

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390746 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.23(22) Дата подачи заявки
2021.09.01(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
C07D 513/10 (2006.01)
C07D 267/12 (2006.01)
C07C 205/59 (2006.01)

(54) ДЕСИММЕТРИЗАЦИЯ ДИОЛОВ ПУТЕМ НУКЛЕОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

(31) 63/074,241

(32) 2020.09.03

(33) US

(86) PCT/US2021/048588

(87) WO 2022/051317 2022.03.10

(71) Заявитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

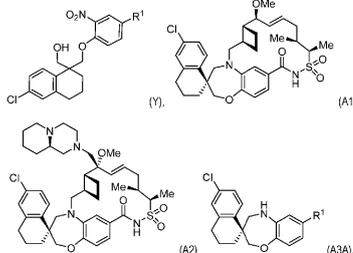
(72) Изобретатель:

Бивер Мэттью Г., Деннис Джозеф,
Дорнан Питер К., Меннен Стивен,
Тедроу Джейсон С., Ланжилль Нил
Фред, Коэн Каролин, Ротели Андреас
Рене (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и промежуточных соединений, таких как соединение (Y), которые могут быть применены для их получения, где переменная R¹ является такой, как определено в данном документе. В частности, в данном документе представлены способы синтеза соединения (A1) и его солей или сольватов, соединения (A2) и его солей или сольватов и соединения (A3) и его солей или сольватов.



A1

202390746

202390746

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577498EA/042

ДЕСИММЕТРИЗАЦИЯ ДИОЛОВ ПУТЕМ НУКЛЕОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

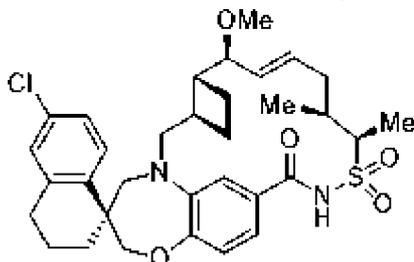
[1] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/074241, поданной 3 сентября 2020 года, которая настоящим включена посредством ссылки в полном объеме и для всех целей, как если бы она была полностью изложена в настоящем документе.

Область техники, к которой относится изобретение

[2] Настоящее изобретение относится к способам синтеза промежуточных соединений, применимых в получении (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединения A1; AMG 176), его соли или сольвата и в получении (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-она 13',13'-диоксида (соединения A2; AMG 397), его соли или сольвата. Такие соединения являются ингибиторами белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1).

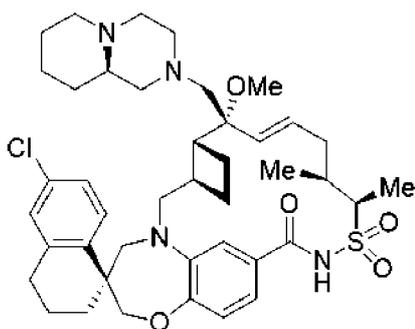
Описание известного уровня техники

[3] Соединение (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A1) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1),



(A1).

[4] Соединение (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A2) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1),



(A2).

[5] Одной общей характеристикой рака человека является сверхэкспрессия Mcl-1. Сверхэкспрессия Mcl-1 предотвращает прохождение раковыми клетками запрограммированной гибели клеток (апоптоза), что обеспечивает выживание клеток, несмотря на обширные генетические повреждения.

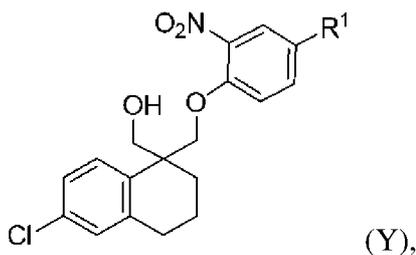
[6] Mcl-1 является представителем семейства белков Bcl-2. Семейство Bcl-2 включает проапоптотические представители (такие как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, что является стадией при запуске апоптоза. Антиапоптотические представители семейства Bcl-2 (такие как Bcl-2, Bcl-XL и Mcl-1) блокируют активность BAX и BAK. Другие белки (такие как BID, BIM, BIK и BAD) проявляют дополнительные регуляторные функции. При изучении было показано, что ингибиторы Mcl-1 могут быть пригодными для лечения видов рака. Mcl-1 сверхэкспрессируется при многочисленных видах рака.

[7] В патенте США № 9562061, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A1 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные способы синтеза, которые приводят к сокращенным затратам и сокращенному сроку получения соединения A1, особенно для коммерческого получения соединения A1.

[8] В патенте США № 10300075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A2 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные способы синтеза, которые приводят к сокращенным затратам и сокращенному сроку получения соединения A2, особенно для коммерческого получения соединения A2.

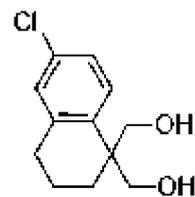
Сущность изобретения

[9] В данном документе предусмотрен способ синтеза соединения Y или его соли,

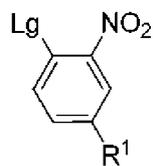


(Y),

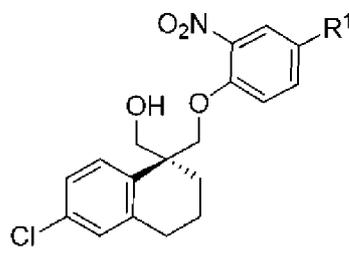
включающий смешивание соединения (I), соединения (II), катализатора и основания в



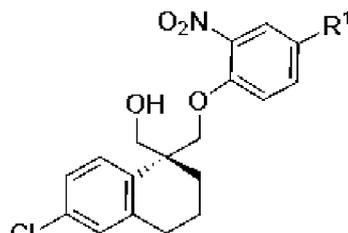
двухфазной системе растворителей с образованием соединения Y,



(II), где R^1 представляет собой CO_2C_{1-6} алкил, CO_2H , $CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CO_2Ar^1 , CO_2Bn или CN , Lg представляет собой уходящую группу, и Ar^1 представляет собой C_6-C_{22} арил или 5-12-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома кольца, выбранных из O, N и S. В различных вариантах осуществления соединение Y может обладать

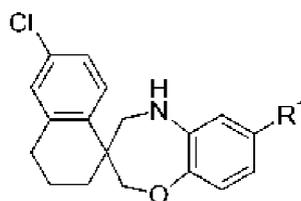


стереохимией, как показано в соединении Y1, (Y1). В различных вариантах осуществления соединение Y может характеризоваться

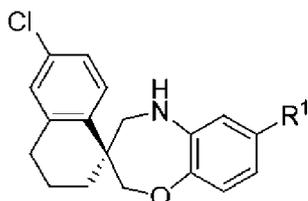


стереохимией, как показано в соединении Y2, (Y2).

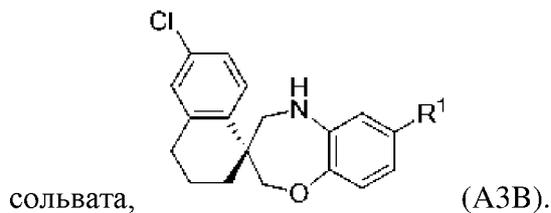
[10] В различных вариантах осуществления соединение Y применяется для синтеза



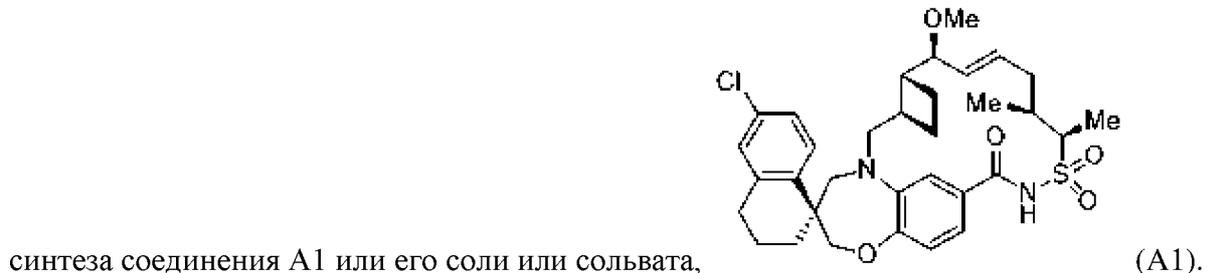
соединения A3 или его соли или сольвата, (A3). В различных вариантах осуществления соединение Y1 применяется для синтеза соединения A3A или



его соли или сольвата, (A3A). В различных вариантах осуществления соединение Y применяется для синтеза соединения A3B или его соли или



[11] В различных вариантах осуществления соединение Y1 применяется для



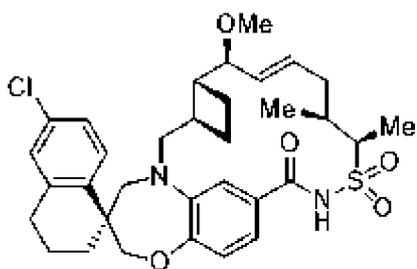
[12] В различных вариантах осуществления соединение Y1 применяется для



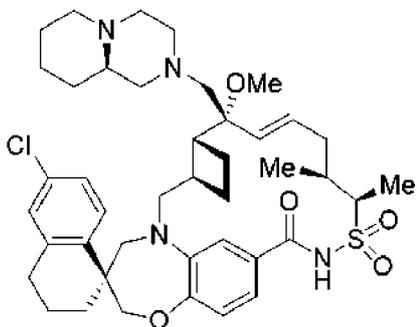
[13] Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны специалистам в данной области техники при ознакомлении со следующим подробным описанием. Последующее описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[14] В данном документе предусмотрены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и соответствующих промежуточных соединений ингибитора Mcl-1. В частности, промежуточные соединения могут быть применены в способах синтеза (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединения A1) или его соли или сольвата и предусмотрены для синтеза (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединения A2) или его соли или сольвата,

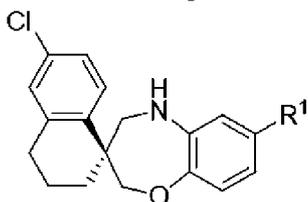


(A1),



(A2).

[15] В патенте США № 9562061, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A1 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. В патенте США № 9562061 также раскрыт способ синтеза промежуточного соединения ингибитора Mcl-1, показанного ниже, применимого в синтезе соединения A3A,

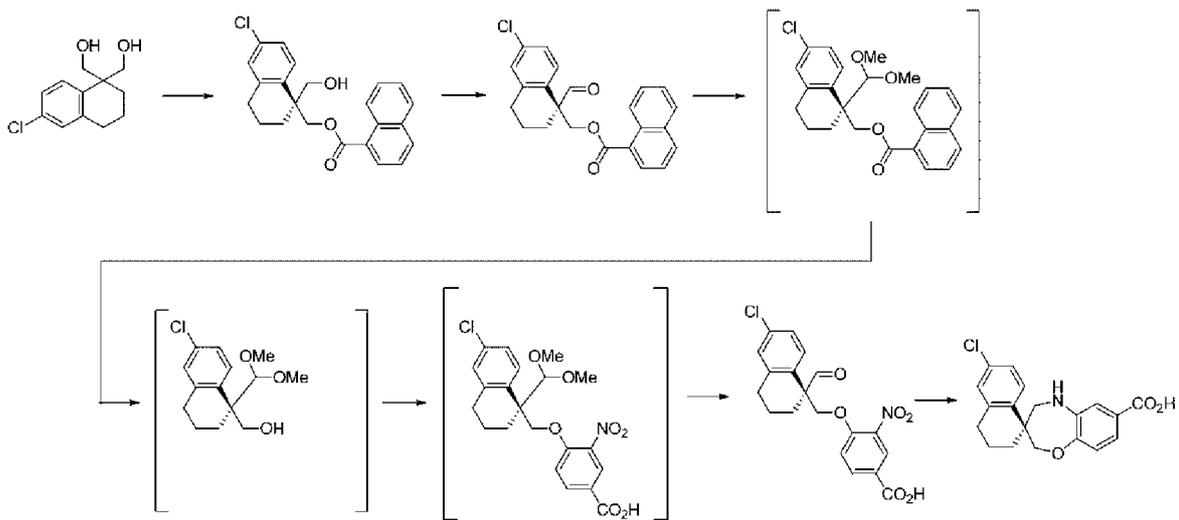


(A3A).

