,015% (т. е. по меньшей мере 50,1% включения дейтерия).

**[34]** Термин “коэффициент обогащения изотопом”, используемый в данном документе, означает соотношение изотопного состава и природного состава указанного изотопа.

**[35]** В других вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

**[36]** В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 52,5%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 67,5%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 75%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 82,5%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 97%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуется включением дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 99,5%.

**[37]** Термин “изотополог” относится к молекуле, в которой химическая структура отличается от таковой другой молекулы по настоящему изобретению только ее изотопным составом.

**[38]** Термин “соединение”, если ссылаются на соединение по настоящему изобретению, относится к группе молекул, характеризующихся идентичной химической структурой, за исключением того, что может иметь место изотопное варьирование среди составляющих атомов молекул. Таким образом, специалистам в данной области будет ясно, что соединение, представленное определенной химической структурой, будет содержать

молекулы, содержащие дейтерий в каждом из положений, обозначенных как дейтерий в химической структуре, и может также содержать изотопологи, содержащие атомы водорода в одном или нескольких из обозначенных положений дейтерия в данной структуре. Относительное количество таких изотопологов в составе соединения по настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, в том числе от изотопной чистоты дейтерированных реагентов, используемых для получения соединения, и эффективность встраивания дейтерия в различных стадиях синтеза, используемых для получения соединения. В определенных вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов *in toto* будет составлять менее 49,9% соединения. В других вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов *in toto* будет составлять менее 47,5%, менее 40%, менее 32,5%, менее 25%, менее 17,5%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5% соединения.

**[39]** Применяемый в данном документе термин “осуществление реакции” применяют так, как известно в уровне техники, и, как правило, он относится к объединению химических средств таким образом, чтобы обеспечить их взаимодействие на молекулярном уровне для достижения химического или физического преобразования. В некоторых вариантах осуществления осуществление реакции включает два реагента, где один или несколько эквивалентов второго реагента применяют в отношении первого реагента. Стадии осуществления реакций описанных в данном документе способов можно проводить в течение времени и в условиях, подходящих для получения идентифицированного продукта.

**[40]** Получение соединений может включать введение защитной группы и удаление защитной группы различных химических групп. Необходимость введения защитной группы и удаления защитной группы и выбор подходящих защитных групп может легко определить специалист в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например, в литературе Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Регулирование в отношении защитных групп и способов образования и расщепления, описанных в данном документе, можно проводить по мере необходимости в соответствии с различными заместителями.

**[41]** Реакции способов, описанных в данном документе, можно проводить в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в данной области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть практически химически инертными по отношению к исходным материалам (реагирующим веществам),

промежуточным соединениям или продуктам при температурах, при которых проводят реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции можно выбирать подходящие растворители для конкретной стадии реакции. В некоторых вариантах осуществления реакции можно проводить в отсутствие растворителя, например, когда по меньшей мере один из реагентов представляет собой жидкость или газ.

**[42]** Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как тетрахлорид углерода, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан, тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси.

**[43]** Подходящие эфирные растворители включают: диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, диэтиловый эфир, диметилловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметилловый эфир диэтиленгликоля, диэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметилловый эфир триэтиленгликоля, анизол, *трет*-бутилметилловый эфир, их смеси.

**[44]** Подходящие протонные растворители могут включать, в качестве примера и без ограничения, воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутиловый спирт, *трет*-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, трет-пентиловый спирт, монометилловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол, глицерин и их смеси.

**[45]** Подходящие апротонные растворители могут включать, в качестве примера и без ограничения, тетрагидрофуран (THF), N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид (DMSO), пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропионамид, тетраметилмочевину, нитрометан, нитробензол, гексаметилфосфориамид и их смеси.

[46] Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, *m*-, *o*- или *n*-ксилол, октан, индан, нонан, нафталин и их смеси.

[47] Реакции способов, описанных в данном документе, можно проводить при подходящих температурах, которые может легко определить специалист в данной области техники. Значения температуры реакции будут зависеть, например, от температур плавления и кипения реагентов и растворителя, если они присутствуют; термодинамики реакции (например, может потребоваться проведение энергичных экзотермических реакций при пониженных температурах) и кинетики реакции (например, высокий барьер энергии активации может требовать повышенных температур). “Повышенная температура” относится к температурам выше комнатной температуры (приблизительно 22°C).

[48] Реакции способов, описанных в данном документе, можно проводить на воздухе или в инертной атмосфере. Как правило, реакции, предусматривающие реагенты или продукты, которые по существу способны реагировать с воздухом, можно проводить с применением чувствительных к воздуху техник синтеза, которые широко известны специалисту в данной области техники.

[49] Примерами кислот могут быть неорганические или органические кислоты. Неограничивающие примеры неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту. Неограничивающие примеры органических кислот включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бутановую кислоту, бензойную кислоту, 4-нитробензойную кислоту, метансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, винную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропиоловую кислоту, масляную кислоту, 2-бутиновую кислоту, винилуксусную кислоту, пентановую кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту и декановую кислоту.

[50] Неограничивающие примеры оснований включают гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия и карбонат калия. Некоторые примеры сильных оснований включают без ограничения, гидроксиды, алкоксиды, амиды металлов, гидриды металлов, диалкиламиды металлов и ариламины, где алкоксиды включают литиевые, натриевые и калиевые соли метил-, этил- и *трет*-бутилоксидов; амиды металлов включают амид натрия, амид калия и амид лития; гидриды металлов включают гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и диалкиламиды металлов включают натриевые и калиевые соли метил-, этил-, *n*-пропил-, изопропил-, *n*-бутил-,

*трет*-бутил-, триметилсилил- и циклогексилзамещенных амидов.

**[51]** При осуществлении получения соединений в соответствии со способами, описанными в данном документе, обычные операции выделения и очистки, такие как концентрирование, фильтрация, экстракция, твердофазная экстракция, перекристаллизация, хроматография и т. п., могут применяться для выделения необходимых продуктов.

**[52]** В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и их соли по существу являются выделенными. Под “по существу выделенный” подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по настоящему изобретению. Разделение в значительной степени может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99 % по весу соединения настоящего изобретения или его соли. Способы выделения соединений и их солей являются общепринятыми в уровне техники.

**[53]** Настоящее изобретение также включает формы солей соединений, описанных в данном документе. Соль соединения по настоящему изобретению образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как функциональная аминогруппа или основание, и кислотная группа соединения, такая как функциональная карбоксильная группа. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. В одном варианте осуществления соль присоединения кислоты может представлять собой дейтерированную соль присоединения кислоты.

**[54]** Термин “фармацевтически приемлемый”, применяемый в данном документе, относится к компоненту, который в рамках обоснованной медицинской оценки является подходящим для использования при контакте с тканями человека и других млекопитающих без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и является сопоставимым с обоснованным соотношением польза/риск. “Фармацевтически приемлемая соль” означает любую нетоксичную соль, которая после введения реципиенту способна обеспечивать, либо непосредственно, либо опосредованно соединение по настоящему изобретению. “Фармацевтически приемлемый противоион” представляет

собой ионную часть соли, которая не является токсичной при высвобождении из соли после введения реципиенту.

**[55]** Обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей кислоты включают неорганические кислоты, такие как бисульфид водорода, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также соответствующие неорганические и органические кислоты. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капринат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат,  $\beta$ -гидроксibuтират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В одном варианте осуществления, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, полученные с помощью неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота и бромистоводородная кислота, и особенно соли, полученные с помощью органических кислот, таких как малеиновая кислота. В одном варианте осуществления кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают перечисленные выше неорганические кислоты, в которых по меньшей мере один атом водорода заменен дейтерием.

**[56]** Соединения настоящего изобретения (например, соединения формулы I) могут содержать асимметрический атом углерода, например, в результате замещения дейтерием или иным образом. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать либо в виде отдельных энантиомеров, либо в виде смесей двух энантиомеров. Соответственно, соединение по настоящему изобретению может существовать либо в виде

рацемической смеси, либо в виде скалемической смеси, либо в виде отдельных соответствующих стереоизомеров, которые по сути не содержат другой возможный стереоизомер. Термин “по сути не содержит другие стереоизомеры”, применяемый в данном документе, означает, что присутствует менее 25% других стереоизомеров, предпочтительно менее 10% других стереоизомеров, более предпочтительно менее 5% других стереоизомеров и наиболее предпочтительно менее 2% других стереоизомеров. Способы получения или синтеза отдельного энантиомера данного соединения известны в уровне техники и могут применяться, насколько это практически осуществимо, по отношению к конечным соединениям, или к исходному материалу, или к промежуточным соединениям.

**[57]** Если не указано иное, когда раскрытое соединение названо или представлено структурой без указания стереохимии, и оно содержит один или несколько хиральных центров, подразумевается, что оно представляет собой все возможные стереоизомеры соединения.

**[58]** Термин “стабильные соединения”, используемый в данном документе, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для обеспечения их изготовления, и которые поддерживают целостность соединения в течение достаточного периода времени, в течение которого соединения являются применимыми для целей, подробно описанных в данном документе (например, составления в терапевтические продукты, промежуточные соединения для применения в получении терапевтических соединений, промежуточных соединений способных к выделению или способных хорошо сохраняться, в лечении заболевания или состояния, чувствительного к терапевтическим средствам).

**[59]** Как “D”, так и “d” означают дейтерий. “Стереоизомер” относится и к энантиомерам, и к диастереомерам. Каждый из “*трет*” и “*т*” означает третичный. Каждый из “*втор*” или “*вт*” означает вторичный. “*н*” означает нормальный. “*и*” означает изо. “US” означает Соединенные Штаты Америки.

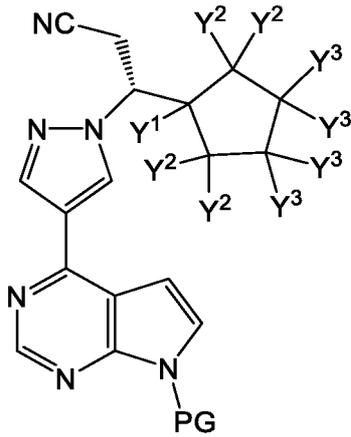
**[60]** “Замещенный дейтерием” означает замещение одного или нескольких атомов водорода соответствующим количеством атомов дейтерия.

**[61]** Во всем объеме данного описания переменная может упоминаться в целом (например, “каждый R”) или может упоминаться конкретно (например, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и т. д.). Если не указано иное, если на переменную ссылаются в целом, то подразумевается, что она включает все конкретные варианты осуществления этой конкретной переменной.

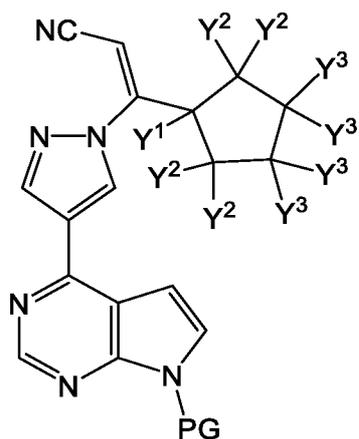
## Способы

[62] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способам синтеза соединений формулы I, которые являются применимыми в качестве ингибиторов JAK, или являются промежуточными соединениями, которые могут быть применимыми в качестве ингибиторов JAK после одной или нескольких дополнительных стадий синтеза. В некоторых вариантах осуществления способ включает асимметричную гидрогенизацию, которая обеспечивает энантиомерный избыток (*R*)-энантиомера ингибитора JAK или его промежуточного соединения. Определенные варианты осуществления содержат соединение формулы I, где PG представляет собой водород, полученное любым способом, раскрытым в данном документе. Определенные варианты осуществления содержат СТР-543, полученный любым способом, раскрытым в данном документе, для получения соединения формулы I.

[63] Некоторые иллюстративные варианты осуществления предусматривают способ получения соединения формулы I,

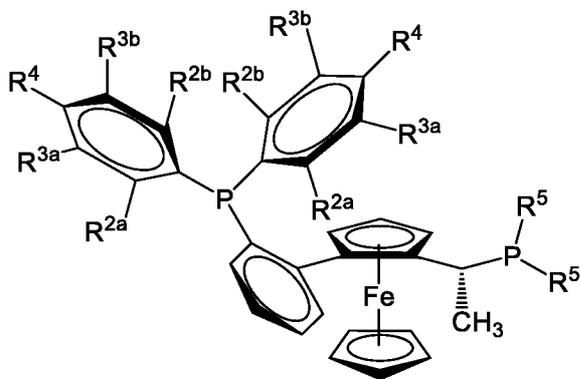


формула I, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой тозил. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции соединения формулы II:



формула II (где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и PG определен в формуле

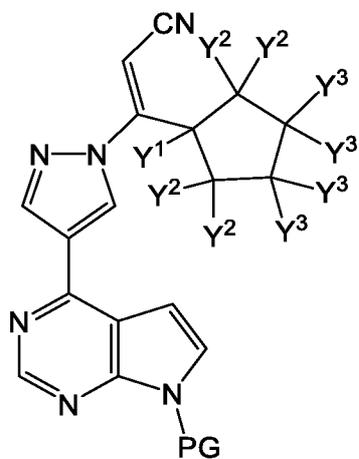
I), с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III,



формула III, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$

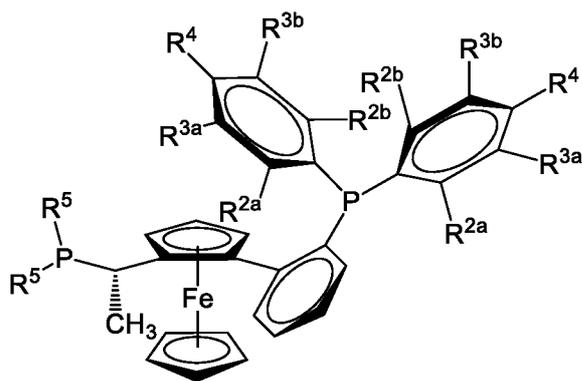
независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой вторичный алкил, третичный алкил или циклоалкил.

[64] В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы I включает стадию осуществления реакции соединения формулы V,



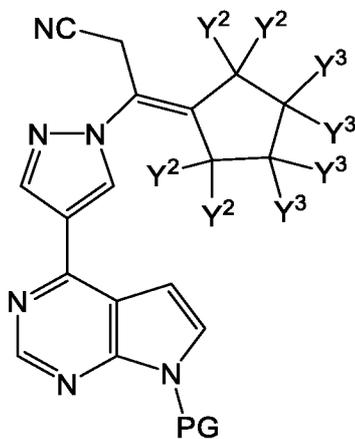
формула V (где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и PG определен в формуле

I), с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой VI,

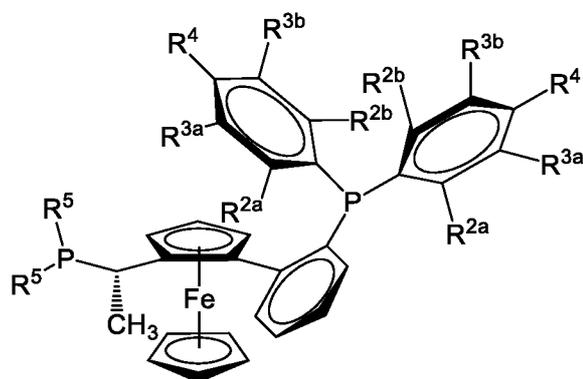


формула VI, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой вторичный алкил, третичный алкил или циклоалкил.