[16] В патенте США № 10 300 075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A2 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Раскрытие солей и сольватов соединения A1 в патенте США № 10300075 включено посредством ссылки во всей своей полноте. Этот патент также раскрывает способ синтеза промежуточных соединений для получения макроциклического ингибитора Mcl-1, таких как показанные выше, применяемых при синтезе соединения A3A.

[17] В частности, патент '061 описывает способ синтеза соединения A3, показанный на схеме 1, приведенной ниже, например, в колонках 55-63 патента '061.

Схема 1 - Предварительный синтез соединения A3A

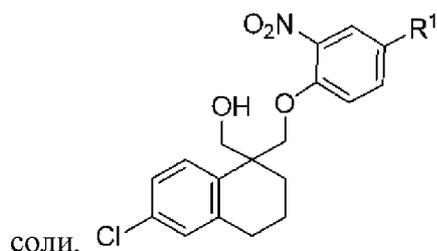


Показанный выше способ характеризуется несколькими недостатками. В способах по схеме 1 необходимо по меньшей мере семь химических стадий для получения соединения АЗА из диольного исходного материала. Кроме того, на одной из стадий применяется катализатор, который необходимо изготавливать на заказ (в патенте '061 он назван «катализатором Кана»). Вышеуказанный способ также характеризуется значительными затратами и длительными сроками получения из-за большого количества химических стадий, задействованных в способе. В заключение, вышеуказанный способ не является экономичным с точки зрения затрат атомного материала, поскольку в нем используются защитные группы для 2-нафтоата и диметилацетала.

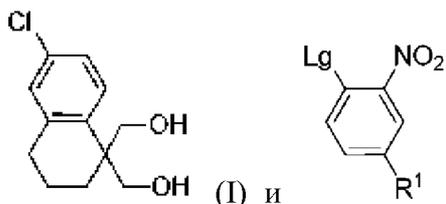
[18] Преимуществом раскрытых в данном документе способов является значительное сокращение затрат и сроков получения соединения АЗА за счет использования меньшего количества стадий и отсутствия необходимости контроля параллельной подачи катализатора Кана. Кроме того, раскрытые в данном документе способы характеризуются не оказывающим негативного воздействия на окружающую среду способом получения частично за счет уменьшения использования растворителей и реагентов, а частично за счет того, что арильная группа вводится непосредственно на энантиоселективной стадии способа.

[19] *Синтез соединения Y*

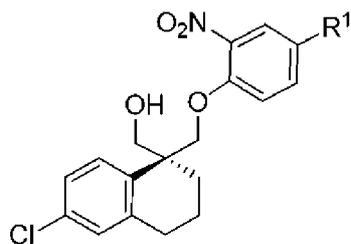
[20] В данном документе предусмотрены способы синтеза соединения Y или его



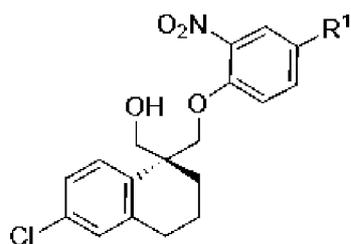
соли, (Y), включающие смешивание соединения (I), соединения (II), катализатора и основания в двухфазной системе растворителей с образованием



соединения Y, (I) и (II), где R¹ представляет собой CO₂C₁₋₆алкил, CO₂H, CON(C₁₋₆алкил)₂, CO₂Ar¹, CO₂Bn или CN, Lg представляет собой уходящую группу, и Ar¹ выбран из C₆₋₂₂арила или 5-12-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома кольца, выбранных из O, N и S. В различных вариантах осуществления соединение Y может характеризоваться стереохимией, как показано в соединении Y1,



(Y1). В некоторых вариантах осуществления соединение Y может характеризоваться стереохимией, как показано в соединении Y2,



(Y2). В некоторых вариантах осуществления способ может включать смешивание соединения (I), соединения (II) и катализатора в апротонном органическом растворителе перед добавлением основания.

[21] Используемый в данном документе термин «алкил» относится к насыщенным углеводородным группам с неразветвленной и разветвленной цепью, содержащим от одного до двадцати двух атомов углерода, например, от одного до двадцати атомов углерода, или от одного до десяти атомов углерода, или от одного до четырех атомов углерода. Термин C_n означает, что алкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, C₄алкил относится к алкильной группе, содержащей 4 атома углерода. C₁₋₂₂алкил и C₁-C₂₂алкил относятся к алкильной группе, содержащей такое количество атомов углерода, которое охватывает целый диапазон (т. е. от 1 до 22 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 1-6, 2-20, 1-10, 3-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 атомов углерода). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил (2-метилпропил), трет-бутил (1,1-диметилэтил), 3,3-диметилпентил и 2-этилгексил. Если не указано иное, алкильная группа может быть незамещенной алкильной группой или замещенной алкильной группой. Конкретное замещение в алкиле может быть указано включением в термин, например, «галогеналкил» означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими (например, от одного до 10) атомами галогена; или «гидроксиалкил»

означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими (например, от одного до 10) гидроксигруппами.

[22] Используемый в данном документе термин «циклоалкил» относится к алифатической циклической углеводородной группе, содержащей от пяти до восьми атомов углерода (например, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода). Термин C_n означает, что циклоалкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, C_5 циклоалкил относится к циклоалкильной группе, которая содержит 5 атомов углерода в кольце. C_{5-8} циклоалкил и C_5 - C_8 циклоалкил относятся к циклоалкильным группам, содержащим количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон (т. е. 5-8 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 5-6, 6-8, 7-8, 5-7, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода). Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если не указано иное, циклоалкильная группа может быть незамещенной циклоалкильной группой или замещенной циклоалкильной группой. Циклоалкильные группы, описанные в данном документе, могут быть выделены или конденсированы с другой циклоалкильной группой, гетероциклоалкильной группой, арильной группой и/или гетероарильной группой. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[23] Используемый в данном документе термин «гетероциклоалкил» определяется аналогично циклоалкилу, за исключением того, что кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В частности, термин «гетероциклоалкил» относится к кольцу, содержащему в общей сложности от трех до восьми атомов, из которых 1, 2, 3 или три из этих атомов представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, дигидрофуран, морфолин и т. п. Гетероциклоалкильные группы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными кольцевыми системами, необязательно замещенными, например, от одной до трех группами, независимо выбранными из алкила, алкенила, OH , $C(O)NH_2$, NH_2 , оксо ($=O$), арила, галогеналкила, галогена и OH . Гетероциклоалкильные группы необязательно могут быть дополнительно N-замещенными алкилом, гидроксиалкилом, алкилен-арилом и алкилен-гетероарилом. Гетероциклоалкильные группы, описанные в данном документе, могут быть выделены или конденсированы с другой гетероциклоалкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой и/или гетероарильной группой. Если гетероциклоалкильная группа слита с другой гетероциклоалкильной группой, тогда каждая из гетероциклоалкильных групп может содержать в общей сложности от трех до восьми атомов кольца и от одного до трех гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильные группы, описанные в данном документе, содержат один атом кислорода (например, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил).

[24] Используемый в данном документе термин «арил» относится к

моноциклическим или полициклическим (например, конденсированным бициклическим и конденсированным трициклическим) карбоциклическим ароматическим кольцевым системам, содержащим от 6 до 22 атомов углерода в кольце. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенантренил, бифениленил, инданил, инденил, антраценил и флуоренил. Если не указано иное, арильная группа может быть незамещенной арильной группой или замещенной арильной группой.

[25] «Вп» относится к бензильной группе, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ фенилу, и в некоторых случаях фенил может быть замещен.

[26] Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к циклическому ароматическому кольцу, содержащему в общей сложности от пяти до двенадцати атомов в кольце (например, моноциклическое ароматическое кольцо в общей сложности с 5-6 атомами в кольце) и содержащему от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, в ароматическом кольце. Если не указано иное, то гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими и, в частности, одним - четырьмя заместителями, выбранными, например, из галогена, алкила, алкенила, OCF_3 , NO_2 , CN , NC , OH , алкокси, amino, CO_2H , CO_2 алкила, арила и гетероарила. В некоторых случаях гетероарильная группа замещена одной или несколькими алкильными группами и алкоксигруппами. Гетероарильные группы могут быть выделены (например, пиридил), или они могут быть слиты с другой гетероарильной группой (например, пуринил), циклоалкильной группой (например, тетрагидрохинолинил), гетероциклоалкильной группой (например, дигидронафтиридилил) и/или арильной группой (например, бензотиазолил и хинолил). Примеры гетероарильных групп включают без ограничения тиенил, фурил, пиридил, пирролил, оксазолил, хинолил, тиофенил, изохинолил, индолил, триазинил, триазалил, изотиазолил, изоксазолил, имидазолил, бензотиазолил, пиразинил, пиримидинил, тиазолил и тиадиазолил. В случае, когда гетероарильная группа слита с другой гетероарильной группой, тогда каждое кольцо может содержать в общей сложности пять или шесть атомов кольца и один - три гетероатома в своем ароматическом кольце. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[27] Используемый в данном документе термин «гетероцикл» относится или к гетероарилу, или к гетероциклоалкилу.

[28] В целом R^1 может предусматривать $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил, CO_2H , $\text{CON}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, CO_2Ar^1 , CO_2Bn или CN . В некоторых вариантах осуществления R^1 может предусматривать $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил, CO_2H или CO_2Ar^1 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2H . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2Ar^1 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2Me , CO_2Et , CO_2 изоPr, CO_2 н-Pr, CO_2 трет-Бу, CO_2 н-Бу, CO_2 втор-Бу, CO_2Bn или CO_2Ph . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2Me , CO_2Et , CO_2 изоPr или CO_2 трет-Бу. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2Me . В некоторых

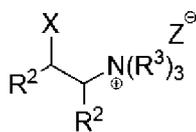
вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2Ph . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2Bn . В некоторых вариантах осуществления CO_2Bn представляет собой $CO_2CH_2(n-OMeC_6H_4)$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CN .

[29] В целом Lg представляет собой уходящую группу. Используемая в данном документе уходящая группа относится к любому подходящему атому или функциональной группе, которая может быть заменена нуклеофилом при нуклеофильном ароматическом замещении. Неограничивающие примеры подходящих уходящих групп включают галогенид-ионы, такие как F , Cl , Br или I , или сульфонилы. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа представляет собой F .

[30] В некоторых вариантах осуществления Lg представляют собой сульфонильную уходящую группу. Используемый в данном документе термин «сульфонильная уходящая группа» относится к уходящей группе, представленной $-SO_2R'$, где R' может быть алкилом, арилом, галогеналкилом, гетероарилом или т. п. В некоторых вариантах осуществления сульфонильная уходящая группа выбрана из группы, состоящей из мезила (SO_2Me), тозила (SO_2 тозила), нозила (SO_2 -нитрофенила) и трифлила (SO_2CF_3). В некоторых вариантах осуществления сульфонильная уходящая группа предусматривает мезил.

[31] В целом соединение (II) присутствует в количестве, составляющем от 0,9 до 2 молярных эквивалентов в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I). В некоторых вариантах осуществления соединение (II) присутствует в количестве, составляющем от 1 до 2 молярных эквивалентов, от 1 до 1,5 молярного эквивалента или от 1 до 1,2 молярного эквивалента в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I). В некоторых вариантах осуществления соединение (II) присутствует в количестве, составляющем 1 молярный эквивалент в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I).

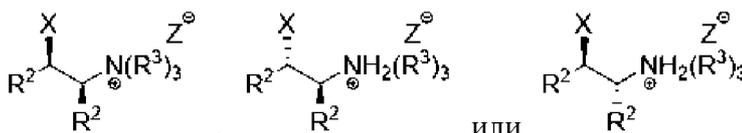
[32] В целом катализатор может представлять собой любой фрагмент, способствующий реакции сочетания соединения (I) и (II), например, путем снижения энергии активации, увеличения скорости, увеличения выхода, увеличения степени чистоты, увеличения энантиомерной чистоты продукта, снижения необходимой температуры реакции или любым другим способом для облегчения образования соединения (Y), которое может быть, но не всегда, использовано в субстехиометрическом количестве. В некоторых случаях катализатор представляет собой асимметричный катализатор. В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор может



характеризоваться структурой , где каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-22} алкил, C_{5-8} циклоалкил или Ar^1 , или каждый R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти - восьмичленный циклоалкил; каждый R^3 независимо

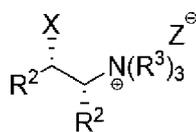
представляет собой C_{1-22} алкил, C_{5-8} циклоалкил, Vn или Ar^1 , или два R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти - двадцати пятичленный гетероцикл, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S; X представляет собой OH, $NR^N C(O)R^N$, $C(O)N(R^N)_2$, $N(R^N)_2$, C_{1-6} галогеналкил, SH, SC_{1-6} алкил, $NHSO_2Ar^1$, $NHSO_2C_{1-6}$ алкил, $NHSOC_{1-6}$ алкил или $NHSOAr^1$; каждый R^N независимо представляет собой H, C_{1-12} алкил или Ar^1 ; и Z представляет собой противоион.

В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор может



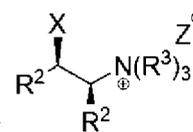
характеризоваться структурой

В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор может



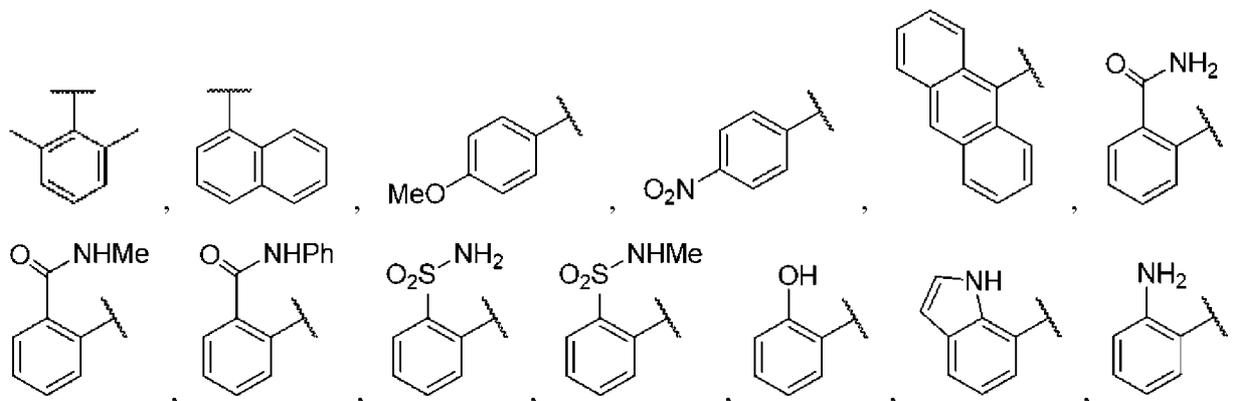
характеризоваться структурой

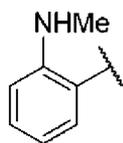
В некоторых вариантах осуществления



асимметричный катализатор может характеризоваться структурой

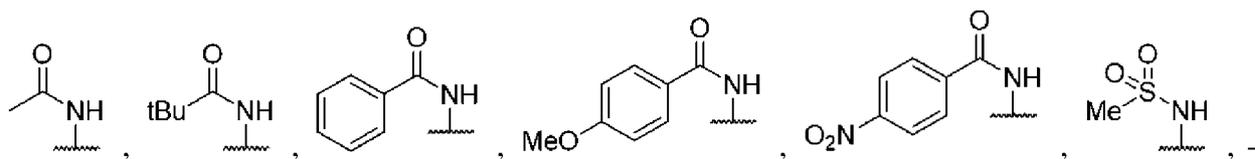
[33] В целом каждый R^2 независимо представляет собой $C_{1-C_{22}}$ алкил, C_{5-8} циклоалкил или Ar^1 , или два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти - восьмичленный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 представляет собой $C_{1-C_{22}}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 представляет собой C_{5-8} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 представляет собой Ar^1 . В некоторых вариантах осуществления два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти - восьмичленный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо выбран из Me, Et, *i*Pr, *s*Bu, *t*Bu, фенила, толила,

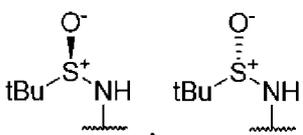


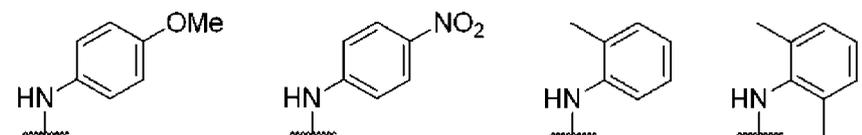


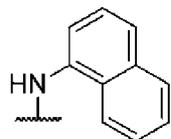
, или каждый R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклогексил или циклопентил.

[34] В целом X представляет собой OH, $NR^N C(O)R^N$, $C(O)N(R^N)_2$, $N(R^N)_2$, C_{1-6} галогеналкил, SH, SC_{1-6} алкил, $NHSO_2Ar^1$, $NHSO_2C_{1-6}$ алкил, $NHSOC_{1-6}$ алкил или $NHSOAr^1$. В некоторых вариантах осуществления X может представлять собой OH,



NH-SO₂Me, -NH-SO₂(толил), -NH-SO₂(нитрофенил), , -CF₂H, -SH, -

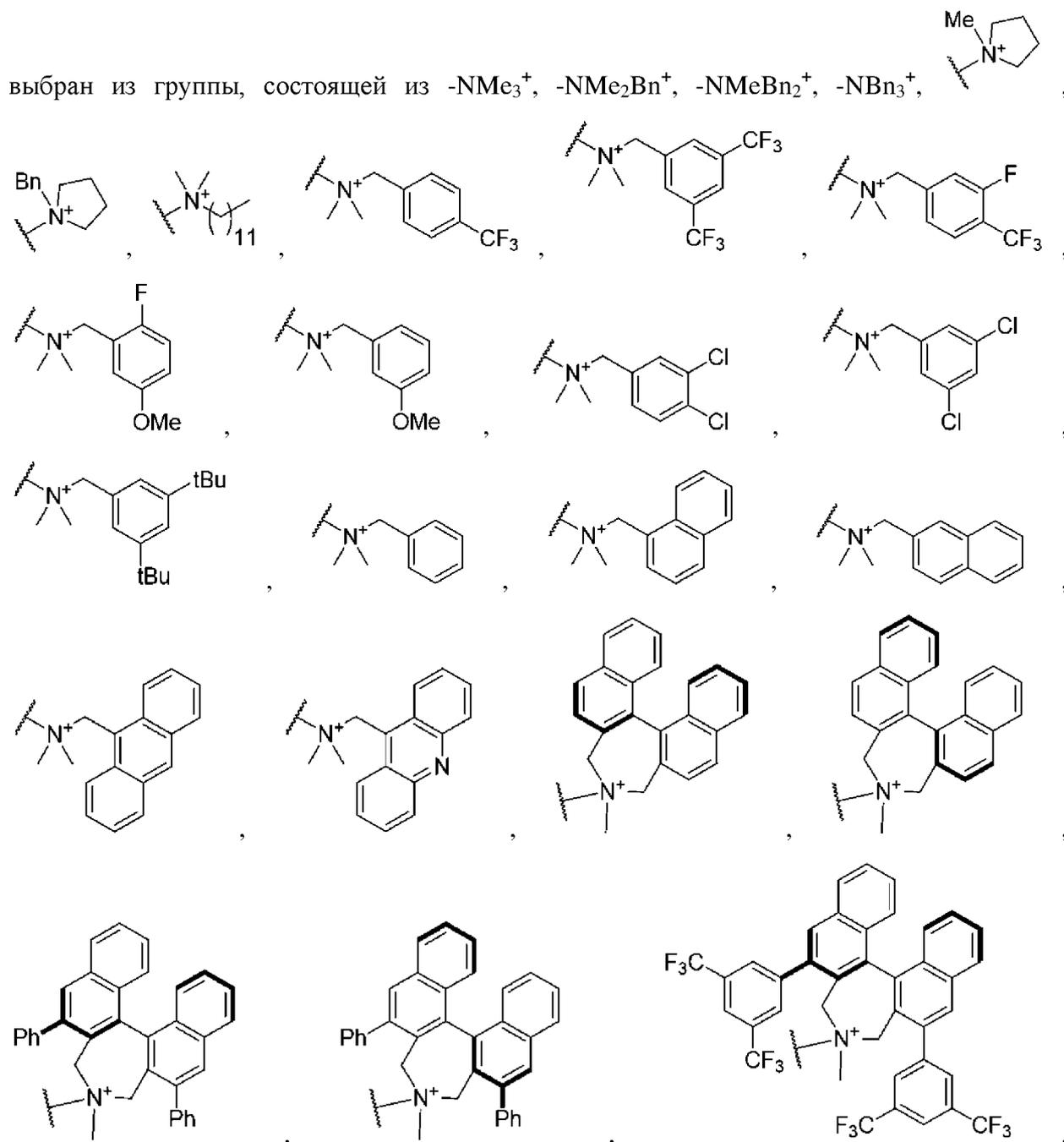
NH₂, -NHMe, -NHPh,  или

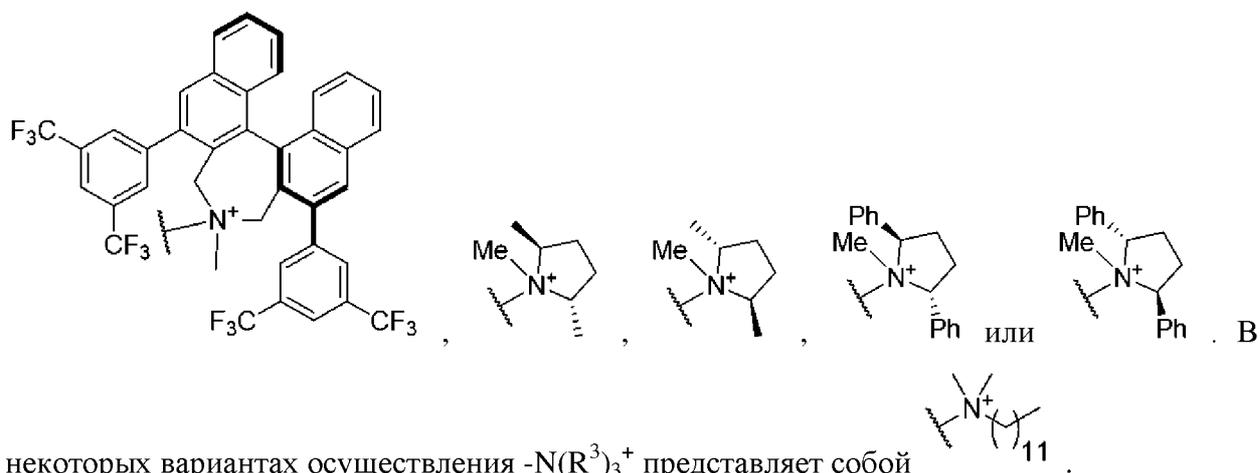


. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой SH. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $NHSO_2(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $NHSO_2Ar^1$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $NHSO(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $NHSOAr^1$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $NR^N C(O)R^N$, $C(O)N(R^N)_2$ или $N(R^N)_2$ и по меньшей мере один R^N представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $NR^N C(O)R^N$, $C(O)N(R^N)_2$ или $N(R^N)_2$ и по меньшей мере один R^N представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $NR^N C(O)R^N$, $C(O)N(R^N)_2$ или $N(R^N)_2$ и по меньшей мере один R^N представляет собой Ar^1 .