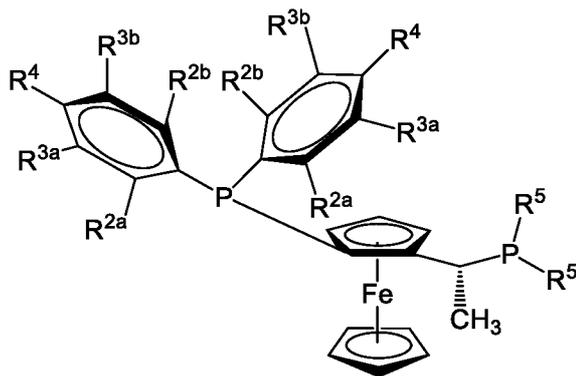
[65] В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы I включает стадию осуществления реакции соединения формулы VII,



[66] формула VII, где каждый из  $Y^2$ ,  $Y^3$  и PG определен в формуле I; с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд ( $L'$ ) в соответствии с формулой VI или ( $L''$ ) в соответствии с формулой VIII,



[67] формула VI, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой фенил; или



[68]

формула VIII, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой *трет*-бутил.

[69] В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой пивалоилоксиметил (POM). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой тозил.

[70] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$  и  $Y^3$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 95% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 96% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 97% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 98% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 99% водорода.

[71] В некоторых вариантах осуществления формулы VII каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^2$  представляет собой дейтерий, и каждый из  $Y^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^2$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^3$  представляет собой дейтерий.

[72] В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы I включает стадию осуществления реакции смеси, предусматривающей молярное соотношение  $\geq 80\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 20\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции смеси, предусматривающей молярное соотношение  $\geq 90\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 10\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции смеси, предусматривающей молярное соотношение  $\geq 95\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 5\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III, как раскрыто в данном документе.

[73] В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы I включает стадию осуществления реакции смеси, предусматривающей молярное соотношение  $\geq 80\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 20\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L') в соответствии с формулой VI, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции смеси, предусматривающей молярное соотношение  $\geq 90\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 10\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L') в соответствии с формулой VI, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции смеси, предусматривающей молярное соотношение  $\geq 95\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 5\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L') в соответствии с формулой VI, как раскрыто в данном документе.

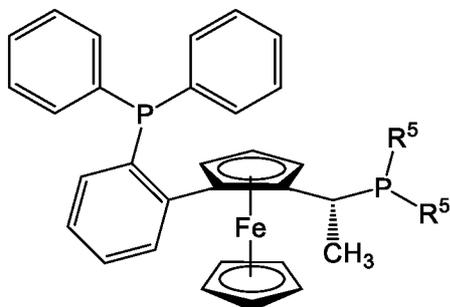
[74] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе,  $R^5$  выбран из норборнила, циклогексила, циклопентила, фенила и *трет*-бутила. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой норборнил. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой *трет*-бутил.

[75] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой метил или каждый из них представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой водород,  $R^4$  представляет собой метокси, и каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой водород, и  $R^4$  представляет собой метокси, трифторметил или метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, один из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой водород, и другой из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  выбран из норборнила, циклогексила, циклопентила, фенила и *трет*-бутила. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой норборнил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой *трет*-бутил.

[76] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, катализатор гидрогенизации образован посредством смешивания родиевого предварительного катализатора формулы  $[Rh(L_1)(L_2)]^+NC^-$  с хиральным фосфиновым лигандом (L) формулы III, (L') формулы VI или (L'') формулы VIII, где  $L_1$  и  $L_2$  являются одинаковыми или разными, каждый из  $L_1$  и  $L_2$  независимо представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, где монодентатный лиганд выбран из алкенового лиганда и растворителя-лиганда, где бидентатный лиганд представляет собой диен; и где  $NC^-$  представляет собой некоординирующий противоион, выбранный из тетрафторбората, трифлата, гексафторфосфата, гексафторантимоната и перхлората. В

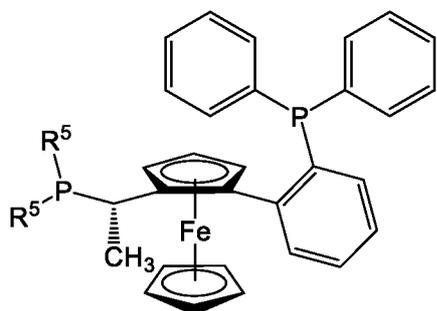
некоторых вариантах осуществления алкеновый лиганд может содержать одну, две, три, четыре или больше двойных связей. В некоторых вариантах осуществления алкеновый лиганд выбран из этилена, циклооктена и норборнена. В некоторых вариантах осуществления растворитель-лиганд выбран из ацетонитрила, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола и изопропанола. В некоторых вариантах осуществления диеновый лиганд выбран из 1,5-циклооктадиена (COD), 1,5-гексадиена и норборнадиена. В некоторых вариантах осуществления родиевый предварительный катализатор представляет собой  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$ .

[77] В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L})]^+\text{BF}_4^-$ , где  $(\text{L}_1)$  представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и  $(\text{L})$  представляет собой



(1S)-1-[(1R)-1-(дициклогексилфосфино)этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 565184-29-4), где  $\text{R}^5$  представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{COD})(565184-29-4)]^+\text{BF}_4^-$ .

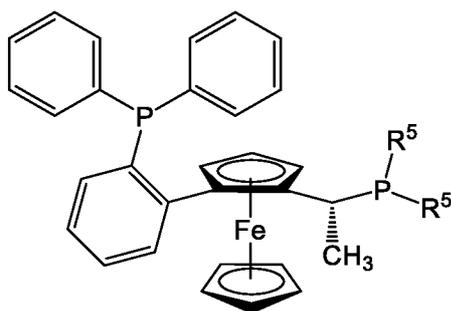
[78] В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L}')]^+\text{BF}_4^-$ , где  $(\text{L}_1)$  представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и  $(\text{L}')$  представляет собой



(1R)-1-[(1S)-1-(дициклогексилфосфино)этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 849925-19-5), где  $\text{R}^5$  представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{COD})(849925-19-5)]^+\text{BF}_4^-$ .

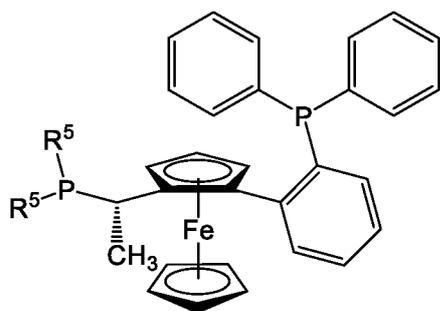
[79] В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L})]^+\text{BF}_4^-$ , где  $(\text{L}_1)$  представляет собой пару монодентатных лигандов или

бидентатных лигандов, и (L) представляет собой



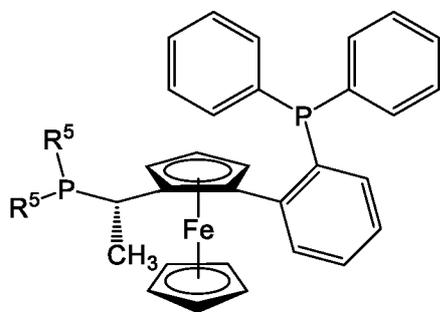
(1*S*)-1-[(1*R*)-1-[бис(бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фосфино]этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 849925-29-7), где R<sup>5</sup> представляет собой норборнил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(COD)(849925-29-7)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

**[80]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(L<sub>1</sub>)(L')]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, где (L<sub>1</sub>) представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и (L') представляет собой



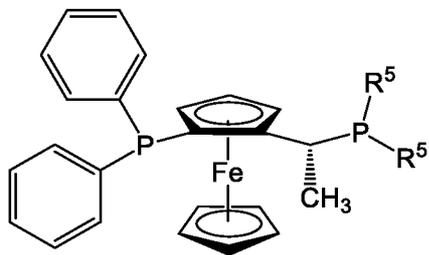
(1*R*)-1-[(1*S*)-1-[бис(бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фосфино]этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 849925-45-7), где R<sup>5</sup> представляет собой норборнил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(COD)(849925-45-7)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

**[81]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(L<sub>1</sub>)(L')]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, где (L<sub>1</sub>) представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и (L') представляет собой



(*S*)-1-[(*S*)-1-(дифенилфосфино)этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 1854067-25-6), где R<sup>5</sup> представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(COD)(1854067-25-6)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

**[82]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L}'')]^+\text{BF}_4^-$ , где  $(\text{L}_1)$  представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатный лиганд, и  $(\text{L}'')$  представляет собой



$(R)$ -1- $[(S)$ -2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди-трет-

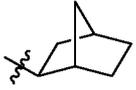
бутилфосфин (номер согласно CAS: 155830-69-6), где  $\text{R}^5$  представляет собой *трет*-бутил.

В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{COD})(155830-69-6)]^+\text{BF}_4^-$ .

**[83]** В некоторых вариантах осуществления, где  $\text{R}^5$  представляет собой норборнил, при этом норборнильные группы соединены с атомом фосфора в любой из следующих конфигураций, показанных в таблице 1 ниже.

**Таблица 1**

Nb <sub>1</sub>		Nb <sub>2</sub>		P(Nb <sub>1</sub> )(Nb <sub>2</sub> )
эндо	R	эндо	R	H. д.
экзо	R	экзо	R	H. д.
эндо	S	эндо	S	H. д.
экзо	S	экзо	S	H. д.
эндо	R	экзо	R	R <sub>p</sub>
эндо	R	эндо	S	R <sub>p</sub>
эндо	R	экзо	S	R <sub>p</sub>
эндо	R	экзо	R	S <sub>p</sub>
эндо	R	эндо	S	S <sub>p</sub>
эндо	R	экзо	S	S <sub>p</sub>
экзо	R	эндо	R	R <sub>p</sub>
экзо	R	эндо	S	R <sub>p</sub>
экзо	R	экзо	S	R <sub>p</sub>
экзо	R	эндо	R	S <sub>p</sub>
экзо	R	эндо	S	S <sub>p</sub>
экзо	R	экзо	S	S <sub>p</sub>
эндо	S	экзо	S	R <sub>p</sub>
эндо	S	эндо	R	R <sub>p</sub>
эндо	S	экзо	R	R <sub>p</sub>
эндо	S	экзо	S	S <sub>p</sub>
эндо	S	эндо	R	S <sub>p</sub>
эндо	S	экзо	R	S <sub>p</sub>
экзо	S	эндо	S	R <sub>p</sub>
экзо	S	эндо	R	R <sub>p</sub>
экзо	S	экзо	R	R <sub>p</sub>
экзо	S	эндо	S	S <sub>p</sub>
экзо	S	эндо	R	S <sub>p</sub>
экзо	S	экзо	R	S <sub>p</sub>

где (1*S*)-экзо-норборнил представляет собой  ; (1*R*)-экзо-норборнил представляет

собой  ; (1*S*)-эндо-норборнил представляет собой  ; и (1*R*)-эндо-



норборнил представляет собой . В некоторых вариантах осуществления хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III или (L') в соответствии с формулой VI, где R<sup>5</sup> представляет собой норборнил, содержит отдельный изомер, выбранный из таблицы 1, или содержит смесь 2, 3, 4 или более изомеров, выбранных из таблицы 1. В колонке P(Nb<sub>1</sub>)(Nb<sub>2</sub>) представлена стереохимическая конфигурация атома фосфора.

**[84]** В некоторых вариантах осуществления стадию осуществления реакции проводят в растворителе. Неограничивающие примеры растворителя включают дихлорметан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, метанол, этанол, трифторэтанол, изопропанол, этилацетат, изопропилацетат и их смеси. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой трифторэтанол.

**[85]** В некоторых вариантах осуществления газообразный водород присутствует на стадии реакции при давлении 20 бар или меньше. В некоторых вариантах осуществления газообразный водород присутствует при давлении 15 бар или меньше. В некоторых вариантах осуществления газообразный водород присутствует при давлении 10 бар или меньше. В некоторых вариантах осуществления газообразный водород присутствует при давлении 5 бар или меньше.

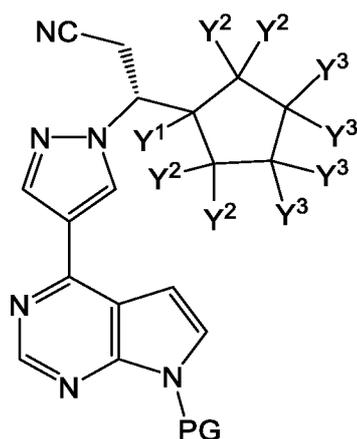
**[86]** После тестирования множества катализаторов, содержащих различные комбинации металлов и хиральных лигандов, известных для применения в асимметричной гидрогенизации акрилонитрилов, все из которых не смогли обеспечить высокий энантиомерный избыток и/или высокую степень превращения в (*R*)-энантиомер соединения формулы I, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что катализаторы гидрогенизации, раскрытые в данном документе, обеспечивают получение высокого энантиомерного избытка и конверсию в (*R*)-энантиомер соединения формулы I. В некоторых вариантах осуществления посредством способа получали соединение формулы I, которое характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления посредством способа получали соединение формулы I, которое характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления посредством способа получали соединение формулы I, которое характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 90%. В

некоторых вариантах осуществления посредством способа получали соединение формулы I, которое характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления посредством способа получали соединение формулы I, которое характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 97%. В некоторых вариантах осуществления посредством способа получали соединение формулы I, которое характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления посредством способа получали соединение формулы I, которое характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 99%.

**[87]** Для асимметричной гидрогенизации, описанной в данном документе, которая обеспечивает получение низкого энантиомерного избытка (*R*)-энантиомера соединения формулы I, авторы настоящего изобретения раскрыли способ обеспечения кристаллизации соединения формулы I для улучшения энантиомерного избытка. После тестирования более двадцати защитных групп (PG) авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что только если PG представляет собой тозил, соединение формулы I может кристаллизоваться с увеличением энантиомерного избытка.

**[88]** Соответственно, определенные аспекты настоящего изобретения направлены на способы увеличения энантиомерного избытка соединения формулы I, содержащие стадии:

получения соединения формулы I:



формула I,

где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, PG представляет собой тозил (Ts), и получения начального энантиомерного избытка (*R*)-энантиомера, составляющего не менее 70%; растворения соединения в водном этаноле и обеспечения кристаллизации соединения с получением конечного энантиомерного избытка (*R*)-энантиомера, составляющего не менее 98%.

**[89]** В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$  и  $Y^3$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 95% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 96% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 97% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 98% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 99% водорода.

**[90]** В некоторых вариантах осуществления водный этанол представляет собой 80%, 90% или 95% этанол по объему (об./об.). В некоторых вариантах осуществления водный этанол представляет собой 95% этанол.

**[91]** В некоторых вариантах осуществления стадия обеспечения кристаллизации включает образование полугидрата соединения формулы I. В некоторых вариантах осуществления стадия обеспечения кристаллизации включает нагревание соединения формулы I, растворенного в водном этаноле, до приблизительно 50°C до образования твердого полугидрата, и затем охлаждение раствора до приблизительно 20°C. Применяемый в данном документе термин “полугидрат” включает 0,3-0,7 моля воды на моль соединения формулы I, 0,4-0,6 моля воды на моль соединения формулы I или приблизительно 0,5 моля воды на моль соединения формулы I.

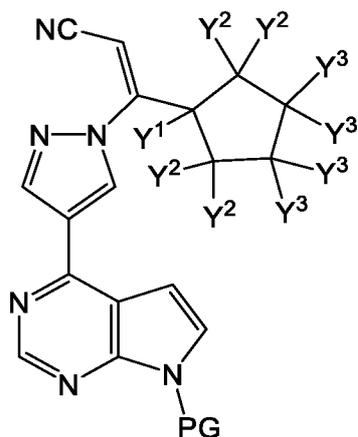
**[92]** В некоторых вариантах осуществления начальный энантиомерный избыток (*R*)-энантиомера соединения формулы I составляет по меньшей мере 70%, и конечный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления начальный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 86%, и конечный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 98,8%. В некоторых вариантах осуществления начальный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 94%, и конечный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления начальный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 96%, и конечный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 99%.