[35] В целом каждый R^3 независимо представляет собой $C_{1-C_{22}}$ алкил, C_{5-8} циклоалкил или Ar^1 , или два R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти - двадцати пятичленный гетероцикл, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^3 представляет собой $C_{1-C_{22}}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два R^3 представляют собой $C_{1-C_{22}}$ алкил. В некоторых

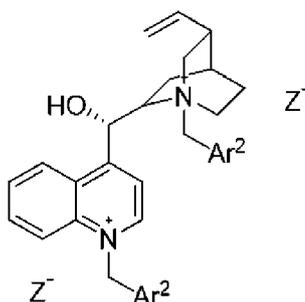
вариантах осуществления по меньшей мере два R^3 представляют собой Ar^1 . В некоторых вариантах осуществления два R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти - двадцати пятичленный гетероцикл, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{12} алкил. В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор может предусматривать $-N(R^3)_3^+$, который





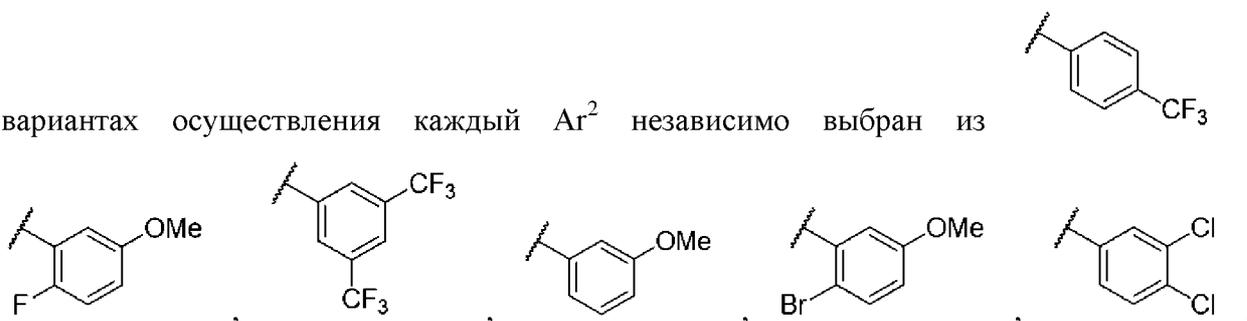
некоторых вариантах осуществления $-N(R^3)_3^+$ представляет собой

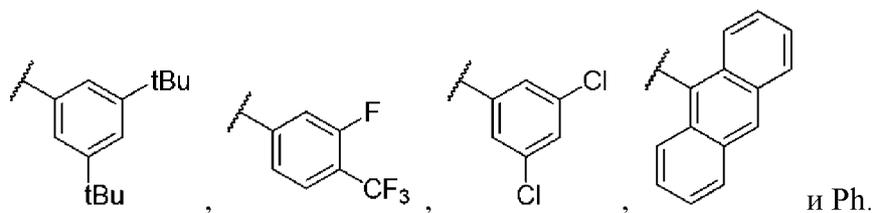
[36] В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор может



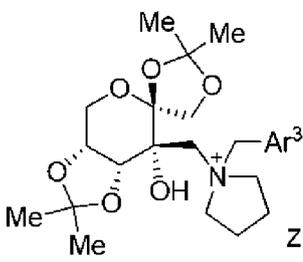
характеризоваться структурой Z^- , где каждый Ar^2 независимо выбран из C_{6-22} арила или 5-12-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S, и Z представляет собой противоион. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один Ar^2 представляет собой фенил или замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один Ar^2 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый Ar^2 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один Ar^2 представляет собой замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый Ar^2 представляет собой замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления замещенный фенил может предусматривать один или два заместителя, независимо выбранных из C_{1-4} алкила, CF_3 , Cl, Br, F и OC_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один Ar^2 представляет собой антраценил. В некоторых

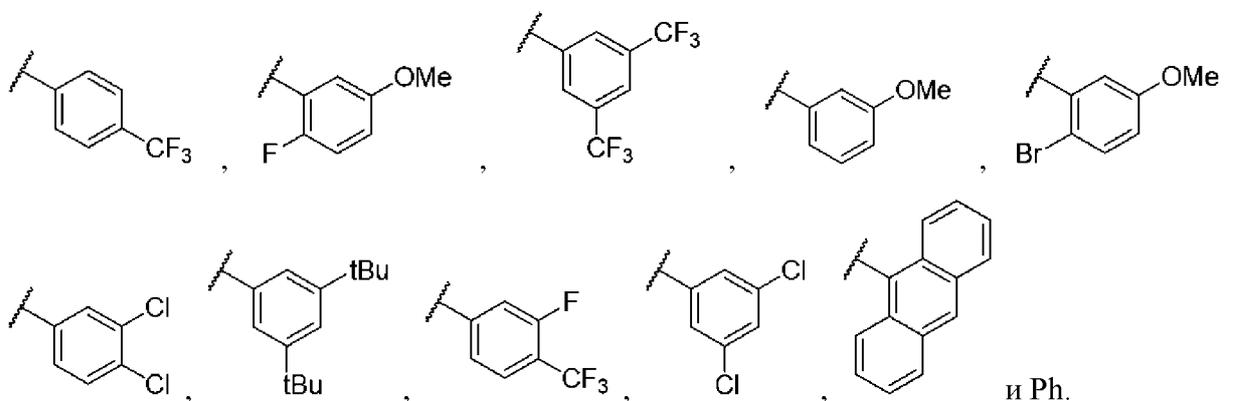
вариантах осуществления каждый Ar^2 независимо выбран из





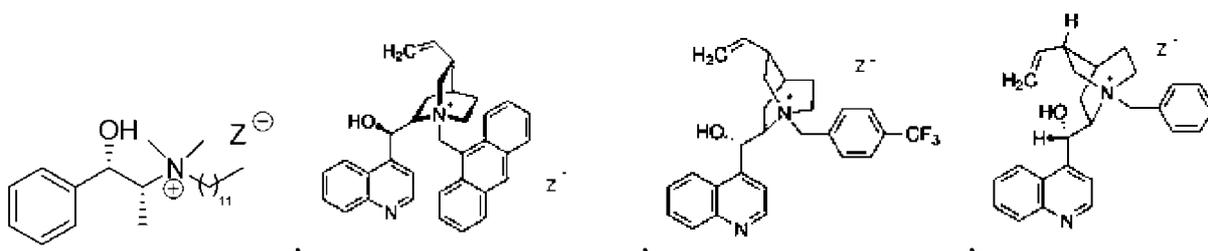
[37] В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор может

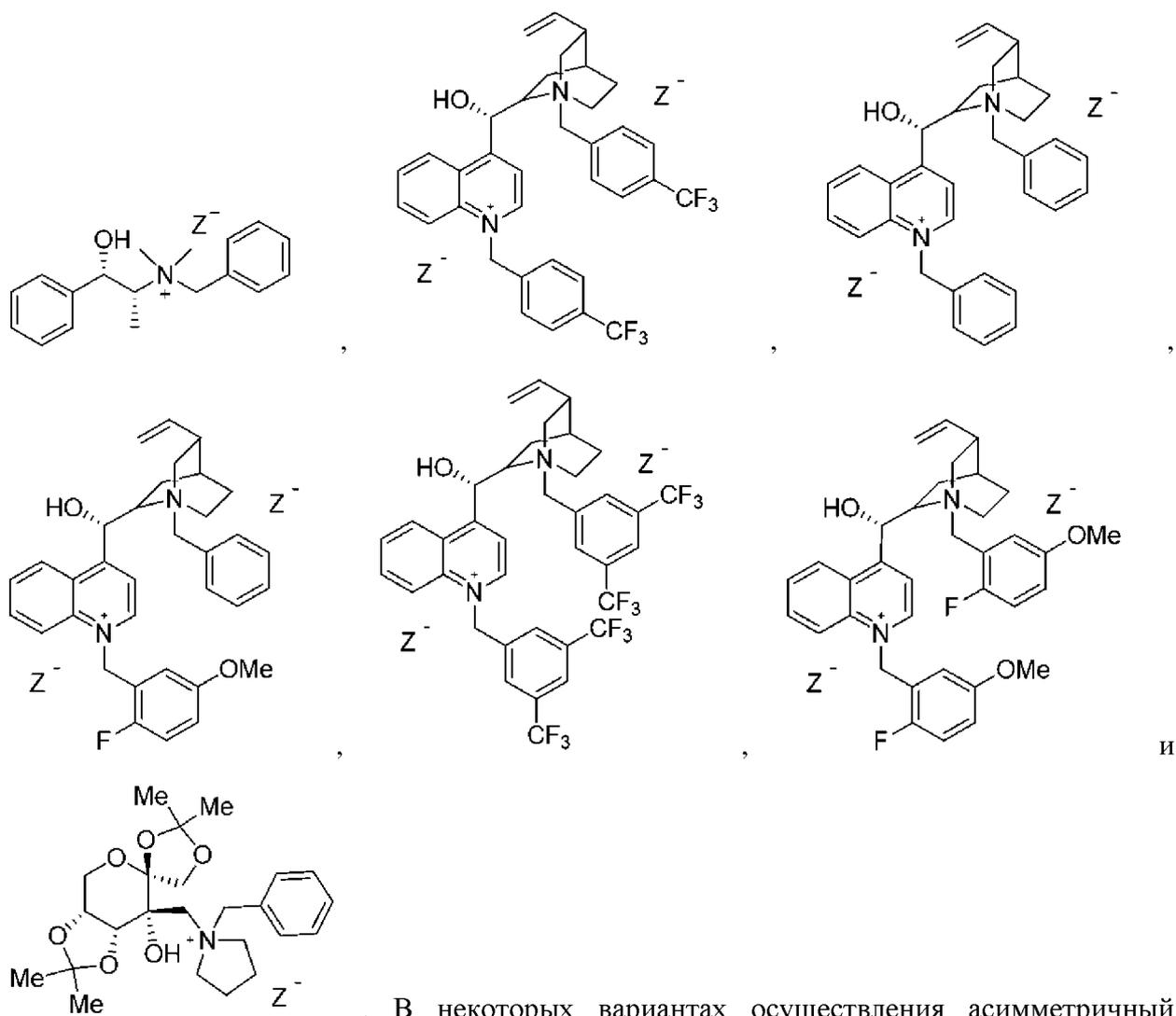
характеризоваться структурой , где Ar³ выбран из C₆₋₂₂арила или 5-12-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S, и Z представляет собой противоион. В некоторых вариантах осуществления Ar³ представляет собой фенил или замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления Ar³ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления замещенный фенил может предусматривать один или два заместителя, независимо выбранных из C₁₋₄алкила, CF₃, Cl, Br, F и OC₁₋₄алкила. В некоторых вариантах осуществления Ar³ представляет собой антраценил. В некоторых вариантах осуществления каждый Ar³ выбран из

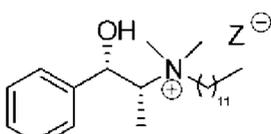


[38] В целом Z представляет собой противоион. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой галогенид-ион, трифлат, мезилат, тозилат или нозилат. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой F⁻, Cl⁻, Br⁻ или I⁻. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой Br⁻.

[39] В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор, применяемый в раскрытых способах, может быть выбран из группы, состоящей из





катализатор представляет собой . В некоторых конкретных случаях для вариантов осуществления, представленных в данном документе, Z представляет собой бромид или хлорид. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой хлорид. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой бромид.

[40] В целом асимметричный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 0,005 до 1,50 молярного эквивалента в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I). В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 0,005 до 1 молярного эквивалента, от 0,05 до 0,5 молярного эквивалента или от 0,05 до 0,25 молярного эквивалента. Например, асимметричный катализатор присутствует в количестве, составляющем 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25 или 1,5 молярного эквивалента в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I). В некоторых вариантах осуществления асимметричный катализатор присутствует в количестве, составляющем 0,25 молярного эквивалента в пересчете на 1,0 молярного эквивалента

соединения (I).

[41] В целом основание может предусматривать неорганическое основание. Предусмотренные неорганические основания включают без ограничения Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 , K_3PO_4 , Na_3PO_4 , Li_3PO_4 , K_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , Li_2HPO_4 , NaHCO_3 , LiHCO_3 и KHCO_3 . В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает Cs_2CO_3 . В некоторых вариантах осуществления неорганическое основание присутствует в количестве, составляющем от 0,95 до 6 молярных эквивалентов в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I). В некоторых вариантах осуществления неорганическое основание может присутствовать в количестве, составляющем от 1 до 5 молярных эквивалентов, от 1 до 4 молярных эквивалентов, от 1 до 3 молярных эквивалентов, от 1 до 2 молярных эквивалентов или 1,5 молярного эквивалента в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I). Например, неорганическое основание может присутствовать в количестве, составляющем 0,95, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2, 3, 4, 5 или 6 молярных эквивалентов в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I).