[93] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию удаления тозилльной группы. В некоторых вариантах осуществления тозилльную группу удаляют путем обработки основанием, включая без ограничения карбонат цезия или гидроксид калия. В некоторых вариантах осуществления тозилльную группу удаляют путем обработки гидроксидом калия.

[94] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию образования фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I. В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы I образована путем обработки фосфорной кислотой.

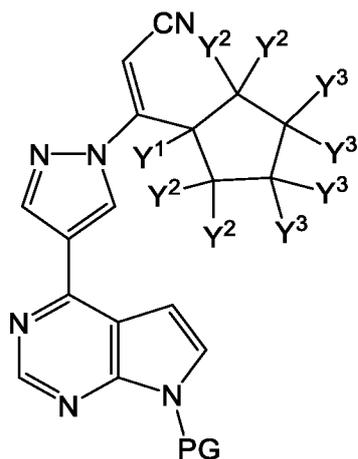
### Промежуточные соединения

[95] Определенные аспекты настоящего изобретения направлены на применимые промежуточные соединения, например, для получения соединения формулы I. В определенных вариантах осуществления промежуточное соединение содержит соединение формулы II,



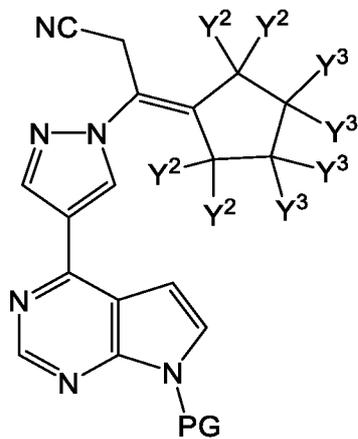
формула II, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *tert*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила.

[96] В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение содержит соединение формулы V,



формула V, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *tert*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила.

[97] В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение содержит соединение формулы VII,



формула VII, где каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, при условии, что по меньшей мере один из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *tert*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC),

бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила.

**[98]** В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, PG представляет собой тозил (Ts). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой пивалоилоксиметил (POM). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой водород.

**[99]** В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$  и  $Y^3$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 95% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 96% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 97% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 98% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 99% водорода.

**[100]** В некоторых вариантах осуществления формулы VII каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^2$  представляет собой дейтерий, и каждый из  $Y^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^2$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^3$  представляет собой дейтерий.

**[101]** В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, если  $Y^1$  представляет собой дейтерий, то уровень включения дейтерия при  $Y^1$  составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, составляет по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления, если  $Y^1$  представляет собой водород, то уровень включения дейтерия при  $Y^1$  составляет приблизительно 1-2%. В некоторых вариантах осуществления, если  $Y^1$  представляет собой водород, то уровень включения дейтерия при  $Y^1$  соответствует естественному содержанию изотопов дейтерия.

[102] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, если  $Y^2$  представляет собой дейтерий, то уровень включения дейтерия при каждом  $Y^2$  составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, составляет по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[103] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, если  $Y^3$  представляет собой дейтерий, то уровень включения дейтерия при каждом  $Y^3$  составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, составляет по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[104] В другом наборе вариантов осуществления формул, описанных в данном документе, любой атом, не обозначенный как дейтерий в любом из вариантов осуществления, приведенных в данном документе, присутствует в своей естественной изотопной распространенности.

[105] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, включение дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[106] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, по меньшей мере один из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой водород.

[107] Синтез соединений формулы II, формулы V или формулы VII может быть легко осуществлен химиками-синтетиками средней квалификации со ссылкой на иллюстративный синтез, раскрытый в данном документе. Соответствующие процедуры, аналогичные тем, которые используются для получения соединений формулы II, формулы V, формулы VII и их промежуточных соединений, раскрыты, например, в патенте США № 8410265.

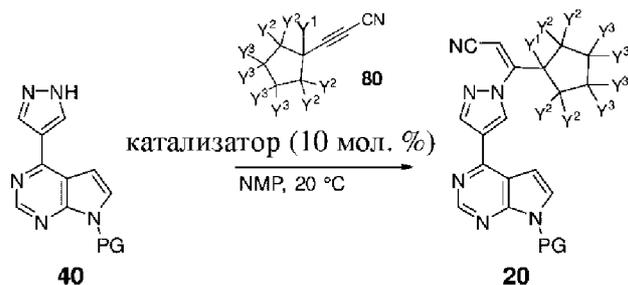
[108] Такие способы могут быть осуществлены с применением соответствующих дейтерированных и необязательно других изотоп-содержащих реагентов и/или промежуточных соединений для синтеза соединений, определенных в данном документе, или для осуществления стандартных протоколов синтеза, известных из уровня техники, для введения атомов изотопа в химическую структуру.

### **Иллюстративный синтез**

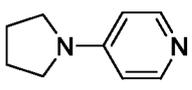
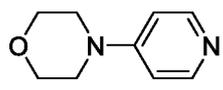
[109] Соединения формулы II, формулы V или формулы VII можно получать способом, аналогичным синтезу, представленному в патенте США № 8410265, с применением соответствующим образом дейтерированных исходных материалов.

[110] Удобный способ синтеза соединений формулы II, формулы V или формулы VII изображен на схемах ниже.

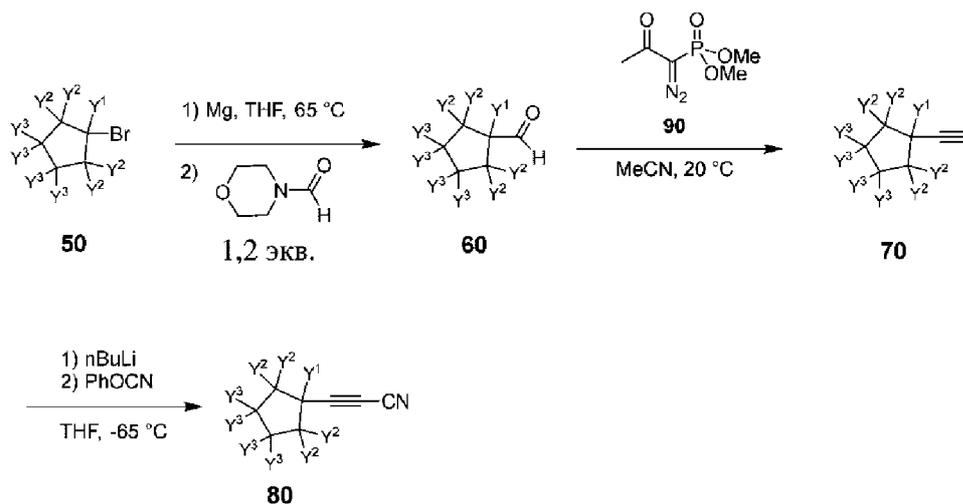
**Схема 1.** Получение соединения формулы II



[111] В схеме 1 раскрыт иллюстративный синтез соединения формулы II. Соединение **40** обрабатывают нуклеофильным катализатором (10 мол. %) и соединением **80** в *N*-метил-2-пирролидоне (NMP) при комнатной температуре с получением соединения **20**. Примеры нуклеофильных катализаторов включают без ограничения галогениды тетрабутиламмония (например,  $n\text{Bu}_4\text{NI}$ ,  $n\text{Bu}_4\text{NBr}$  и т. д.), растворимые йодиды (например, йодид бутилметилимидазолия и т. д.), неорганические йодиды (например, йодид калия и т. д.),

катализаторы азабицикло[2.2.2] (например, ,  и т. д.), 4-аминопиридиновые катализаторы (например, 4-диметиламинопиридин, ,  и т. д.) и фосфиновые катализаторы (например, трибутилфосфин и т. д.). Соединение **40** можно получать способом, аналогичным описанному в патенте США № 9249149 и в патенте США № 8410265, с применением при необходимости соответствующим образом дейтерированных исходных материалов. Соединение **80** можно получать в соответствии со схемой 2 ниже.

**Схема 2.** Получение соединения **80**



[112] Соответствующим образом дейтерированное соединение **50** обрабатывают металлическим магнием в тетрагидрофуране (ТНФ) при повышенной температуре с получением соответствующего реактива Гриньяра, к которому добавляют избыток *N*-формилморфолина. Кислотная обработка обеспечивает получение соединения **60**. Например, соединение **50**, где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий, является коммерчески доступным. В качестве альтернативы, соединение **60**, где каждый из  $Y^1$  и  $Y^3$  представляет собой водород, и каждый  $Y^2$  представляет собой дейтерий, можно получать в соответствии с примером 1 (соединение 35) патента США № 9249149. В качестве альтернативы, соединение **60**, где каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой водород, и каждый  $Y^3$  представляет собой дейтерий, можно получать в соответствии с примером 2 (соединение 43) патента США № 9249149.

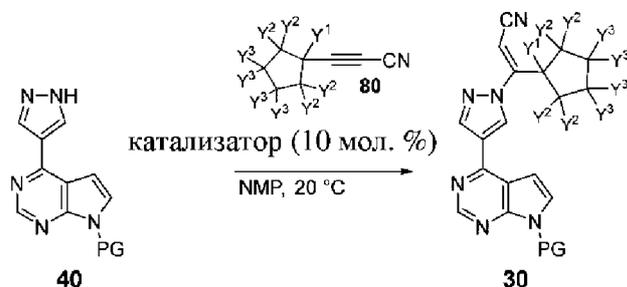
[113] Затем раствор соответствующим образом дейтерированного соединения **60** в MeOH добавляют к диметил(1-диазо-2-оксopропил)фосфонату **90** в ацетонитриле и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Выделение продукта реакции и очистка обеспечивают получение соединения **70**. Диметил(1-диазо-2-оксopропил)фосфонат **90** получают путем добавления диметил-2-оксopропилфосфоната в реакционный сосуд, наполненный карбонатом калия и тозилазидом в ацетонитриле.

[114] Соединение **70** сначала обрабатывают с помощью *n*-бутиллития в ТНФ при пониженной температуре, и затем добавляют фенилцианат в ТНФ в реакционную смесь. Выделение продукта реакции и очистка обеспечивают получение соединения **80**. Фенилцианат получают путем обработки фенола и бромистого циана в гексане и этилового эфира с триэтиламиноm при  $0^\circ\text{C}$ , а затем фильтрации с получением фенилцианата.

[115] Применение соответствующим образом дейтерированных реагентов обеспечивает включение дейтерия в положениях  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  соединения формулы I, формулы II или формулы V или любого подходящего промежуточного соединения в данном документе,

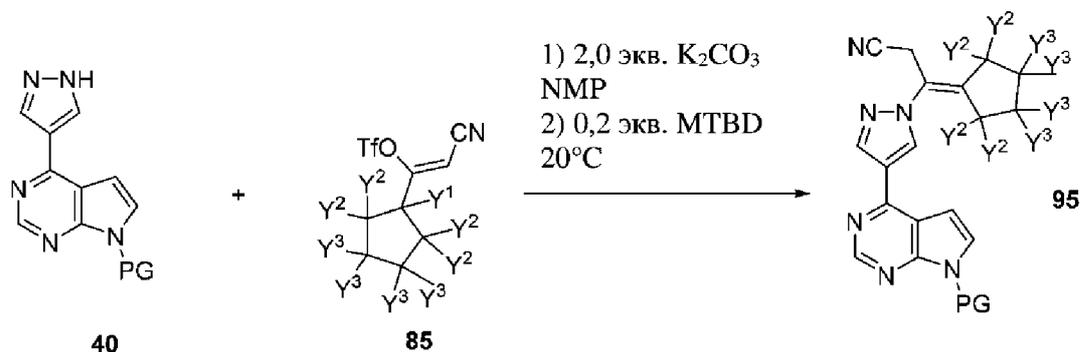
например, включение приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% дейтерия в любом из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и/или  $Y^3$ .

### Схема 3. Получение соединения формулы V



[116] В схеме 3 раскрыт иллюстративный синтез соединения формулы V. Соединение **40** обрабатывают нуклеофильным катализатором (10 мол. %) и соединением **80** в *N*-метил-2-пирролидоне (NMP) при комнатной температуре с получением соединения **30**. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный катализатор представляет собой хинуклидин.

### Схема 4. Получение соединения формулы VII



[117] В схеме 4 раскрыт иллюстративный синтез соединения формулы VII. Соединение **40** обрабатывают основанием, таким как карбонат калия, и трифлатом енола **85** в *N*-метил-2-пирролидоне (NMP) при 20°C с получением соединения **95**. Трифлат енола **85** можно получать в соответствии с процедурами, раскрытыми в международной заявке № PCT/US20/17093.

[118] Конкретные подходы и соединения, показанные выше, не предназначены для ограничения. Химические структуры в схемах в данном документе изображают переменные, которые определены в данном документе соразмерно с определениями химических групп (фрагменты, атомы и т. д.) соответствующего положения в формулах соединений в данном документе, независимо от того, обозначены ли они одним и тем же названием переменной (т. е.  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и т. д.) или нет. Пригодность химической группы в структуре соединения для использования в синтезе другого соединения находится в

пределах знаний специалиста в данной области техники.

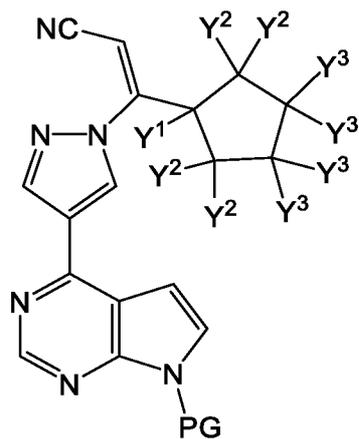
[119] Дополнительные способы синтеза соединений формулы I, II и V и их синтетических предшественников, включая способы, не показанные явно на схемах в данном документе, находятся в пределах квалификации химиков средней квалификации в уровне техники. Преобразования синтетической химии и методологии защитных групп (введение защитной группы и удаление защитной группы), используемые при синтезировании применимых соединений, известны в уровне техники и включают, например, описанные в Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) и Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), и в их последующих изданиях.

[120] Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные настоящим изобретением, являются только такими, которые приводят к образованию стабильных соединений.

### Реакционные смеси

[121] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к реакционным смесям. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит:

(а) соединение формулы II,

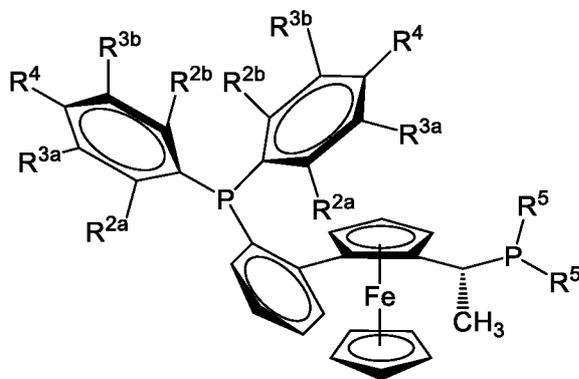


формула II, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий,

каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонил, тозила (Ts), *tert*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-

нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила;

(b) катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III,

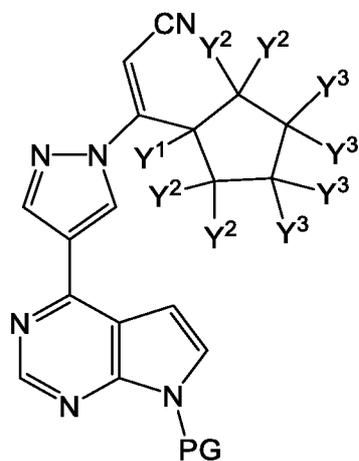


формула III, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой вторичный алкил, третичный алкил или циклоалкил; и

(c) растворитель, выбранный из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола, изопропанола, этилацетата, изопропилацетата и их смесей.

[122] В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит:

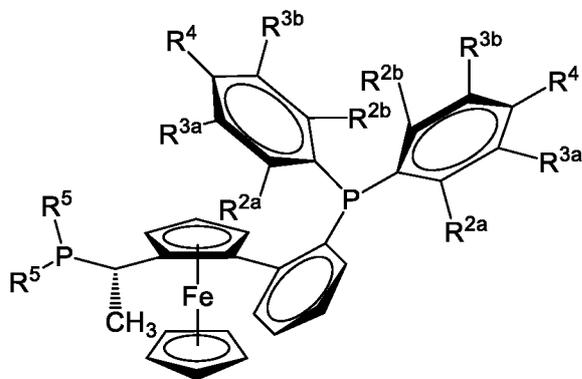
(a) соединение формулы V,



формула V, где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *tert*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-

нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила;

(b) катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L') в соответствии с формулой VI,

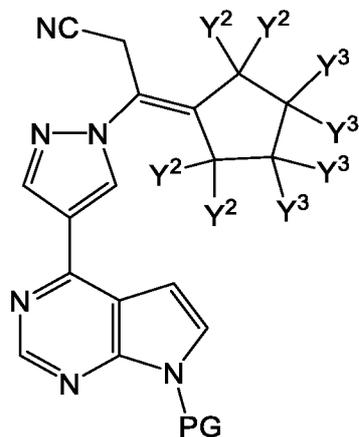


формула VI, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой вторичный алкил, третичный алкил или циклоалкил; и

(c) растворитель, выбранный из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола, изопропанола, этилацетата, изопрпилацетата и их смесей.

[123] В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит:

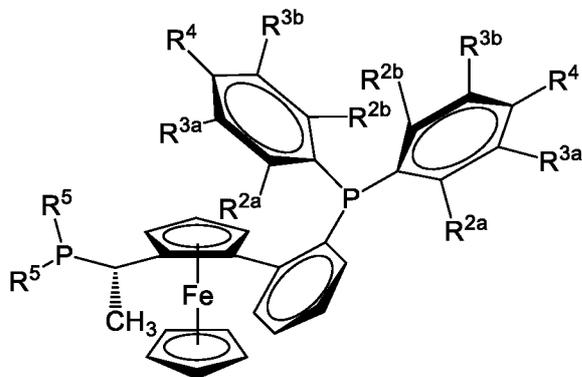
a. соединение формулы VII:



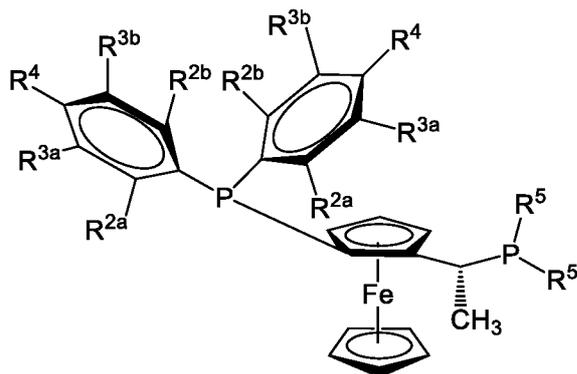
формула VII, где каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *tert*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC),

бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила;

в. катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L') в соответствии с формулой VI или (L'') в соответствии с формулой VIII,



формула VI, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой фенил; или



формула VIII, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой *трет*-бутил; и

с. растворитель, выбранный из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола, изопропанола, этилацетата, изопропилацетата и их смесей.

[124] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой трифторэтанол.

[125] В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, PG представляет собой тозил. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой пивалоилоксиметил (POM). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой

2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой водород.

**[126]** В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^3$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1$  и  $Y^3$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 95% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 96% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 97% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 98% водорода. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой по меньшей мере 99% водорода.

**[127]** В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь предусматривает молярное соотношение  $\geq 80\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 20\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, и катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь предусматривает молярное соотношение  $\geq 90\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 10\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, и катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь предусматривает молярное соотношение  $\geq 95\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 5\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, и катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III, как раскрыто в данном документе.

**[128]** В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь предусматривает молярное соотношение  $\geq 80\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 20\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, и катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L') в соответствии

с формулой VI, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь предусматривает молярное соотношение  $\geq 90\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 10\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд ( $L'$ ) в соответствии с формулой VI, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь предусматривает молярное соотношение  $\geq 95\%$  соединения формулы V, как раскрыто в данном документе, и  $\leq 5\%$  соединения формулы II, как раскрыто в данном документе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд ( $L'$ ) в соответствии с формулой VI, как раскрыто в данном документе.

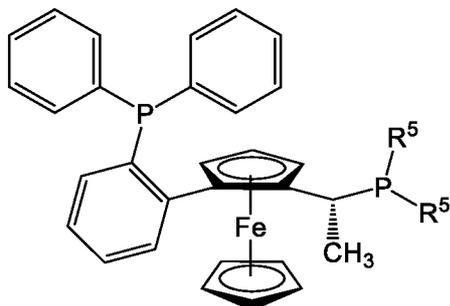
**[129]** В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе,  $R^5$  выбран из норборнила, циклогексила, циклопентила и *трет*-бутила. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой норборнил. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой циклогексил.

**[130]** В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой метил или каждый из них представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой водород,  $R^4$  представляет собой метокси, и каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой водород, и  $R^4$  представляет собой метокси, трифторметил или метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, один из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой водород, и другой из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  выбран из норборнила, циклогексила, циклопентила и *трет*-бутила. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой норборнил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой циклогексил.

**[131]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[Rh(L_1)(L)]^+NC^-$  или  $[Rh(L_1)(L')]^+NC^-$ , где  $L_1$  представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатный лиганд, где монодентатный лиганд выбран из алкенового лиганда и лиганда-растворителя, где бидентатный лиганд представляет собой диен, где  $L$

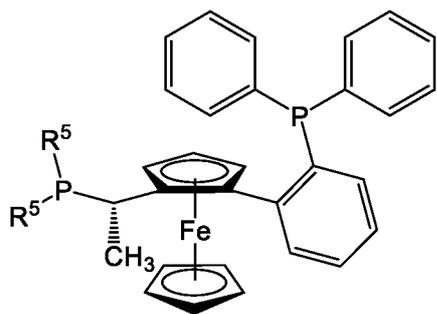
представляет собой хиральный фосфиновый лиганд формулы III, где L' представляет собой хиральный фосфиновый лиганд формулы VI, и где NC<sup>-</sup> представляет собой некоординирующий противоион, выбранный из тетрафторбората, трифлата, гексафторфосфата, гексафторантимоната и перхлората. В некоторых вариантах осуществления алкеновый лиганд выбран из 1,5-циклооктадиена (COD), циклооктена, 1,5-гексадиена и норборнадиена. В некоторых вариантах осуществления алкеновый лиганд может содержать одну, две, три, четыре или больше двойных связей. В некоторых вариантах осуществления растворитель-лиганд выбран из ацетонитрила, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола и изопропанола. В некоторых вариантах осуществления диеновый лиганд выбран из 1,5-циклооктадиена (COD), 1,5-гексадиена и норборнадиена. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(COD)(L)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(COD)(L')]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

**[132]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(L<sub>1</sub>)(L)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, где (L<sub>1</sub>) представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и (L) представляет собой



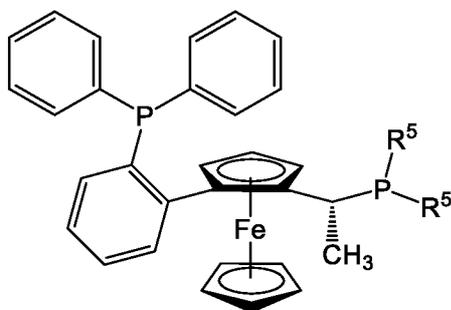
(1*S*)-1-[(1*R*)-1-(дициклогексилфосфино)этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 565184-29-4), где R<sup>5</sup> представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(COD)(565184-29-4)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

**[133]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит [Rh(L<sub>1</sub>)(L')]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, где (L<sub>1</sub>) представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и (L') представляет собой



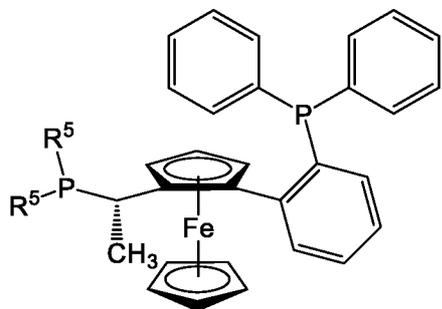
(1*R*)-1-[(1*S*)-1-(дициклогексилфосфино)этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 849925-19-5), где  $R^5$  представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{COD})(849925-19-5)]^+\text{BF}_4^-$ .

**[134]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L})]^+\text{BF}_4^-$ , где ( $\text{L}_1$ ) представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и ( $\text{L}$ ) представляет собой



(1*S*)-1-[(1*R*)-1-[бис(бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фосфино]этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 849925-29-7), где  $R^5$  представляет собой норборнил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{COD})(849925-29-7)]^+\text{BF}_4^-$ .

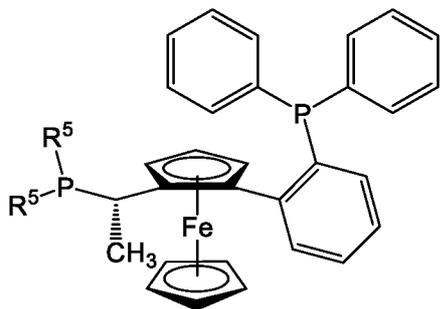
**[135]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L}')]^+\text{BF}_4^-$ , где ( $\text{L}_1$ ) представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и ( $\text{L}'$ ) представляет собой



(1*R*)-1-[(1*S*)-1-[бис(бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фосфино]этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 849925-45-7), где  $R^5$  представляет собой норборнил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{COD})(849925-45-7)]^+\text{BF}_4^-$ .

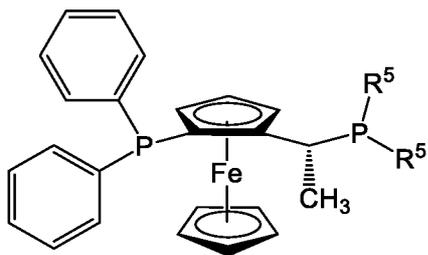
**[136]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит

$[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L}')^+]\text{BF}_4^-$ , где  $(\text{L}_1)$  представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, и  $(\text{L}')$  представляет собой



(*S*)-1-[(*S*)-1-(дифенилфосфино)этил]-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]ферроцен (номер согласно CAS: 1854067-25-6), где  $\text{R}^5$  представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{COD})(1854067-25-6)]^+\text{BF}_4^-$ .

**[137]** В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L}'')^+]\text{BF}_4^-$ , где  $(\text{L}_1)$  представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатный лиганд, и  $(\text{L}'')$  представляет собой

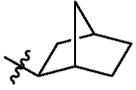


(*R*)-1-[(*S*)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин (номер согласно CAS: 155830-69-6), где  $\text{R}^5$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{COD})(155830-69-6)]^+\text{BF}_4^-$ .

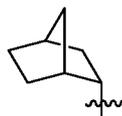
**[138]** В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в данном документе, где  $\text{R}^5$  представляет собой норборнил, норборнильные группы соединены с атомом фосфора в любой из следующих конфигураций, показанных в таблице 1 ниже.

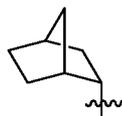
**Таблица 1**

Nb <sub>1</sub>		Nb <sub>2</sub>		P(Nb <sub>1</sub> )(Nb <sub>2</sub> )
эндо	R	эндо	R	H. д.
экзо	R	экзо	R	H. д.
эндо	S	эндо	S	H. д.
экзо	S	экзо	S	H. д.
эндо	R	экзо	R	R <sub>p</sub>
эндо	R	эндо	S	R <sub>p</sub>
эндо	R	экзо	S	R <sub>p</sub>
эндо	R	экзо	R	S <sub>p</sub>
эндо	R	эндо	S	S <sub>p</sub>
эндо	R	экзо	S	S <sub>p</sub>
экзо	R	эндо	R	R <sub>p</sub>
экзо	R	эндо	S	R <sub>p</sub>
экзо	R	экзо	S	R <sub>p</sub>
экзо	R	эндо	R	S <sub>p</sub>
экзо	R	эндо	S	S <sub>p</sub>
экзо	R	экзо	S	S <sub>p</sub>
эндо	S	экзо	S	R <sub>p</sub>
эндо	S	эндо	R	R <sub>p</sub>
эндо	S	экзо	R	R <sub>p</sub>
эндо	S	экзо	S	S <sub>p</sub>
эндо	S	эндо	R	S <sub>p</sub>
эндо	S	экзо	R	S <sub>p</sub>
экзо	S	эндо	S	R <sub>p</sub>
экзо	S	эндо	R	R <sub>p</sub>
экзо	S	экзо	R	R <sub>p</sub>
экзо	S	эндо	S	S <sub>p</sub>
экзо	S	эндо	R	S <sub>p</sub>
экзо	S	экзо	R	S <sub>p</sub>

где (1*S*)-экзо-норборнил представляет собой  ; (1*R*)-экзо-норборнил представляет

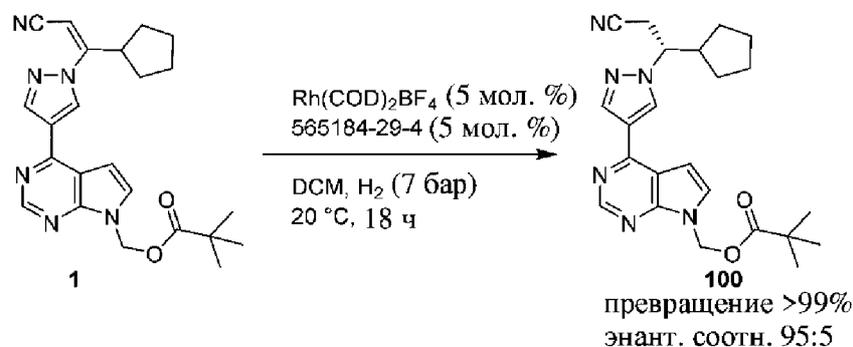
собой  ; (1*S*)-эндо-норборнил представляет собой  ; и (1*R*)-эндо-



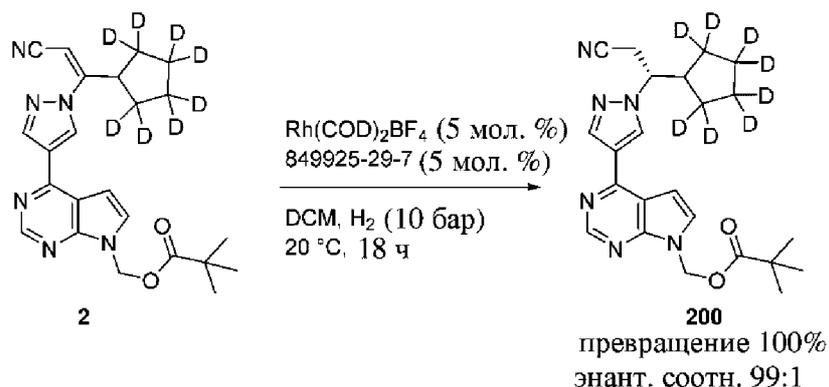
норборнил представляет собой . В некоторых вариантах осуществления хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III или (L') в соответствии с формулой VI, где R<sup>5</sup> представляет собой норборнил, содержит отдельный изомер, выбранный из таблицы 1, или содержит смесь 2, 3, 4 или более изомеров, выбранных из таблицы 1.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1. Асимметричная гидрогенизация соединения 1



[139] В стальной автоклав (200 мл) загружали соединение **1** (400 мг, синтезированное согласно процедурам, раскрытым в патенте США 8410265), номер согласно CAS: 565184-29-4 (32 мг, 0,05 экв., Aldrich), Rh(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (19 мг, 0,05 экв., Strem) и дихлорметан (DCM) (12,5 мл, 32 об.). Автоклав продували газообразным водородом, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода при 100 фунтов/квадратный дюйм в течение ночи в течение 18 часов с превращением, которое составляло >99% по данным LC/MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, от 1:10 до 1:1 градиента этилацетат:гептан) с получением 373 мг (выход 93%) соединения **100** в виде грязно-белого твердого вещества. Анализ на основе хиральной HPLC (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 мм, 5 мкм, смесь гексаны:изопропанол с соотношением 70:30 с 0,1% диэтиламино, скорость потока 1,0 мл/мин) показал энантиомерное соотношение 95:5 или энантиомерный избыток 90% в пользу (*R*)-энантиомера (4,7% для первого пика за 12,3 минуты, (*S*)-энантиомер; 95,2% для второго пика за 16,6 минуты, (*R*)-энантиомер). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,83 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,54 (td, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,45 (секстет, 1H), 1,16-1,85 (m, 8H), 1,08 (s, 9H).