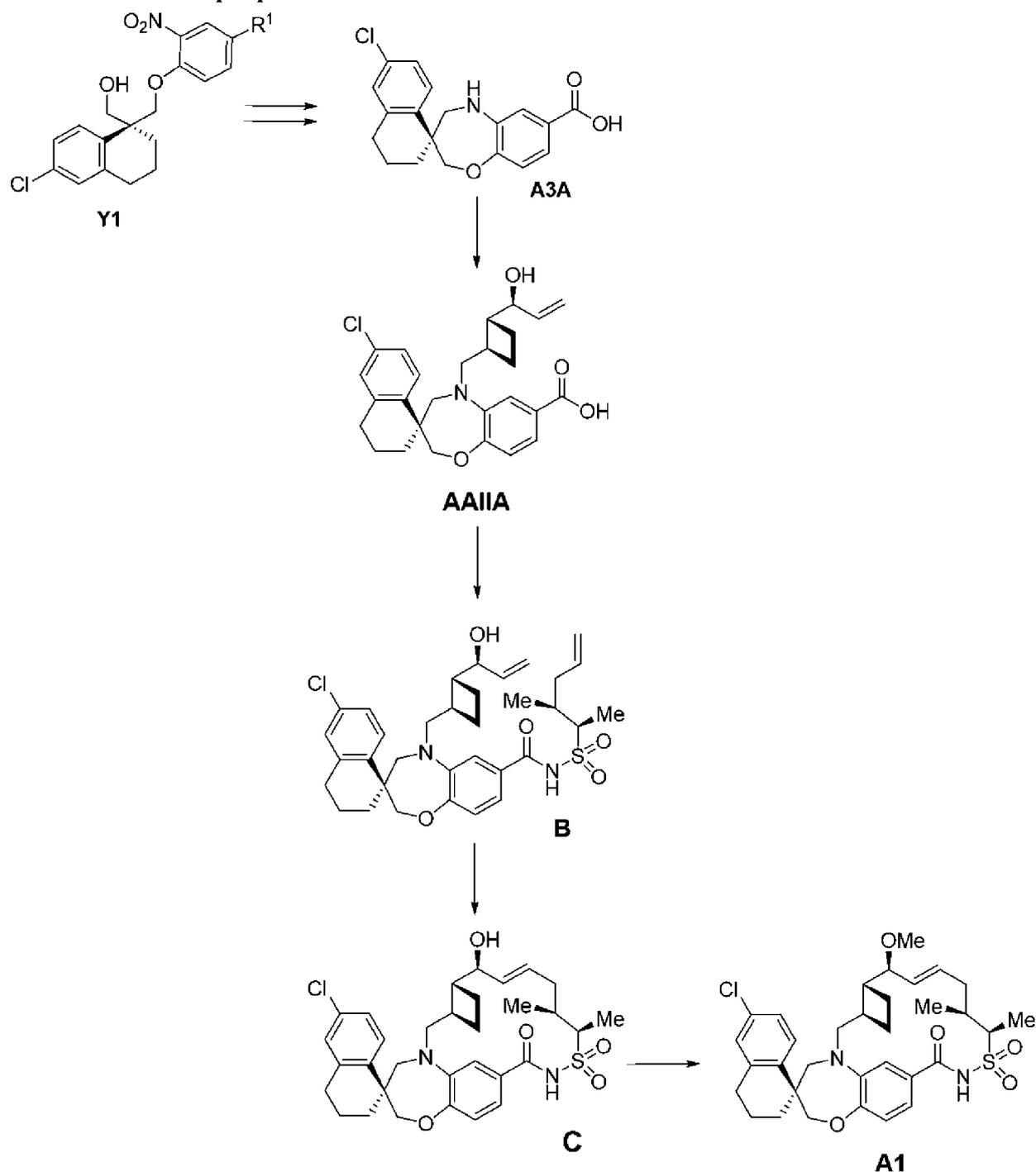
[42] В целом система растворителей является двухфазной. В некоторых вариантах осуществления двухфазная система растворителей может содержать апротонный органический растворитель и воду. Предусмотренные апротонные органические растворители включают без ограничения дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, бензол, циклопентилметилловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, анизол, ксилол, бензотрифторид, 1,2-дихлорэтан, метилизобутилкетон, этилацетат, изопропилацетат или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления апротонный органический растворитель может предусматривать толуол. В некоторых вариантах осуществления апротонный органический растворитель присутствует в концентрации, составляющей от 3 л/кг до 30 л/кг в пересчете на вес соединения (I). Например, апротонный органический растворитель присутствует в концентрации, составляющей 3 л/кг, 4 л/кг, 5 л/кг, 6 л/кг, 7 л/кг, 8 л/кг, 9 л/кг, 10 л/кг, 15 л/кг, 20 л/кг, 25 л/кг или 30 л/кг. В некоторых вариантах осуществления толуол присутствует в концентрации, составляющей от 3 л/кг до 30 л/кг в пересчете на вес соединения (I).

[43] В целом раскрытые в данном документе способы могут включать смешивание при температуре от -40°C до 30°C . В некоторых вариантах осуществления смешивание осуществляют при температуре от -30°C до 30°C , от -20°C до 20°C , от -20°C до 10°C или от -20°C до 5°C . Например, смешивание осуществляют при температуре -40°C , -30°C , -20°C , -15°C , -10°C , -5°C , 0°C , 5°C , 10°C , 20°C или 30°C .

[44] В целом раскрытые в данном документе способы могут включать смешивание в течение от 1 часа до 72 часов. В некоторых вариантах осуществления смешивание осуществляют в течение от 1 часа до 48 часов, от 1 часа до 24 часов, от 1 часа до 20 часов, от 10 часов до 20 часов или от 14 часов до 18 часов. Например, смешивание может происходить в течение 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов или 72 часов.

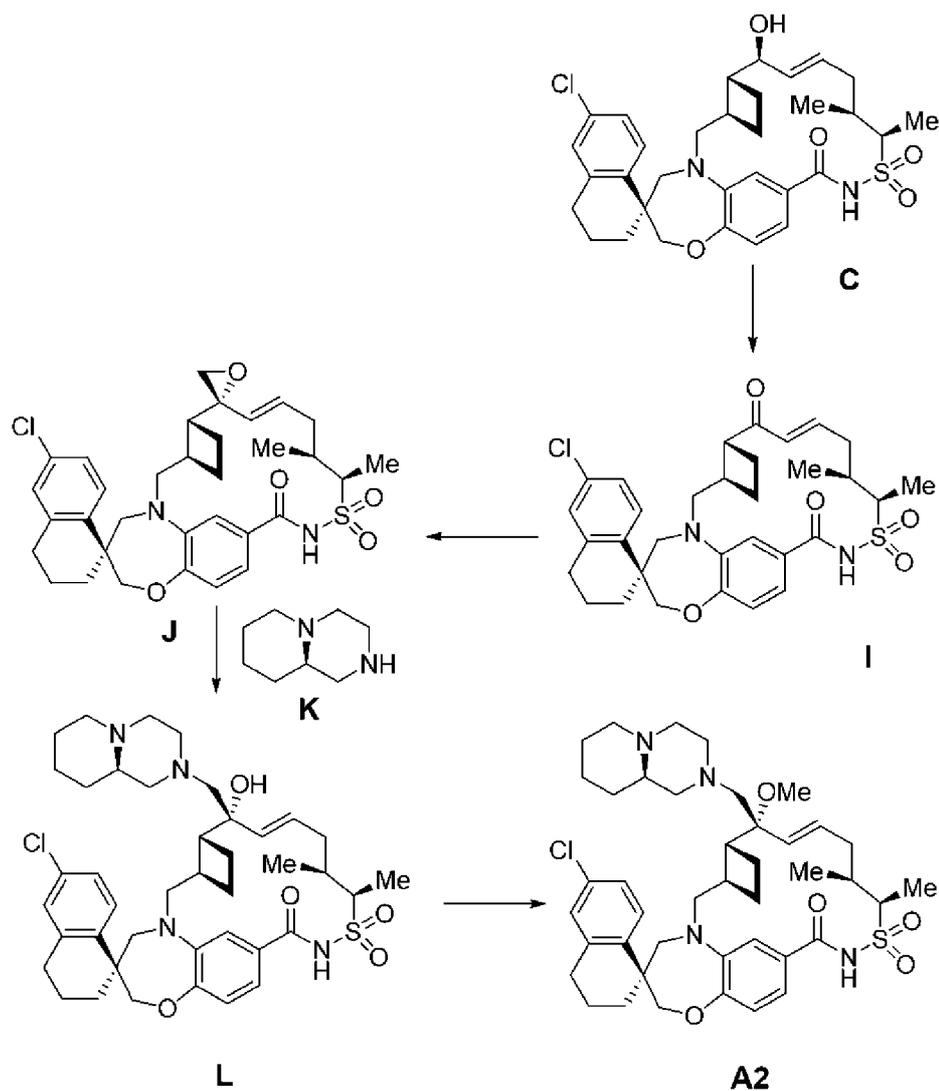
может быть использовано для получения энантиомера А3А, и что выбор катализаторов и условий также может быть использован для получения энантиомера соединения Y1.

Схема 3. Превращение соединения А3 в соединение А1



[48] Как показано выше и описано в патенте США № 9562061, соединение А3А может быть применено для синтеза соединения А1 и его солей и сольватов. Как описано в данном документе, соединение Y1 может быть использовано для получения соединения А1.

Схема 4. Превращение соединения А1 в соединение А2



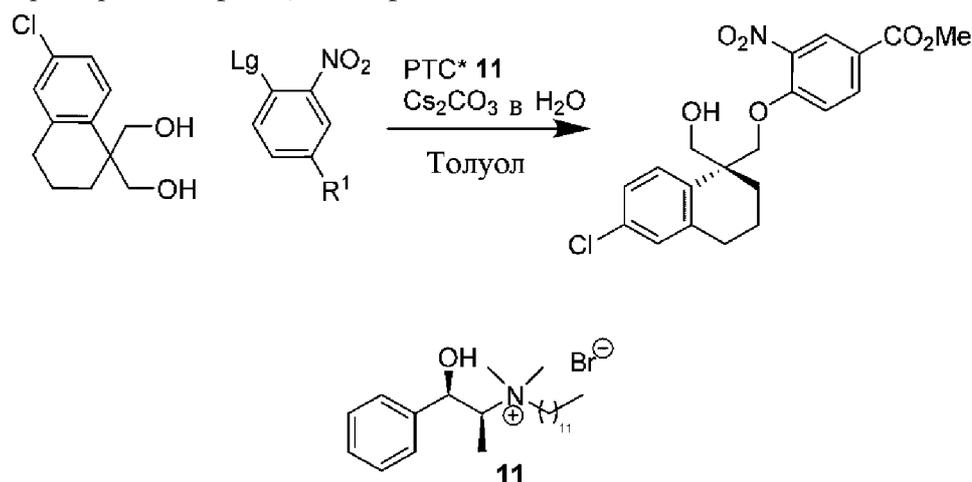
[49] Как показано выше и описано в патенте США № 10300075, соединение С может быть применено для синтеза соединения А2 и его солей и сольватов. Соединение С может быть окислено с получением циклического енона I, как раскрыто в патенте США № 10300075. Затем енон I может быть преобразован в эпоксид J с применением процедур, описанных в патенте США № 10 300 075. Затем эпоксид J можно вводить в реакцию с бициклическим соединением K с получением гидроксисоединения L. Наконец, в результате метилирования соединения L получают соединение А2, как раскрыто в патенте США № 10300075.

[50] Следует понимать, что хотя настоящее изобретение интерпретируется в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание и нижеприведенные примеры предназначены для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема нижеприведенной формулы изобретения.