**Пример 2.** Асимметричная гидрогенизация соединения **2**

**[140]** В реакционный сосуд загружали соединение **2** (1 экв.), номер согласно CAS: 849925-29-7 (0,05 экв., Sigma-Aldrich),  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$  (0,05 экв., Strem) и дихлорметан (0,2 М раствор). Реакционный сосуд продували газообразным водородом, затем довели давление газообразного водорода до 10 бар и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в течение 18 часов. Реакционный сосуд затем вентилировали и реакцию гасили раствором смеси DMSO:MeCN (соотношение 1:3), содержащим 10 мол. % бифенила в качестве внутреннего стандарта. Анализ UPLC-MS (Acquity HSS 1,8 мкм C18, 50 мм x 2,1 мм, скорость потока 1,0 мл/мин, смесь MeCN:H<sub>2</sub>O:0,1% формиат аммония, градиент от 5% до 99% MeCN) показал превращение на 100% в соединение **200**, характеризующееся основной наблюдаемой массой 427. Анализ на основе хиральной HPLC показал энантиомерное соотношение 99:1, или энантиомерный избыток 98% в пользу (*R*)-энантиомера.

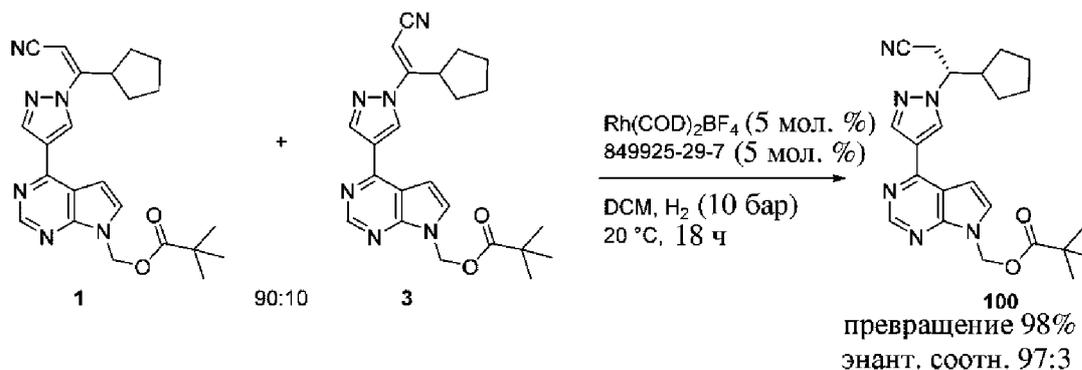
**[141]** При таких же условиях реакции соединение **1** гидрогенизировали с применением номер согласно CAS: 849925-29-7 и  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$  в качестве катализатора. UPLC-MS анализ показал превращение на 100% в соединение **100**, характеризующееся основной наблюдаемой массой 419. Анализ на основе хиральной HPLC показал энантиомерный избыток 98% (*R*)-энантиомера.

**[142]** При таких же условиях реакции соединение **2** гидрогенизировали с применением номер согласно CAS: 565184-29-4 и  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$  в качестве катализатора. UPLC-MS анализ показал превращение на 100% в соединение **200**, характеризующееся основной наблюдаемой массой 427. Анализ на основе хиральной HPLC показал энантиомерный избыток 90% (*R*)-энантиомера.

**[143]** При таких же условиях реакции соединение **2** гидрогенизировали с применением номер согласно CAS: 849925-29-7 и  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$  в качестве катализатора и трифторэтанола в качестве растворителя вместо DCM. UPLC-MS анализ показал

превращение на 97% в соединение **200**, характеризующееся основной наблюдаемой массой 427. Анализ на основе хиральной HPLC показал энантиомерный избыток 100% (*R*)-энантиомера.

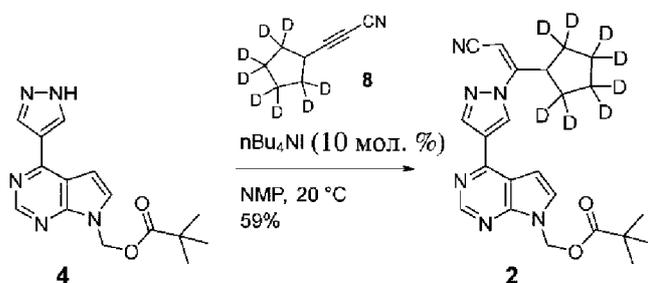
### Пример 3. Асимметричная гидрогенизации смеси соединений **1** и **3**



[144] В реакционный сосуд загружали смесь соединения **1** с соединением **3** с молярным соотношением 90:10 (1 экв. в общем), номер согласно CAS: 849925-29-7 (0,05 экв., Aldrich),  $\text{Rh(COD)}_2\text{BF}_4$  (0,05 экв., Strem) и дихлорметан (0,2 М раствор). Реакционный сосуд продували газообразным водородом, затем доводили давление газообразного водорода до 10 бар и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в течение 18 часов. Реакционный сосуд затем вентилировали и реакцию гасили раствором смеси DMSO:MeCN (соотношение 1:3), содержащим 10 мол. % бифенила в качестве внутреннего стандарта. UPLC-MS анализ показал превращение на 98% в соединение **100**, характеризующееся основной наблюдаемой массой 419. Анализ на основе хиральной HPLC показал энантиомерное соотношение 97:3, или энантиомерный избыток 94% (*R*)-энантиомера.

### Пример 4. Синтез соединения **2**

#### Схема 4. Получение соединения формулы II



[145] На схеме 4 раскрыто иллюстративное получение соединения формулы II, где Y<sup>1</sup> представляет собой водород, каждый Y<sup>2</sup> и каждый Y<sup>3</sup> представляет собой дейтерий, и PG представляет собой пивалоилоксиметил (POM). В реакционный сосуд загружали



(MTBE) и органические слои объединяли с получением неочищенного соединения **6** с выходом 65% по данным GC и анализа  $^1\text{H}$ -ЯМР.

[148] Соединение **6** (135,4 моль, 1 экв.) в THF/MTBE при  $0^\circ\text{C}$  обрабатывали пирролидином (31,9 кг, 3,30 экв., Molekula) и затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи с получением енамина, полученного из пирролидина. Водный раствор HCl (7,5% вес/вес) добавляли для восстановления альдегида, и затем слои разделяли, и водный слой экстрагировали дважды с помощью MTBE. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, и высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , и фильтровали с получением неочищенного соединения **6a** с выходом 71% по данным GC и анализа  $^1\text{H}$ -ЯМР. В некоторых вариантах осуществления уровень включения дейтерия в положении, эквивалентном  $\text{Y}^1$ , составляет приблизительно 1-2%. В некоторых вариантах осуществления уровень включения дейтерия в положении, эквивалентном  $\text{Y}^1$ , соответствует естественному содержанию изотопов дейтерия.

[149] Соединение **6a** (19,2 г, 8% вес/вес в MTBE/THF), разведенное в MeOH (43 мл, 29 об.), добавляли в диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат **90** (1,2 экв.) в ацетонитриле (214 мл, 76 об. относительно фосфоната) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней. Реакционную смесь разбавляли водой, водную фазу экстрагировали гептаном и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и очищали путем фракционной перегонки с получением соединения **7** (0,49 г, выход 34%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  2,64 (s, 1H), 2,10 (s, 1H).

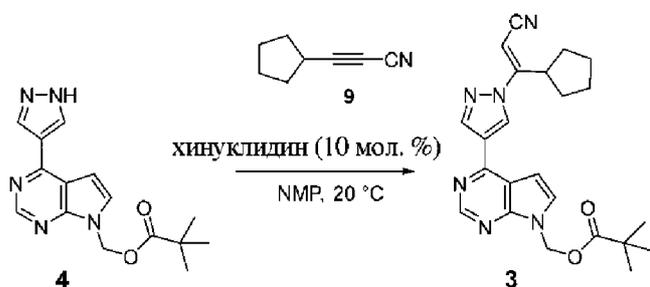
[150] Диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат **90** получали путем добавления диметил-2-оксопропилфосфоната (2,85 г, 1,2 экв., Aldrich) в реакционный сосуд, загруженный карбонатом калия (5,9 г, 2,5 экв., Aldrich) в ацетонитриле (214 мл, 75 об. относительно фосфоната) и тозилазидом (24,9 г, 14% в толуоле 1,0 экв. относительно фосфоната) и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре, после чего реакция завершалась согласно анализу LC/MS. Затем применяли фосфонат **90** в растворе в исходном виде.

[151] Соединение **7** (0,49 г, 4,75 ммоль, 42 мл раствора) разбавляли с помощью THF (8 мл), охлаждали до  $-40^\circ\text{C}$  и обрабатывали с помощью nBuLi (2,5 мл, 2,5 М в гексанах, 1,4 экв., Aldrich). Реакционную смесь дополнительно охлаждали до  $-65^\circ\text{C}$ , и затем добавляли фенилцианат (1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, нагревали до  $0^\circ\text{C}$ , гасили раствором NaOH, и органический слой разделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного соединения **8** (0,44 г, выход 56%). MS

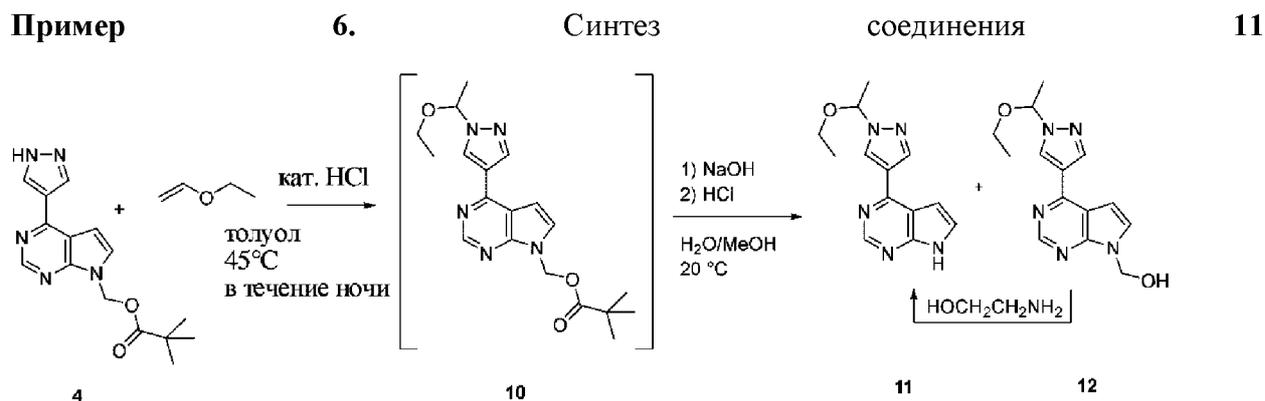
(масса/заряд): 125 [M-D]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 2,64 (s, 1H).

Фенилцианат получали путем добавления триэтиламина (0,9 мл, 1,4 экв.) в раствор (0°C) фенола (0,59 г, 1,33 экв.) и цианогенбромида (33,15 г, 1,4 экв.) в смеси *n*-гексана (3,0 мл, 5 об.) и этилового эфира (1,5 мл, 2,5 об.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 45 минут, снова охлаждали до 0°C и затем обрабатывали раствором фенола (0,04 г, 0,1 экв.) в триэтилаmine (1,0 мл, 1,6 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 90 минут, и затем фильтровали с получением раствора фенилцианата, который применяли в исходном виде.

### Пример 5. Синтез соединения 3



[152] В примере 5 раскрыто иллюстративное получение соединения формулы V, где каждый из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> представляет собой водород, и PG представляет собой пивалоилоксиметил (POM). В реакционный сосуд загружали соединение 4 (500 мг, 1 экв., полученное в соответствии со способами, раскрытыми в патенте США 9249149 или патенте США 8410265), хинуклидин (20 мг, 10 мол. %, Alfa Aesar) и *N*-метил-2-пирролидон (NMP) (5 об., 5 мл). Затем добавляли соединение 9 (1,25 экв., 320 мг, полученное в соответствии со способами, раскрытыми в патенте США 8410265) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли водным раствором 5% NaCl, экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Продукт очищали посредством препаративной HPLC (Agilent Prep-C18 Scalar, 21,2 × 50 мм, 10 мкм, от 50:50 до 5:95 градиента, который представляет собой 0,1% муравьиную кислоту в смеси вода MeCN, пик при 6,96 мин), фракции, содержащие соединение 3, объединяли и концентрировали. Остаток разделяли между этилацетатом и водой, органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением масла. Масло растворяли в дихлорметане и затем повторно концентрировали с получением 36 мг (выход 5%) соединения 3 в виде белого твердого вещества.



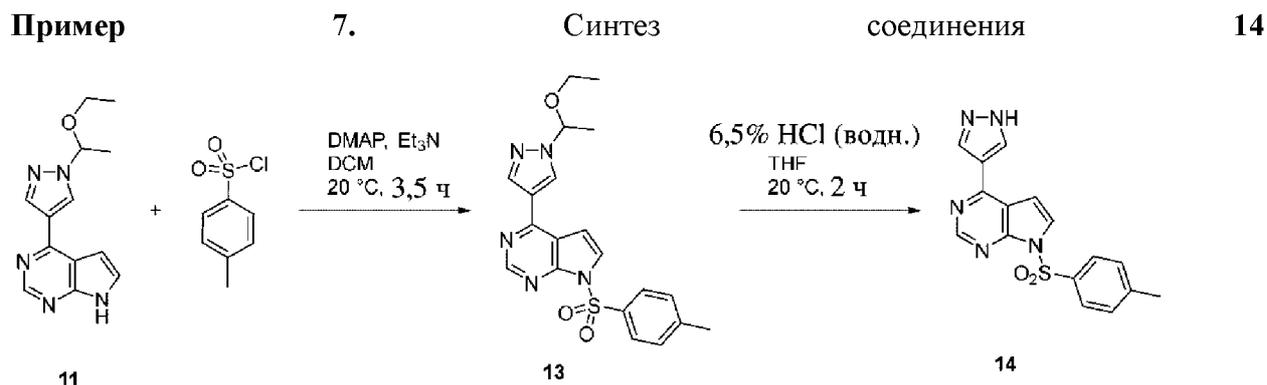
**[153]** Соединение **4** (250 г, 835,2 ммоль, 1,0 экв., полученное в соответствии со способами, описанными в патенте США 9249149 или патенте США 8410265) растворяли в толуоле (1500 мл, 6 об.) и обрабатывали этилвиниловым эфиром (184 мл, 1921 ммоль, 2,3 экв.) и раствором HCl в циклопентилметилом эфире (10 мл, 29,23 ммоль, 0,04 экв., 3 М раствор). Полученную суспензию перемешивали при внутренней температуре 55°C в течение двух ночей.

**[154]** Анализ LC/MS показал полное превращение в соединение **10**. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили с помощью добавления раствора бикарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>) (4% вес/вес, 250 мл, 1 об., 125,3 ммоль, 0,15 экв.). Органическую фазу разделяли, промывали водой и затем дистиллировали с одновременным добавлением метанола для удаления толуола. Анализ LC/MS показал практически полное выделение толуола (соотношение соединение **10**/толуол составляет 98:2 при 254 нм).

**[155]** Для удаления защитной группы POM из соединения **10** добавляли NaOH (2,0 н. раствор, 84 мл, 167 ммоль, 0,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 60 мин при температуре окружающей среды. Анализ LC/MS показал превращение на 99%. Реакцию гасили путем добавления раствора этаноламина (100 мл, 1670,4 ммоль, 2,0 экв.) в HCl (1,0 н. до добавления этаноламина, 250 мл, 250 ммоль, 0,3 экв.). Через 10 мин перемешивания анализ LC/MS показал полное превращение в соединение **11**.

**[156]** Реакционную смесь экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром (MTBE), промывали солевым раствором и органический слой концентрировали под вакуумом до ~1 л. Партию перекристаллизовывали, фильтровали и высушивали с получением 108 г (выход 50%) соединения **11**.

**[157]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s, 1H), 8,77 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,34 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,67 (q, J = 6,0 Гц, 1H), 3,49 (dq, J = 9,6, 7,0 Гц, 1H), 3,26 (dq, J = 9,6, 7,0 Гц, 1H), 1,69 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,06 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

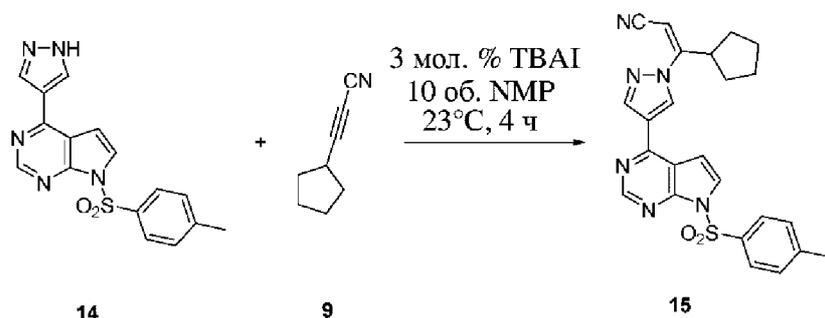


**[158]** Соединение **11** (25,0 г, 97,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (DCM, 160 мл, 6,4 объема). Последовательно добавляли диметиламинопиридин (DMAP, 1,20 г, 9,82 ммоль, 0,10 экв.), триэтиламин (Et<sub>3</sub>N, 18,0 мл, 129 ммоль, 1,33 экв.) и затем толуолсульфонилхлорид (TsCl, 20,4 г, 107 ммоль, 1,10 экв.) в DCM (85 мл, 3,4 объема). После перемешивания реакционной смеси при 20°C в течение 3,5 ч определяли, что превращение соединения **13** составляло 94%. Реакцию гасили деионизированной водой, и органический слой обрабатывали путем промывания насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой разделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 37,9 г (выход 94,6%) соединения **13** в виде пены, которое применяли непосредственно в следующей реакции.

**[159]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,84 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,06 – 7,99 (перекрытие, 3H), 7,45 (dd, J = 8,7, 0,8 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 5,65 (q, J = 6,0 Гц, 1H), 3,47 (dq, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 3,23 (dq, J = 9,6, 7,0 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,04 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

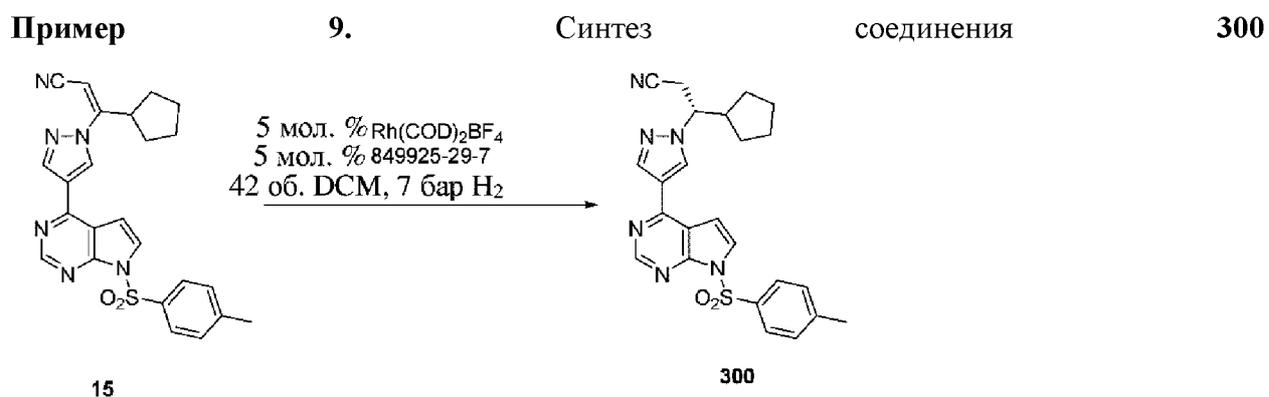
**[160]** Соединение **13** растворяли в THF (200 мл, 5,3 объема) и затем добавляли HCl, разбавленный до 6,5% (28 мл 37% HCl, 131 мл H<sub>2</sub>O). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, после чего выпадало твердое вещество, предположительно представляющее собой HCl-соль соединения **14**. С помощью LC/MS подтверждали завершение реакции. Затем реакцию гасили с помощью добавления водного насыщенного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350 мл, доведенный до ~pH 8). Полученную взвесь фильтровали с удалением твердых веществ, твердые вещества промывали водой, растирали в течение ночи в DCM, фильтровали и высушивали с получением 25,5 г (81,6%) соединения **14** в виде грязно-белого твердого вещества.

**[161]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,48 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,00 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H).

**Пример 8. Синтез соединения 15**

**[162]** Соединение **14** (500 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.) и йодид тетрабутиламмония (TBAI, 17 мг, 0,046 ммоль, 0,0312 экв.) растворяли в NMP (4,0 мл, 8 объема). Соединение **9** (221 мг, 1,63 ммоль, 1,11 экв., 88 вес. % раствор в гексане) разбавляли в NMP (1,0 мл, 2 объема) и затем добавляли в раствор соединения **14**. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 4 часов, после чего достигалось превращение на >96%. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали водой и соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением пены, которую растирали с EtOAc. Полученные твердые вещества объединяли с получением 331 мг (выход 49%) соединения **15** в виде белого твердого вещества.

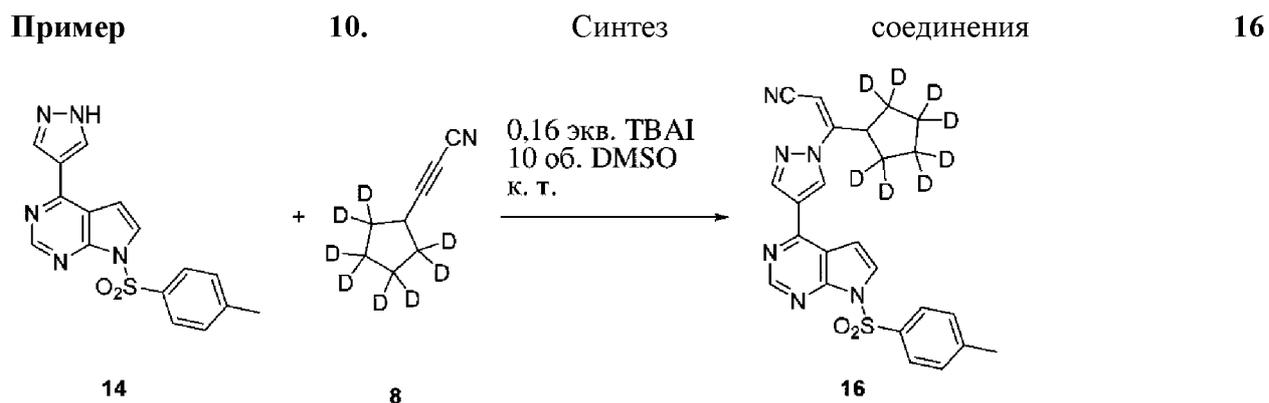
**[163]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 3,54 (p, J = 8,0 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97 – 1,87 (перекрывтие, 2H), 1,76 – 1,57 (перекрывтие, 4H), 1,56 – 1,46 (перекрывтие, 2H).



**[164]** В реакционный сосуд для гидрогенизации загружали соединение **15** (350 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.), катализатор Rh(I) (14 мг, 0,035 ммоль, 0,05 экв.), лиганд номер согласно CAS: 849925-29-7 (24 мг, 0,035 ммоль, 0,05 экв.) и DCM (19,478 мл, 42 объема). Давление в реакционном сосуде доводили до 7 бар (100 фунтов/квадратный дюйм) в атмосфере газообразного H<sub>2</sub> и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 20°C,

после чего с помощью LC/MS показали превращение на ~95%. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (элюирование смесью EtOAc/гептан) с получением 284 мг (выход 88%) соединения **300**. Анализ на основе хиральной HPLC ((S,S) Whelk-o1 150 x 2,1 мм, 3,5 мкм, от 85:15 гексана до 1:1 смеси этанол/метанол с 0,1% диэтиламинам, скорость потока 0,75 мл/мин) показал энантиомерное соотношение 98:2 или энантиомерный избыток 96% в пользу (R)-энантиомера (98,3% для первого пика при 7,36 мин, (R)-энантиомер, и 1,7% для второго пика при 8,02 мин, (S)-энантиомер).

[165]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,86 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,51 (td, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 17,2, 9,4 Гц, 1H), 3,18 (dd, J = 17,2, 4,4 Гц, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,67 – 1,38 (перекрытие, 4H), 1,37 – 1,21 (перекрытие, 2H), 1,17 (m, 1H).

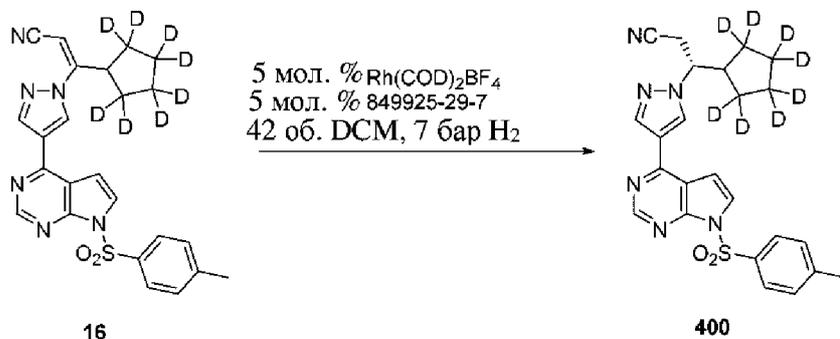


[166] Соединение **16** получали в соответствии со способами, описанными выше для соединения **15**, начиная с соединения **14** (600 мг, 1,77 ммоль, 1,0 экв.) и соединения **8** (499 мг, 1,94 ммоль, 1,10 экв., 50 вес. % раствор в смеси гексан/толуол).

[167] Реакционную смесь перемешивали в течение ночи (превращение на >99%), экстрагировали с помощью EtOAc, промывали солевым раствором и водой, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением масла, которое растирали с EtOAc. Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 366 мг (выход 44%) соединения **16**. Исходный раствор концентрировали и очищали посредством автоматической хроматографии ISCO CombiFlash. Фракции, содержащие соединение **16**, концентрировали и растирали с EtOAc. Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 135 мг соединения **16**. Партии продукта объединяли с получением общего выхода 501 мг (60,7%) в виде белого твердого вещества.

[168]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,46 (d,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,43 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 5,85 (d,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

**Пример 11.** Синтез соединения **400**



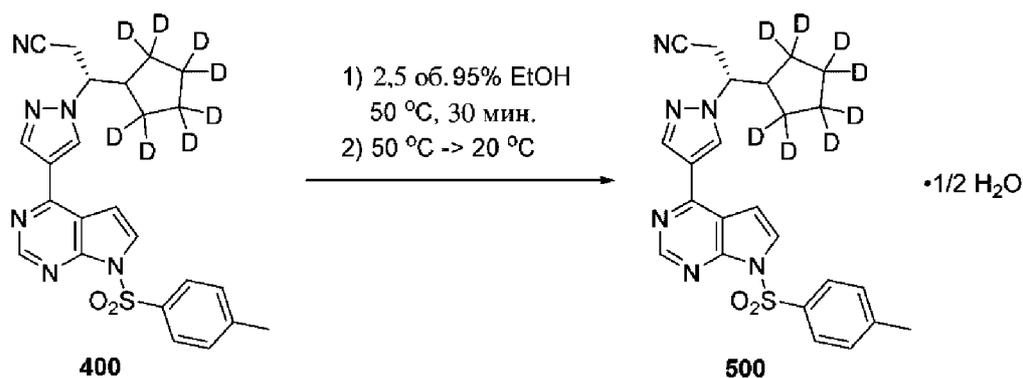
[169] Соединение **400** получали в соответствии со способами, описанными выше для соединения **300**.

[170] После перемешивания в течение ночи анализ LC/MS показал полное превращение, и AUC продукта составляла 97,8%. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (элюирование смесью EtOAc/гептан) с получением 318 мг (95%) соединения **400**.

[171] Анализ на основе хиральной HPLC показал энантиомерное соотношение 99:1 или энантиомерный избыток 98% в пользу (R)-энантиомера (98,7% для первого пика при 7,50 мин, (R)-энантиомер, и 1,3% для второго пика при 8,16 мин, (S)-энантиомер).

[172]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,86 (d,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,45 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,36 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 4,51 (td,  $J = 9,6, 4,4$  Гц, 1H), 3,25 (dd,  $J = 17,2, 9,5$  Гц, 1H), 3,17 (dd,  $J = 17,2, 4,4$  Гц, 1H), 2,38 – 2,35 (перекрывание, 4H).

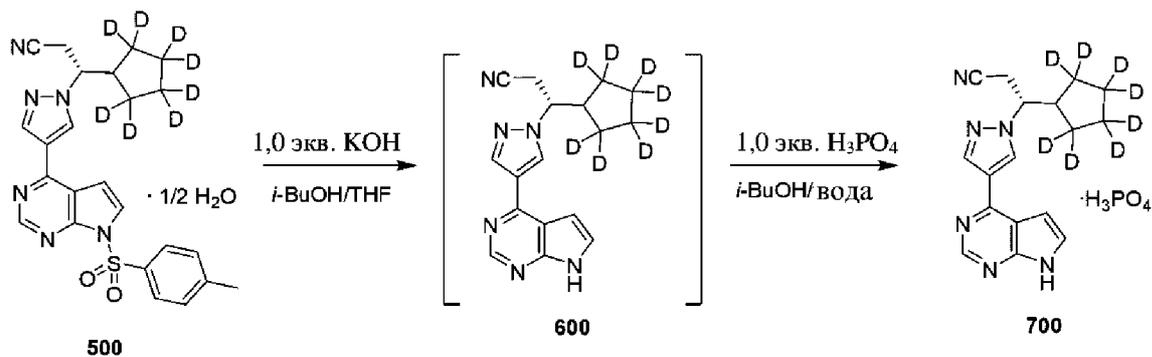
**Пример 12.** Увеличение энантиомерного избытка соединения **400**



[173] Соединение **400** растворяли в 2,5 об. 95% EtOH (5% воды) и нагревали до 50°C. Через 37 минут при 50°C получали твердое вещество. После охлаждения до 20°C и перемешивания в течение ночи твердое вещество фильтровали под вакуумом и колбу промывали трижды с помощью 1 об. 200-градусного EtOH. И твердый осадок, и исходный раствор анализировали в отношении хиральной чистоты. Твердое вещество, полугидрат соединения **500**, как показано с помощью измерений содержания воды KF и TGA, улучшилось до соотношения энантиомеров 99,5:0,5 или энантиомерного избытка 99% в пользу (R)-энантиомера (99,5% для первого пика при 7,46 мин, (R)-энантиомер, и 0,5% для второго пика при 8,05 мин, (S)-энантиомер) с выходом 87,8%. Соотношение энантиомеров в исходном растворе последовательно снижали до 78:22 или энантиомерного избытка 56% в пользу (R)-энантиомера (78,3% для первого пика при 7,39 мин, (R)-энантиомер, и 21,7% для второго пика при 8,04 мин, (S)-энантиомер).