Примеры

[51] Следующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1. S_NAr реакции с образованием соединения Y



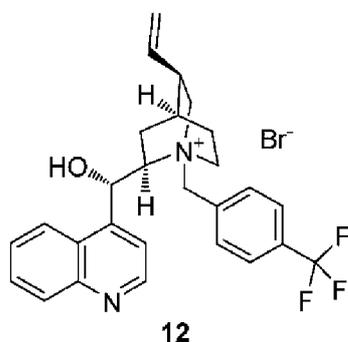
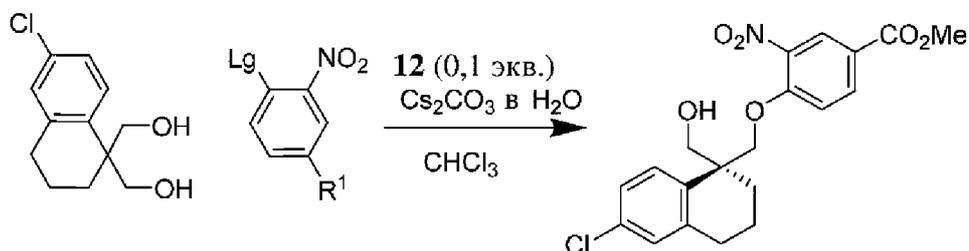
[52] Синтез соединения Y2

[53] **Метил-(R)-4-((6-хлор-1-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метокси)-3-нитробензоат (соединение Y2, где R¹ представляет собой CO₂Me).** Сосуд реактора EasyMax (стекло, 100 мл) последовательно заполняли [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метанолом (THN-ДИОЛ, 3,00 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.), метил-4-фтор-3-нитробензоатом (2,64 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв., где Lg представляет собой F, и R¹ представляет собой метил) и (1R,2S)-N-этил-1-гидрокси-N,N-диметил-1-фенилпропан-2-аминиябромидом (**11**, 1,43 г, 3,31 ммоль, 0,25 экв.). Сосуд помещали в EasyMax Advanced Synthesis Workstation и герметизировали с помощью крышки реактора с шестью входами, оснащенной верхнеприводной мешалкой, впускным отверстием для азота (N₂), датчиком температуры и перегородкой для облегчения перемешивания. В реактор помещали толуол (82,5 мл, 27,5 объемов, 0,15 М относительно THN-ДИОЛА) и остальные отверстия герметизировали резиновыми септами. Реакционную смесь перемешивали (верхнеприводная мешалка, 800 об./мин.), что приводило к получению грязно-белого, слегка гетерогенного раствора (тонкодисперсные частицы). Реакционную смесь охлаждали (температура рубашки составляла -20,0°C) до достижения внутренней температуры -17,0°C. В это время водный карбонат цезия (4,54 мл, 13,2 ммоль, 1,0 экв., водн. раствор 50 вес.%) добавляли к реакционной смеси через септу с помощью шприца (по каплям, 2 мин.). После добавления основания реакционная смесь становилась светло-желтого цвета. Раствор оставляли перемешиваться в течение 16 ч. (температура рубашки составляла -20,0°C). По прошествии этого времени перемешивание прекращали, смесь нагревали (5°C) и желтую реакционную смесь переносили в делительную воронку (250 мл). Аликвоту этого раствора отбирали для анализа методом ЛС. В делительную воронку добавляли воду (30 мл, 10 объемов), смесь осторожно встряхивали и продували. Двухфазную смесь оставляли осаждаться (10 мин.) и фазы разделяли. После анализа обеих фаз методом ЛС органический слой концентрировали с помощью роторного испарителя с получением густого желтого масла. Такую неочищенную реакционную смесь очищали автоматизированной колоночной хроматографией на силикагеле (колонка Biotage, 340 г,

градиент 5-40% EtOAc в гептане, колонка 16 объемов) с получением соединения Y2, где R¹ представляет собой CO₂Me, в виде слегка желтого стеклообразного твердого вещества (0,930 г, выход 17,3%, 54% э. и.).

[54] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (ppm)=8,53 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=2,2, 8,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 3H), 4,34-4,21 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,38 (br s, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ (ppm)=164,9, 155,5, 140,4, 138,9, 135,6, 135,5, 132,7, 129,3, 129,1, 127,5, 126,3, 122,8, 114,1, 74,5, 67,6, 52,5, 30,2.

[55] Хотя соединение Y1 не синтезировали выше, химическая реакция была направлена на подтверждение разработки асимметричного нуклеофильного ароматического замещения данным катализатором. Не ограничиваясь какой-либо теорией предполагается, что применение энантиомера асимметричного катализатора **11** может приводить к получению соединения Y1.

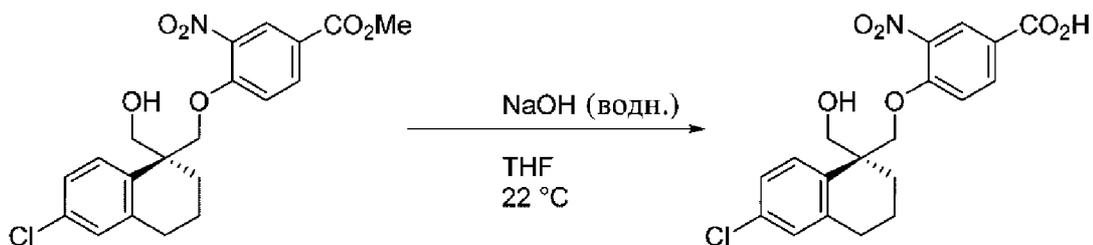


[56] *Синтез Y1*

[57] **Метил-(S)-4-((6-хлор-1-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метокси)-3-нитробензоат (соединение Y1, где R¹ представляет собой CO₂Me).** Флакон заполняли N-[4-(трифторметил)бензил]цинхониниябромидом (0,10 экв., 6,7 мг), [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метанолом (ТНН-ДИОЛ, 1,0 экв., 23 мг), метил-4-фтор-3-нитробензоатом (1,0 экв., 20 мг, где Lg представляет собой F, и R¹ представляет собой метил) и CHCl₃ (167 мкл). Флакон охлаждали до +1°C и в него помещали карбонат цезия (раствор 50 вес.%, 1 экв.). Флакон встряхивали в течение 16 ч., а затем гасили 1 н. HCl (50 мкл). Анализ HPLC показывал, что указанное в названии соединение (Y1) было образовано в конверсии 32%, 32% э. и.

Пример 2. Гидролиз и окисление соединения Y, например Y1

[58] Реакция гидролиза



[59] **(S)-4-((6-хлор-1-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метокси)-3-нитробензойная кислота** (соединение Y1, где R¹ представляет собой CO₂H). Реактор EasyMax объемом 100 мл заполняли соединением Y1 в виде твердого вещества, где R¹ представляет собой CO₂Me, (2,00 г, 4,93 ммоль, 1,0 экв.) и THF (20,0 мл, 10 об.). Реактор герметизировали с помощью крышки реактора с шестью входами, оснащенной верхнеприводной мешалкой, впускным отверстием для N₂ и датчиком температуры. 5 н. водный раствор гидроксида натрия (4,93 мл, 24,6 ммоль, 5,0 экв.) постепенно добавляли с помощью шприца, поддерживая температуру внутренней реакции от 22 до 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 22 °C в течение 23 часов, после чего pH доводили до pH 1 с помощью 6 н. водного раствора HCl (5 мл). Реакционную смесь переносили на делительную воронку и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (15 мл) и объединенные органические экстракты промывали H₂O (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток поглощали в небольшом количестве DCM и концентрировали с удалением избытка 2-МеТНФ. Неочищенное соединение Y1, где R¹ представляет собой CO₂H, получали в виде белого твердого вещества (1,72 г, 87% вес/вес, выход 96%).

[60] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 13,28 (br s, 1H), 8,38 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,35 (dd, J=9,5, 27,5 Гц, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 2,76 (t, J=6,2 Гц, 2H), 1,96-1,73 (m, 4H); ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ 166,3, 155,8, 141,6, 139,6, 137,7, 136,2, 131,6, 130,7, 129,2, 127,1, 126,2, 123,7, 116,1, 74,9, 66,4, 30,7, 28,5, 19,3.

[61] Реакция окисления



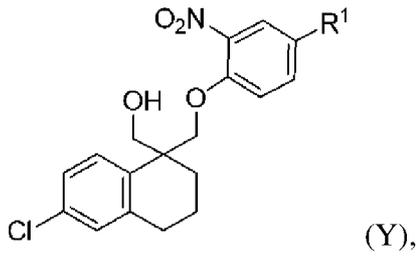
[62] **(R)-4-((6-хлор-1-формил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метокси)-3-нитробензойная кислота**. Реактор EasyMax объемом 100 мл, оснащенный верхнеприводной мешалкой, датчиком температуры и впускным отверстием для N₂, заполняли соединением Y1, где R¹ представляет собой CO₂H, (1,85 г, 4,72 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (9,25 мл, 5,0 об.). К этой взвеси добавляли N, N-диизопропилэтиламин (3,05

мл, 23,6 ммоль, 5,0 экв). Полученный прозрачный желтый раствор охлаждали до 0°C. Постепенно с помощью шприца добавляли диметилсульфоксид (DMSO) (5,55 мл, 3,0 об.), а затем SO₃-пиридин (1,88 г, 11,8 ммоль, 2,50 экв.) тремя порциями. После добавления реакционную смесь нагревали до 20°C в течение 1 часа и перемешивали в течение 2 часов при 20°C. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 3 путем добавления 10% водного раствора NaHSO₄ (15 мл). Смесь переносили на делительную воронку и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (15 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток поглощали в 2,5 об. уксусной кислоты и добавляли по каплям 1,5 об. H₂O. Полученную взвесь выдерживали в течение 1 часа, затем фильтровали, промывали дополнительным количеством H₂O. Получали светло-коричневое твердое вещество, которое было загрязнено избытком диизопропилэтиламина. Повторно получали взвесь твердого вещества в H₂O (5 мл), выдерживали в течение 2,5 часов и фильтровали, промывали дополнительным количеством H₂O. Соединение Y1, где R¹ представляет собой CO₂H, получали в виде белого порошка (1,18 г, 90,5% вес/вес, выход 67%).

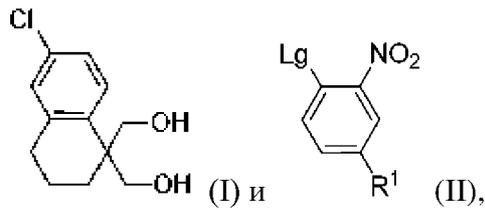
[63] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9,63 (s, 1H), 8,30 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, J=2,1 Гц, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,73 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,74 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,16 (ddd, J=3,2, 9,2, 13,1 Гц, 1H), 1,96 (ddd, J=3,0, 8,4, 13,8 Гц, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H); ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ 201,8, 166,2, 155,1, 142,2, 139,6, 136,1, 133,1, 131,5, 130,9, 130,2, 127,1, 126,9, 124,3, 116,4, 73,2, 53,8, 29,9, 26,4, 18,9.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза соединения Y или его соли,



включающий смешивание соединения (I), соединения (II), катализатора и основания в двухфазной системе растворителей с образованием соединения Y,



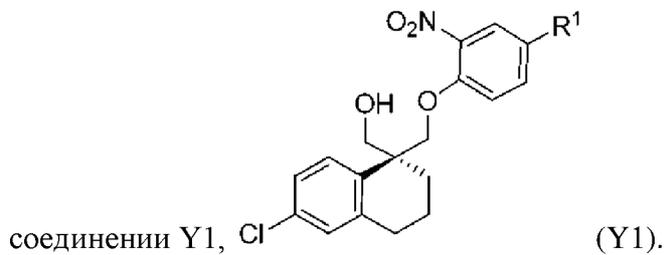
где

R^1 представляет собой CO_2C_{1-6} алкил, CO_2H , $CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CO_2Ar^1 , CO_2Bn или CN ;

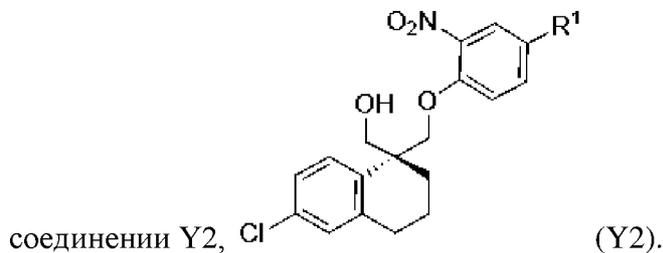
Lg представляет собой уходящую группу; и

Ar^1 представляет собой C_{6-22} арил или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S.

2. Способ по п. 1, где соединение Y характеризуется стереохимией, как показано в



3. Способ по п. 1, где соединение Y характеризуется стереохимией, как показано в



4. Способ по любому из пп. 1-3, где R^1 представляет собой CO_2C_{1-6} алкил.