[174]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,85 (d,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,45 (d,  $J = 7,7$  Гц, 2 Гц), 7,35 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 4,51 (td,  $J = 9,6, 4,4$  Гц, 1H), 3,25 (dd,  $J = 17,1, 9,4$  Гц, 1H), 3,17 (dd,  $J = 17,1, 4,4$  Гц, 1H), 2,38 – 2,35 (перекрывание, 4H).

### Пример 13. Синтез соединения **700**

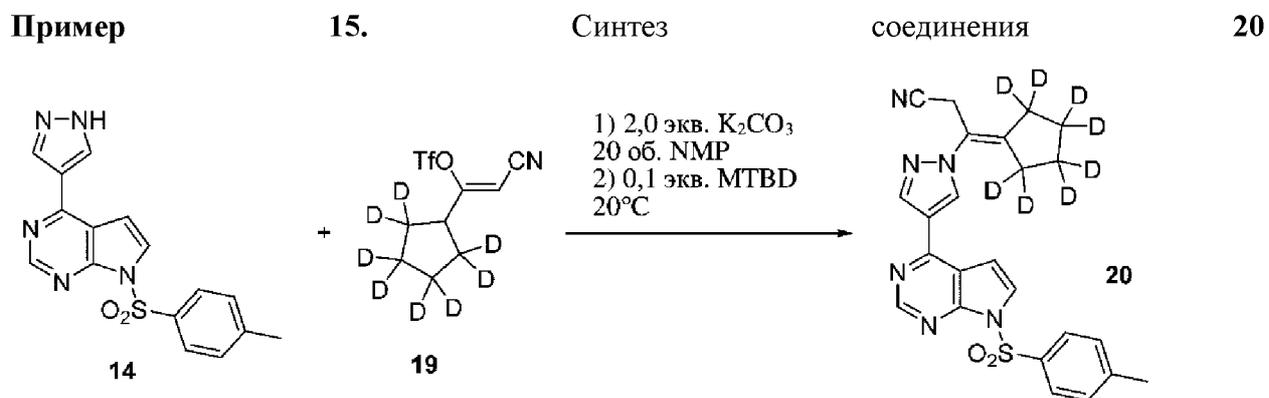


[175] Раствор соединения **500** (5,00 г, 10,5 ммоль, 1,00 экв.) в безводном THF (20,0 мл, 4,00 об.) добавляли в раствор KOH (0,590 г, 10,5 ммоль, 1,00 экв.) в *i*-BuOH (14,2 мл, 2,84 об.) при  $\leq 5^\circ\text{C}$ . После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов анализ LC-MS показал превращение на 99,5% в соединение **600** (СТР-543). В реакционную смесь добавляли воду. Органический слой отделяли от водного слоя и затем промывали смесью воды и солевого раствора. Органический слой частично концентрировали при пониженном давлении при 70°C с получением светло-зеленого мутного раствора (12,8 г, 2,56 по весу), который фильтровали, и затем общий вес регулировали до 25,0 г (5,00 по



воронке осадок на фильтре дважды промывали с помощью 3 об. гептана. Промытый осадок на фильтре оставляли сушиться на фильтре под вакуумом. Анализ HPLC все еще влажного осадка на фильтре показал чистоту ~90% необходимого продукта. Для удаления примесей осадок на фильтре переносили в 500 мл колбу Эрленмейера и растирали с 5 об. (125 мл) EtOAc в течение 2 часов. Взвесь с EtOAc фильтровали, промывали с помощью 1 об. (25 мл) EtOAc и высушивали под вакуумом. Продукт в виде соединения **18** получали в виде твердого вещества (22,7 г, выход 64%).

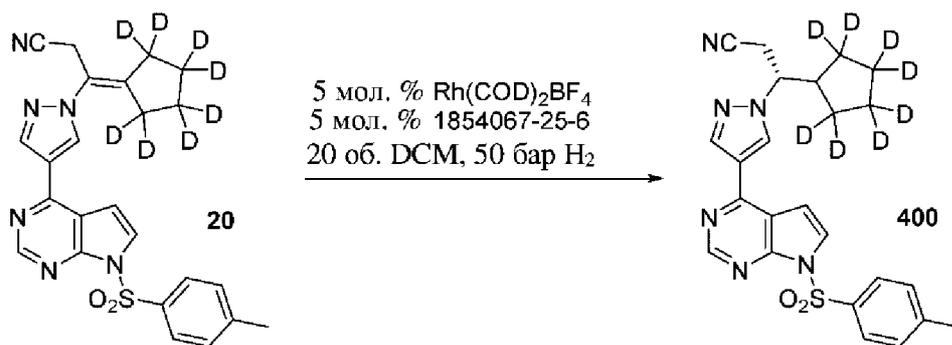
**[178]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,69 (d,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 8,41 (d,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,93 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,6, 0,7$  Гц, 2H), 7,27 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).



**[179]** Продукт получали в соответствии со способами, описанными выше для соединения **18**, начиная с гетероцикла **14** (1,0 г, 2,95 ммоль, 1,0 экв.) и трифлатенола **19** (824 мг, 2,97 ммоль, 1,0 экв.). Енолтрифлат **19** можно получать в соответствии с процедурами, раскрытыми в заявке на патент США 62/850981. Получали 807 мг объединенного продукта в виде соединения **20** (58,7%) в виде твердого вещества.

**[180]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,84 (d,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 8,46 (d,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 8,07 – 8,00 (перекрытие, 3H), 7,46 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,42 (d,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

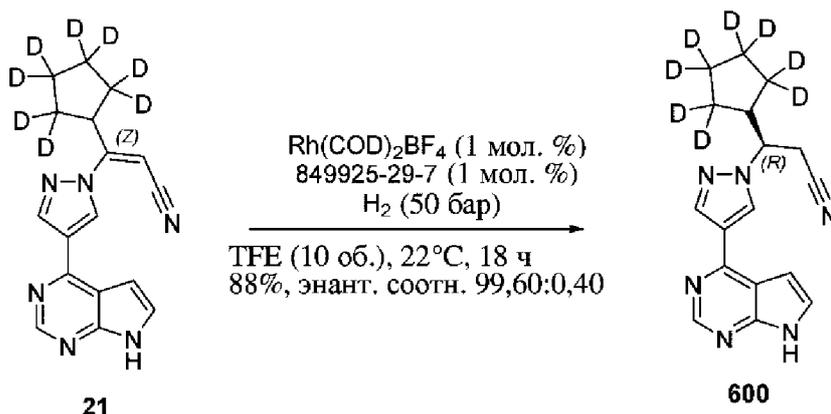
**Пример 16.** Синтез соединения 400



**[181]** Во флакон объемом 10 мл добавляли Ts-циклопентилиден-d8 **20** (99,8 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.), катализатор Rh(I) (4,3 мг, 0,011 ммоль, 0,05 экв.) и лиганд согласно CAS: 1854067-25-6 (7,2 мг, 0,011 ммоль, 0,05 экв.). Затем во флакон добавляли DCM (2,0 мл, 20 объемов) и его герметизировали в реакторе гидрогенизации CAT 7. Реактор продували 3 раза газообразным H<sub>2</sub> под давлением 10 бар, и затем регулировали давление до 50 бар. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 65 часов при комнатной температуре и затем систему вентилировали. За ходом реакции следили с помощью LCM, которая показала превращение на ~98% в требуемый продукт. Неочищенный материал очищали посредством автоматической хроматографии ISCO CombiFlash, элюировали смесью EtOAc/гептан. Фракции, содержащие основной пик, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом. Получали 84 мг (84%) продукта в виде пены. Небольшой образец разбавляли в EtOH и анализировали посредством хиральной HPLC ((S,S) Whelk-o1 150 x 2,1 мм, 3,5 мкм, от 85:15 гексана до 1:1 смеси этанол/метанол с 0,1% диэтиламином, скорость потока 0,75 мл/мин), и было показано энантиомерное соотношение 94:6 или энантиомерный избыток 88% в пользу (*R*)-энантиомера.

**[182]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,51 (td, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 17,1, 9,4 Гц, 1H), 3,17 (dd, J = 17,2, 4,4 Гц, 1H), 2,37 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H).

### Пример 17. Синтез соединения 600

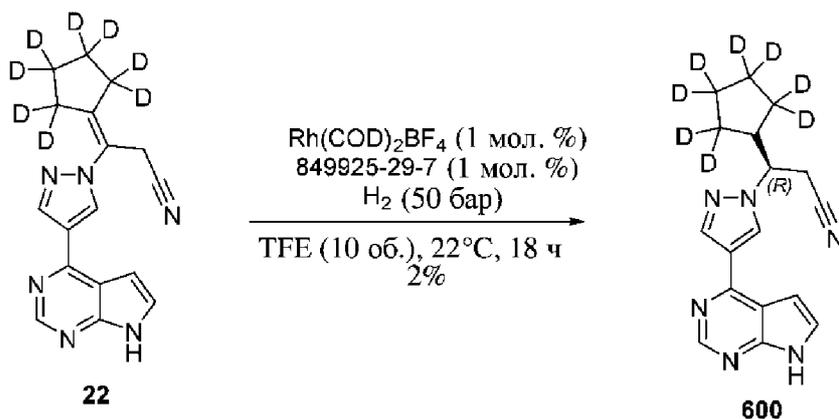


**[183]** В стеклянный флакон объемом 10 мл с мешалкой загружали соединение **21** (95 мг) с последующим добавлением раствора лиганда с номером согласно CAS: 849925-29-7 (2,44 мг, 0,01 экв.) и тетрафторбората бис(1,5-циклооктадиен)родия(I) (1,43 мг, 0,01 экв.) в трифторэтанол (1 мл), который получали непосредственно перед применением. Стеклянный флакон переносили в автоклав и перемешивали под давлением 50 бар в атмосфере газообразного водорода при температуре окружающей среды в течение 18 часов. После того, как было определено, что восстановление завершено, растворитель высушивали из реакционной смеси потоком азота до получения густого остатка. Метил-*трет*-бутиловый эфир (1 мл) загружали во флакон и смесь концентрировали с помощью роторного испарителя с получением соединения **600** (СТР-543) в виде нестабильной оранжевой пены, содержащей некоторое количество остаточных растворителей (109 мг, 77 вес. %, выход 89%, соотношение энантиомеров R/S 99,6:0,4 по данным хиральной HPLC).

**[184]** Значение LRMS (ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), рассчитанное для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{D}_8\text{N}_6 = 315,2$ ; обнаруженное = 315,3 (соответствует стандарту).

**[185]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,78 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,14 (dd,  $J = 16,9, 8,3$  Гц, 3H), 2,96 (dd,  $J = 16,9, 3,5$  Гц, 1H), 2,57 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H).

### Пример 18. Синтез соединения 600



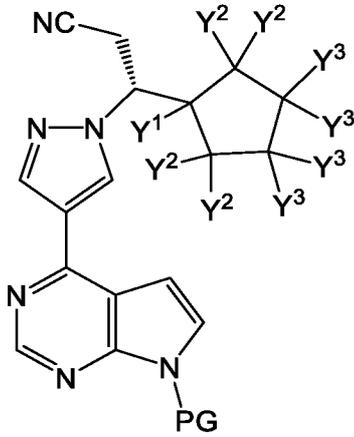
**[186]** В стеклянный флакон объемом 10 мл с мешалкой загружали соединение **22** (114 мг) с последующим добавлением раствора лиганда с номером согласно CAS: 849925-29-7 (2,44 мг, 0,01 экв.) и тетрафторбората бис(1,5-циклооктадиен)родия(I) (1,43 мг, 0,01 экв.) в трифторэтаноле (1 мл), который получали непосредственно перед применением. Стеклянный флакон переносили в автоклав и перемешивали под давлением 50 бар в атмосфере газообразного водорода при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Анализ образца реакционной смеси посредством HPLC показал превращение на 2% в соединение **600** (СТР-543) по площади (254 нм), и массу соединения **600** определяли с помощью HPLC-MS. Хиральная HPLC показала, что был получен правильный энантиомер (соответствует стандарту), хотя энантиомерное соотношение не было определено.

**[187]** Значение LRMS (ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), рассчитанное для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{D}_8\text{N}_6 = 315,2$ , обнаруженное = 315,3 (соответствует стандарту)

**[188]** Без дополнительного описания, подразумевается, что специалист в данной области может с применением предшествующего описания и иллюстративных примеров получить и применить соединения по настоящему изобретению и осуществлять на практике заявляемые способы. Следует понимать, что вышеуказанные обсуждение и примеры представляют лишь подробное описание определенных предпочтительных вариантов осуществления. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что можно осуществить различные модификации и эквиваленты без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Соответствующие идеи всех патентов, опубликованные заявки и ссылки, указанные в данном документе, включены посредством ссылки во всей их полноте.

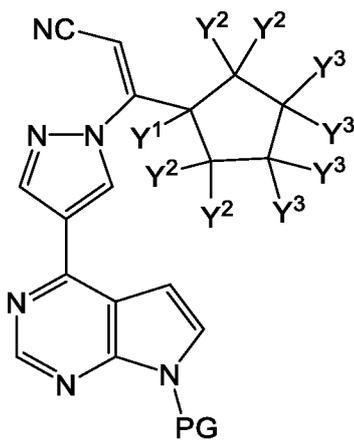
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I:



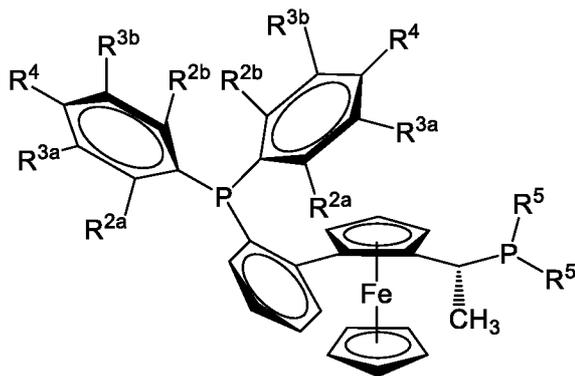
где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила;

включающий стадию осуществления реакции соединения формулы II:



где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и PG определен в формуле I;

с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III:



формула III,

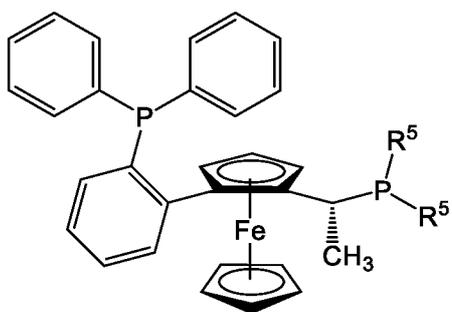
где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой вторичный алкил, третичный алкил или циклоалкил.