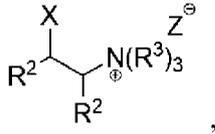
5. Способ по п. 4, где R^1 представляет собой $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2$ изоPr, $-CO_2n$ -Pr, $-CO_2$ трет-Bu, $-CO_2n$ -Bu, $-CO_2$ втор-Bu, CO_2Bn или CO_2Ph .

6. Способ по п. 5, где R^1 представляет собой $-CO_2Me$.

7. Способ по любому из пп. 1-3, где R^1 представляет собой CN .

8. Способ по любому из пп. 1-3, где R^1 представляет собой $-CO_2H$.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где Lg представляет собой галоген или сульфонил.
 10. Способ по п. 9, где Lg представляет собой F, Cl, Br, I, мезил, тозил, нозил или трифлил.
 11. Способ по п. 10, где Lg представляет собой F.
 12. Способ по любому из пп. 1-11, где катализатор представляет собой асимметричный катализатор.
 13. Способ по п. 12, где асимметричный катализатор характеризуется структурой



где

каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-22} алкил, C_{5-8} циклоалкил или Ar^1 , или каждый R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный циклоалкил;

каждый R^3 независимо представляет собой C_{1-22} алкил, C_{5-8} циклоалкил, Vn или Ar^1 , или

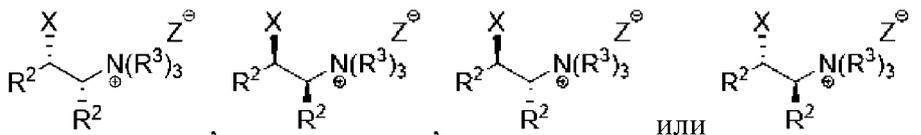
два R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти-двадцати пятичленный гетероцикл, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S;

X представляет собой OH, $\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{N}}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, C_{1-6} галогеналкил, SH, SC_{1-6} алкил, NHSO_2Ar^1 , $\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил, NHSOC_{1-6} алкил или NHSOAr^1 ;

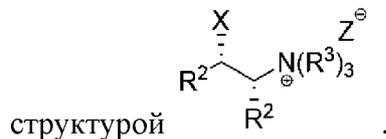
каждый R^{N} независимо представляет собой H, C_{1-12} алкил или Ar^1 ; и

Z представляет собой противоион.

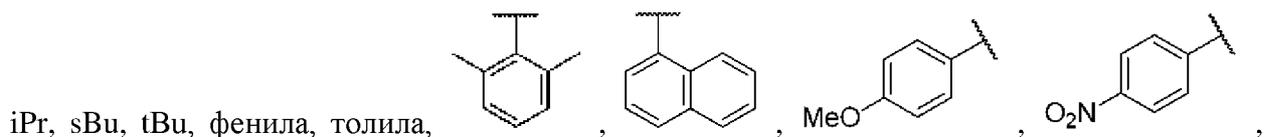
14. Способ по п. 13, где асимметричный катализатор характеризуется структурой

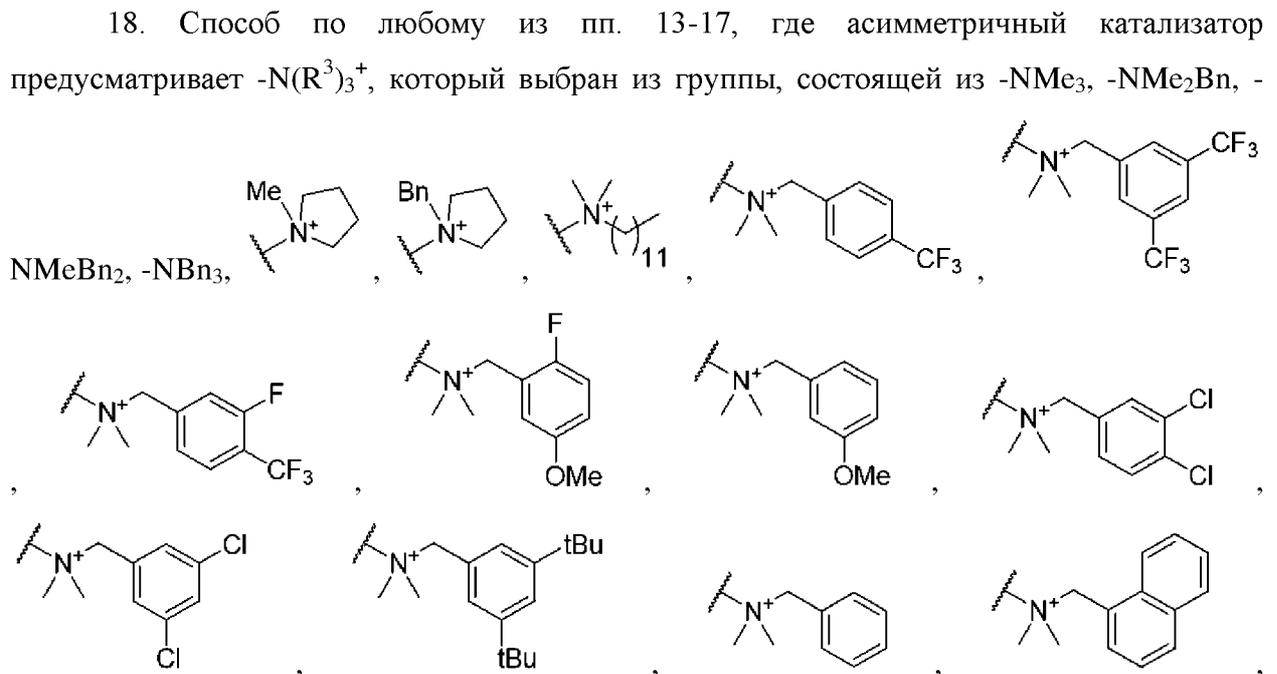
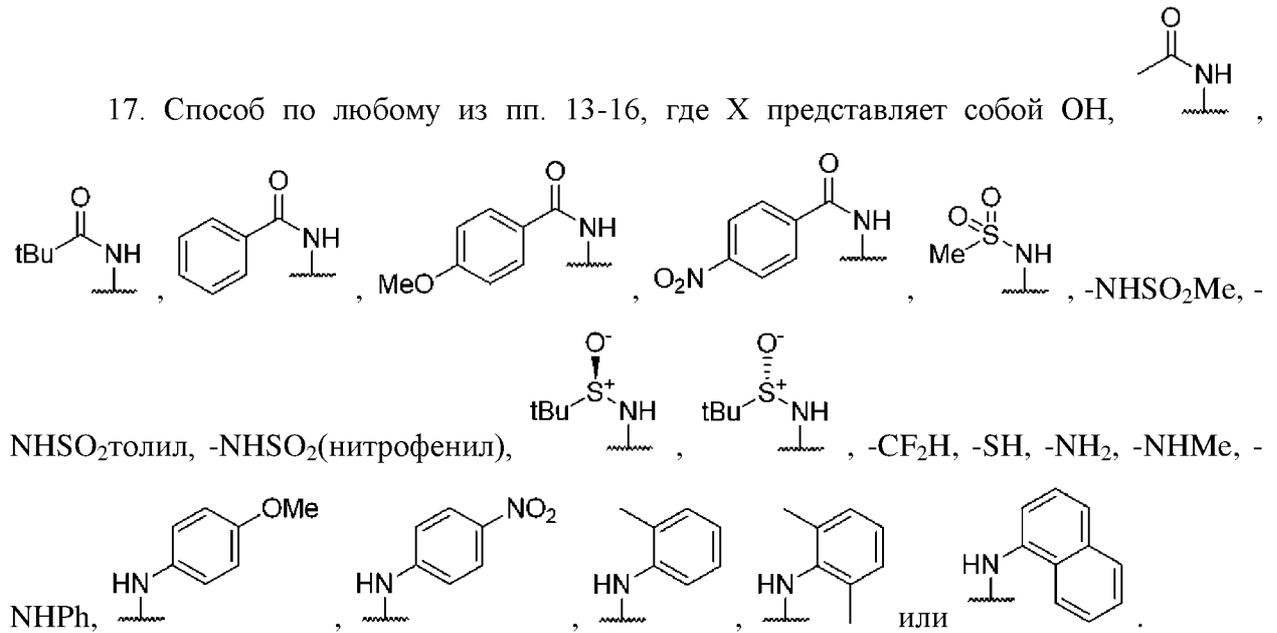


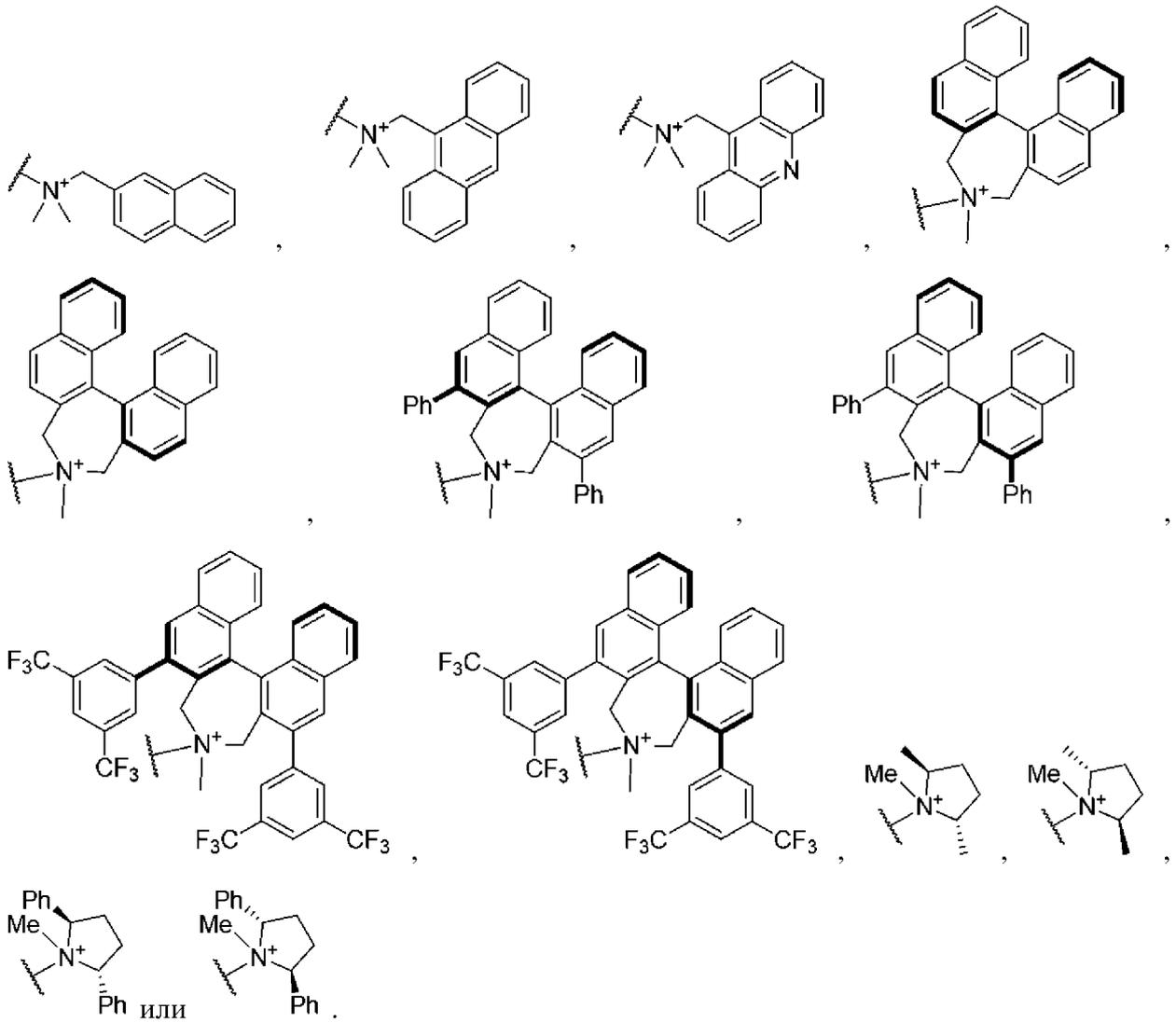
15. Способ по п. 14, где асимметричный катализатор может характеризоваться