2. Способ по п. 1, где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой водород.
3. Способ по п. 1, где  $Y^1$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где PG представляет собой тозил.
5. Способ по любому из пп. 1-3, где PG представляет собой водород.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где  $R^5$  выбран из норборнила, циклогексила, циклопентила и *трет*-бутила.
7. Способ по любому из пп. 1-6, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород.
8. Способ по любому из пп. 1-6, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой метил или каждый из них представляет собой трифторметил.
9. Способ по любому из пп. 1-6, где каждый из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой водород,  $R^4$  представляет собой метокси, и каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой метил.

10. Способ по любому из пп. 1-6, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой водород, и  $R^4$  представляет собой метокси, трифторметил или метил.
11. Способ по любому из пп. 1-6, где каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, каждый  $R^{2a}$  представляет собой водород, и каждый  $R^{2b}$  представляет собой метил.
12. Способ по любому из пп. 1-7, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой норборнил.
13. Способ по любому из пп. 1-7, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой циклогексил.
14. Способ по любому из пп. 1-13, где катализатор гидрогенизации образован путем смешивания родиевого предварительного катализатора формулы  $[Rh(L_1)(L_2)]^+NC^-$  с хиральным фосфиновым лигандом (L) формулы III, где  $L_1$  и  $L_2$  являются одинаковыми или разными, каждый из  $L_1$  и  $L_2$  независимо представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатных лигандов, где монодентатный лиганд выбран из алкенового лиганда и растворителя-лиганда, где бидентатный лиганд представляет собой диен; и где  $NC^-$  представляет собой некоординирующий противоион, выбранный из тетрафторбората, трифлата, гексафторфосфата, гексафторантимоната и перхлората.
15. Способ по п. 14, где алкеновый лиганд выбран из этилена, циклооктена и норборнена.
16. Способ по п. 14, где растворитель-лиганд выбран из ацетонитрила, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола и изопропанола.
17. Способ по п. 14, где диеновый лиганд выбран из 1,5-циклооктадиена (COD), 1,5-гексадиена и норборнадиена.

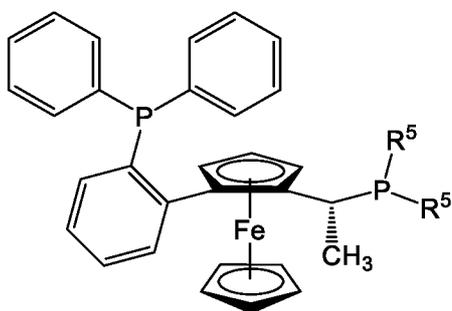
18. Способ по п. 14, где родиевый предварительный катализатор представляет собой  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$ .

19. Способ по любому из пп. 1-7 и пп. 13-18, где катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L})]^+\text{BF}_4^-$ , где  $(\text{L}_1)$  представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатный лиганд, и  $(\text{L})$  представляет собой



, номер согласно CAS: 565184-29-4, где  $\text{R}^5$  представляет собой циклогексил.

20. Способ по любому из пп. 1-7, п. 12 и пп. 14-18, где катализатор гидрогенизации содержит  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L})]^+\text{BF}_4^-$ , где  $(\text{L}_1)$  представляет собой пару монодентатных лигандов или бидентатный лиганд, и  $(\text{L})$  представляет собой



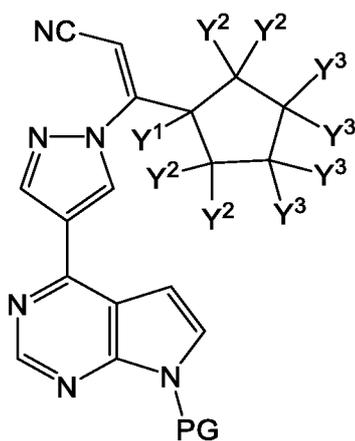
, номер согласно CAS: 849925-29-7, где  $\text{R}^5$  представляет собой норборнил.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где стадию осуществления реакции проводят в растворителе.

22. Способ по п. 21, где растворитель выбран из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола, изопропанола, этилацетата, изопропилацетата и их смесей.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где газообразный водород присутствует при давлении 20 бар или меньше.

24. Способ по любому из пп. 1-22, где газообразный водород присутствует при давлении 10 бар или меньше.
25. Способ по любому из пп. 1-24, где соединение формулы I характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 90%.
26. Способ по любому из пп. 1-24, где соединение формулы I характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 95%.
27. Способ по любому из пп. 1-24, где соединение формулы I характеризуется энантиомерным избытком (*R*)-энантиомера, составляющим по меньшей мере 97%.
28. Соединение формулы II:



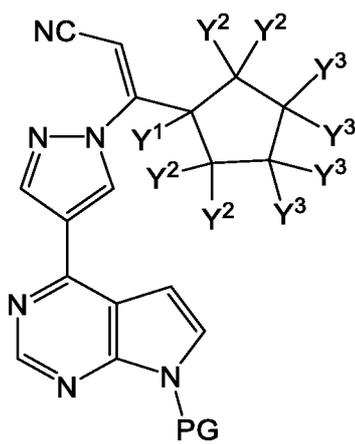
формула II,

где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила.

29. Соединение по п. 28, где  $Y^1$  представляет собой водород; и каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий.

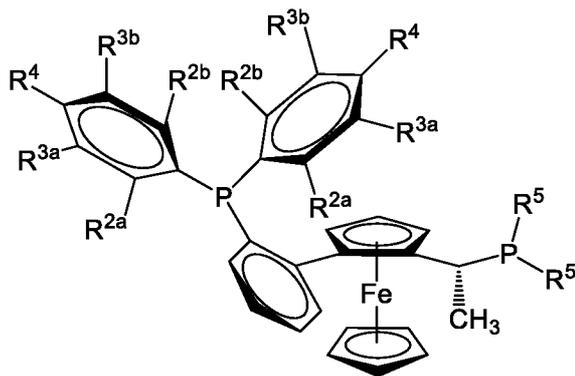
30. Соединение по п. 28, где каждый из  $Y^1$  и  $Y^3$  представляет собой водород; и каждый  $Y^2$  представляет собой дейтерий.
31. Соединение по п. 28, где каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой водород; и каждый  $Y^3$  представляет собой дейтерий.
32. Соединение по любому из пп. 28-31, где PG представляет собой тозил (Ts).
33. Соединение по любому из пп. 28-31, где PG представляет собой водород.
34. Реакционная смесь, содержащая:

а. соединение формулы II:



где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила;

б. катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд (L) в соответствии с формулой III:



формула III,

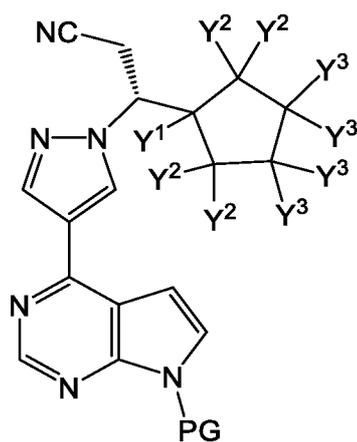
где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой вторичный алкил, третичный алкил или циклоалкил; и

с. растворитель, выбранный из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола, изопропанола, этилацетата, изопропилацетата и их смесей.

35. Реакционная смесь по п. 34, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  выбран из норборнила, циклогексила, цикlopентила и *трет*-бутила.

36. Способ увеличения энантиомерного избытка соединения формулы I, включающий стадии:

получения соединения формулы I:



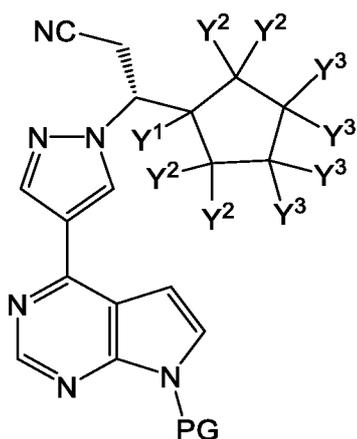
формула I,

где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, PG представляет собой тозил (Ts), и получения начального энантиомерного избытка (*R*)-энантиомера, составляющего не менее 70%;

растворения соединения в водном этаноле и обеспечения кристаллизации соединения с получением конечного энантиомерного избытка (*R*)-энантиомера, составляющего по меньшей мере 98%.

37. Способ по п. 36, где  $Y^1$  представляет собой водород, и каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой дейтерий.
38. Способ по п. 36, где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой водород.
39. Способ по любому из пп. 36-38, где водный этанол представляет собой 95% этанол.
40. Способ по любому из пп. 36-39, где стадия обеспечения кристаллизации предусматривает образование полугидрата соединения формулы I.
41. Способ по любому из пп. 36-40, где начальный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 86%, и конечный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 98,8%.
42. Способ по любому из пп. 36-40, где начальный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 94%, и конечный энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 99%.
43. Способ по любому из пп. 36-42, дополнительно включающий стадию удаления тозильной группы.
44. Способ по п. 43, где тозильную группу удаляют путем обработки гидроксидом калия.
45. Способ по любому из пп. 43-44, дополнительно включающий стадию образования фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.
46. Способ по п. 45, где соль фосфорной кислоты соединения формулы I образуется путем обработки фосфорной кислотой.

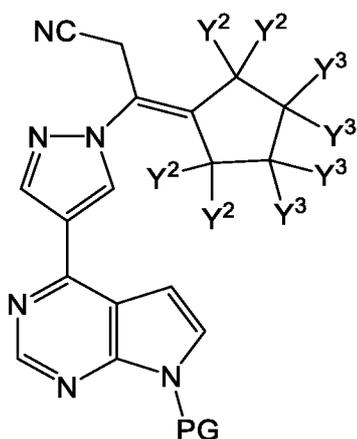
47. Способ получения соединения формулы I:



формула I,

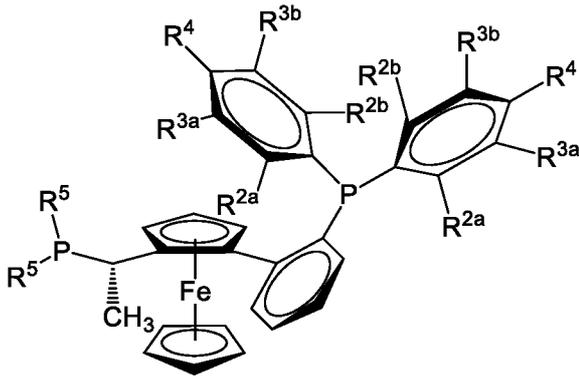
где  $Y^1$  представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила;

включающий стадию осуществления реакции соединения формулы VII:



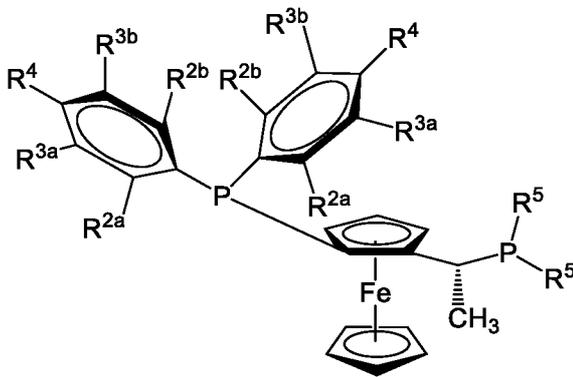
формула VII,

где каждый из  $Y^2$ ,  $Y^3$  и PG определен в формуле I; с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрогенизации, содержащего родий и хиральный фосфиновый лиганд в соответствии с формулой VI или формулой VIII:



формула VI,

где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой фенил; или



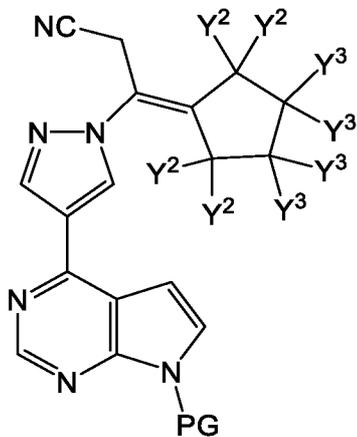
формула VIII,

где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой *трет*-бутил.

48. Способ по п. 47, где PG представляет собой тозил (Ts).

49. Способ по п. 47, где PG представляет собой водород.

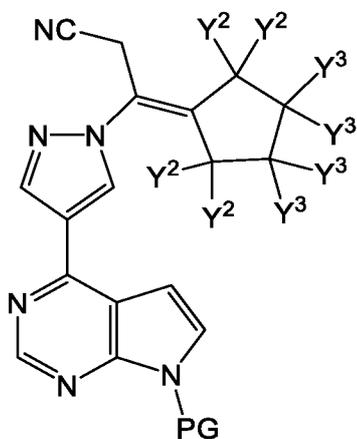
50. Соединение формулы VII:



формула VII,

где каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонила, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напзила), 4-нитробензолсульфонила (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонила.

51. Соединение по п. 50, где каждый  $Y^2$  представляет собой дейтерий; и каждый  $Y^3$  представляет собой водород.
52. Соединение по п. 50, где каждый  $Y^2$  представляет собой водород; и каждый  $Y^3$  представляет собой дейтерий.
53. Соединение по п. 50, где каждый  $Y^2$  и каждый  $Y^3$  представляет собой дейтерий.
54. Соединение по любому из пп. 50-53, где PG представляет собой тозил (Ts).
55. Соединение по любому из пп. 50-53, где PG представляет собой водород.
56. Реакционная смесь, содержащая:
- а. соединение формулы VII:

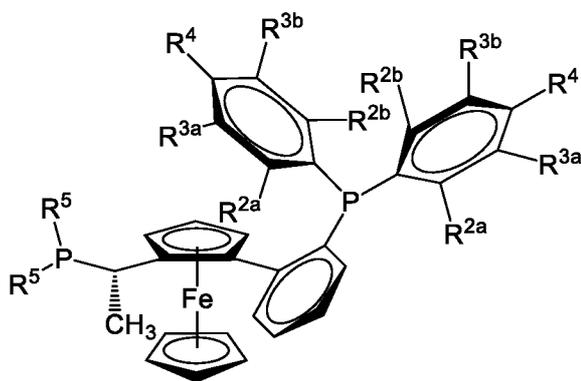


формула VII,

где каждый  $Y^2$  является одинаковым и представляет собой водород или дейтерий, каждый  $Y^3$  является одинаковым и представляет собой водород или

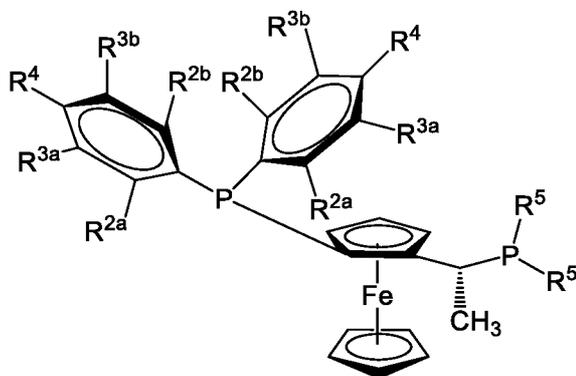
дейтерий; и PG представляет собой водород или защитную группу, выбранную из пивалоилоксиметила (POM), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), 2,4-диметоксибензила, бензолсульфонил, тозила (Ts), *трет*-бутоксикарбонила (BOC), метоксикарбонила (MOC), бензилоксикарбонила (CBz), 1-нафталинсульфоната (1-напила), 4-нитробензолсульфонил (*n*-нозила) и 2,4,6-триметилфенилсульфонил;

в. катализатор гидрогенизации, содержащий родий и хиральный фосфиновый лиганд в соответствии с формулой VI или формулой VIII:



формула VI,

где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой фенил; или



формула VIII,

где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^4$  независимо выбран из водорода, метила, метокси и трифторметила; и  $R^5$  представляет собой *трет*-бутил; и

с. растворитель, выбранный из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, метанола, этанола, трифторэтанола, изопропанола, этилацетата, изопропилацетата и их смесей.