16. Способ по любому из пп. 13-15, где каждый R^2 независимо выбран из Me, Et,







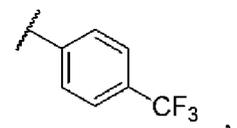
19. Способ по п. 12, где асимметричный катализатор характеризуется структурой

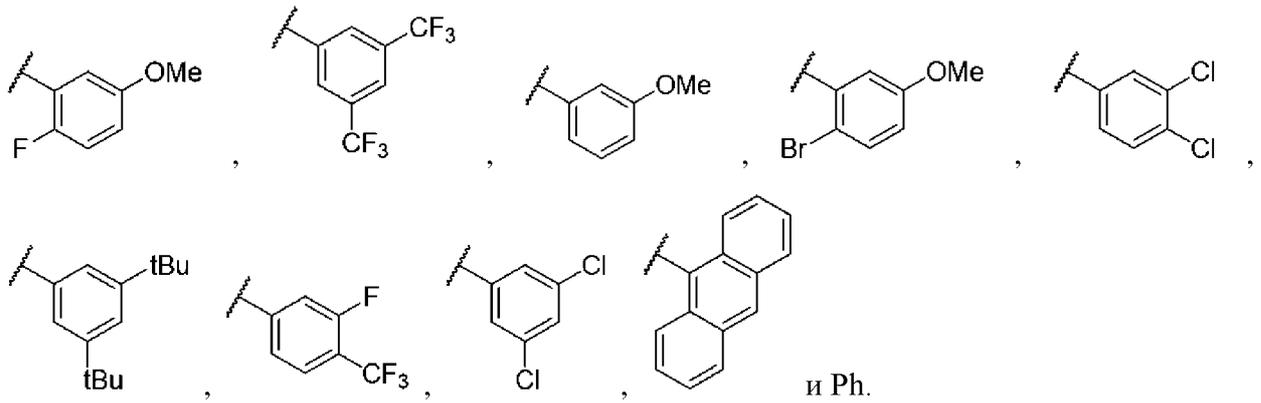
, где каждый Ar^2 независимо выбран из C_6-22 арила или 5-12-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S, и Z представляет собой противоион.

20. Способ по п. 19, где по меньшей мере один Ar^2 представляет собой фенил или замещенный фенил.

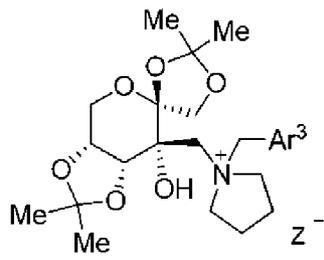
21. Способ по п. 20, где каждый Ar^2 представляет собой фенил.

22. Способ по п. 20, где каждый Ar^2 независимо выбран из





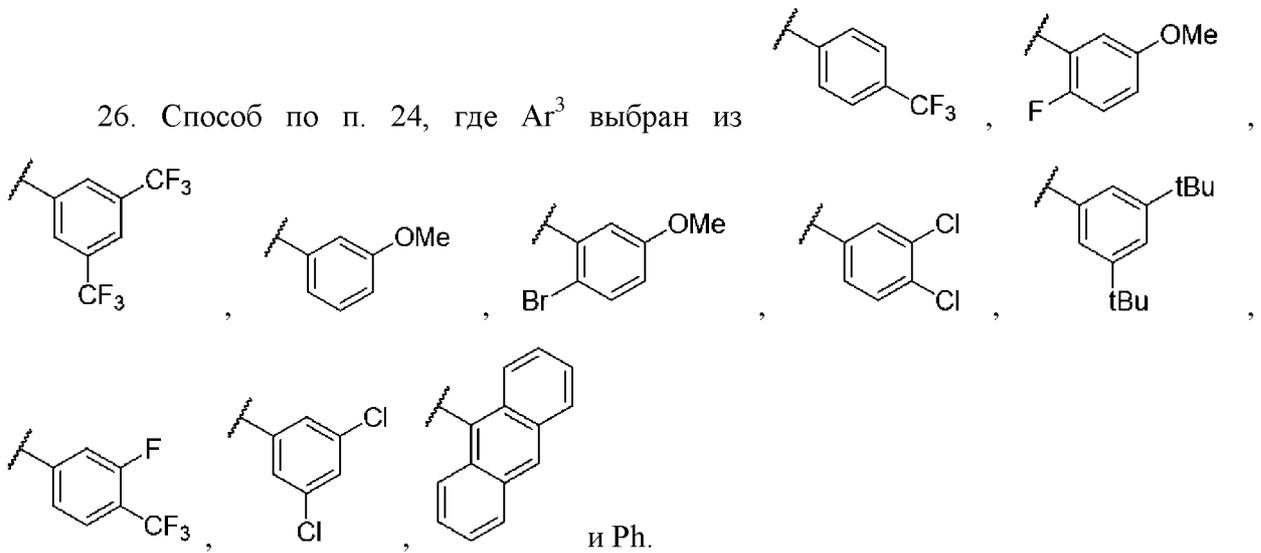
23. Способ по п. 12, где асимметричный катализатор характеризуется структурой



, где Ar³ выбран из C₆₋₂₂арила или 5-12-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S, и Z представляет собой противоион.

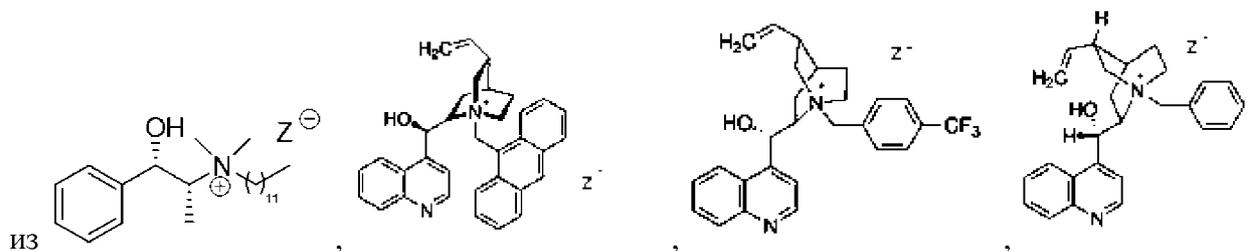
24. Способ по п. 23, где Ar³ представляет собой фенил или замещенный фенил.

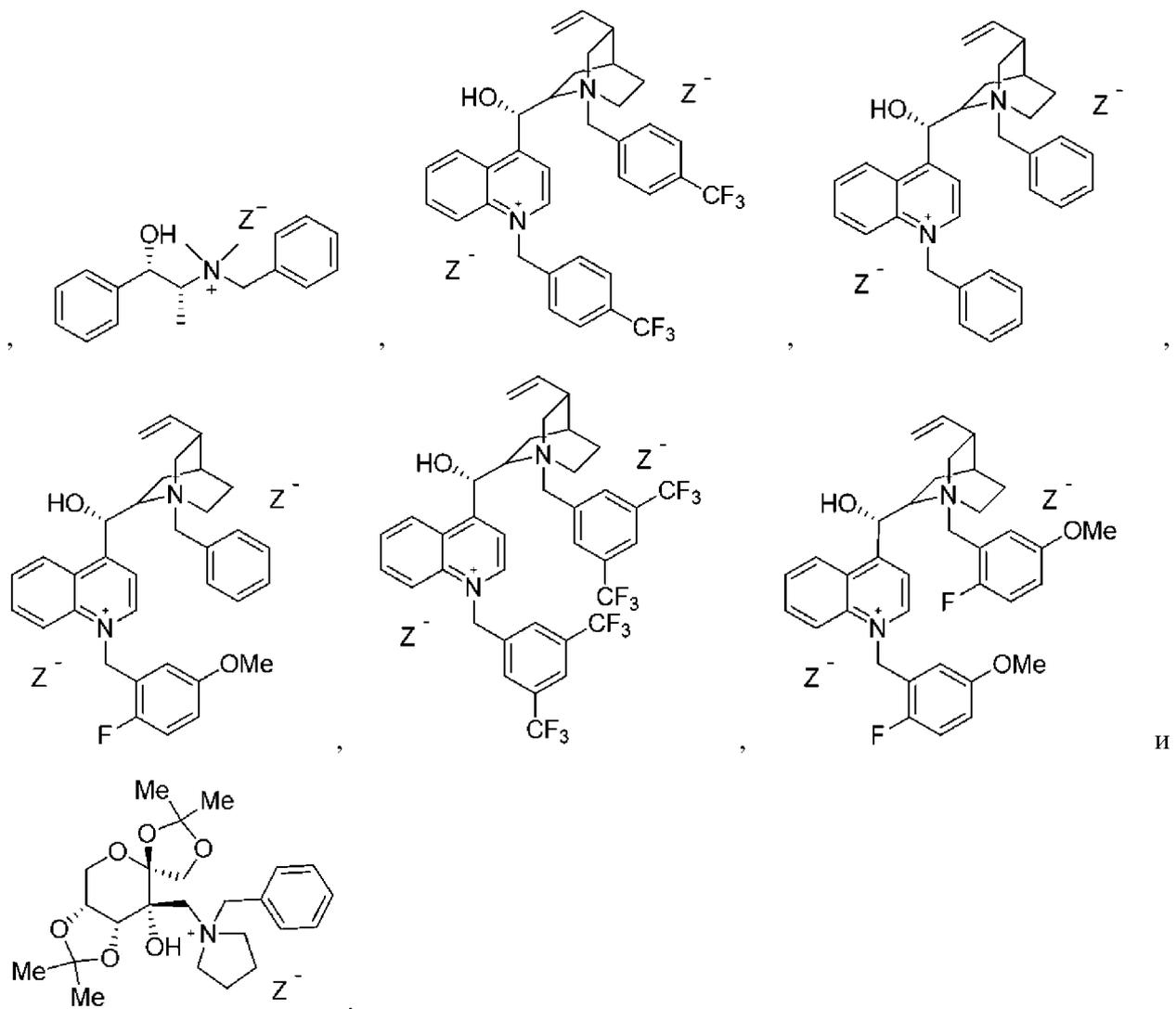
25. Способ по п. 24, где Ar³ представляет собой фенил.



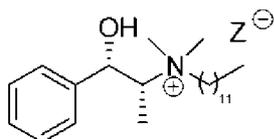
26. Способ по п. 24, где Ar³ выбран из

27. Способ по п. 12, где асимметричный катализатор выбран из группы, состоящей





28. Способ по п. 27, где асимметричный катализатор представляет собой



29. Способ по любому из пп. 12-28, где Z представляет собой галогенид-ион, трифлат, мезилат, тозилат или нозилат.

30. Способ по п. 29, где Z представляет собой хлорид или бромид.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где основание предусматривает неорганическое основание.

32. Способ по п. 31, где основание предусматривает Cs₂CO₃, K₂CO₃, Rb₂CO₃, Na₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, CaCO₃, MgCO₃, K₃PO₄, Na₃PO₄, Li₃PO₄, K₂HPO₄, Na₂HPO₄, Li₂HPO₄, NaHCO₃, LiHCO₃ или KHCO₃.

33. Способ по п. 32, где основание предусматривает Cs₂CO₃.

34. Способ по любому из пп. 31-33, где неорганическое основание присутствует в количестве, составляющем от 0,95 до 6 молярных эквивалентов в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I).

35. Способ по любому из пп. 1-34, где двухфазная система растворителей содержит апротонный органический растворитель и воду.

36. Способ по п. 35, где апротонный органический растворитель предусматривает дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, бензол, циклопентилметилловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, анизол, ксилол, бензотрифторид, 1,2-дихлорэтан, метилизобутилкетон, этилацетат, изопропилацетат или их комбинацию.

37. Способ по п. 36, где апротонный органический растворитель предусматривает толуол.

38. Способ по п. 37, где толуол присутствует в концентрации, составляющей от 3 л/кг до 30 л/кг в пересчете на вес соединения (I).

39. Способ по любому из пп. 35-38, включающий смешивание соединения (I), соединения (II) и катализатора в апротонном органическом растворителе перед добавлением основания.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где смешивание осуществляют при температуре от -40°C до 30°C .

41. Способ по п. 40, где смешивание осуществляют при температуре от -15°C до -25°C .

42. Способ по любому из пп. 1-41, где смешивание осуществляют в течение от 1 часа до 72 часов.

43. Способ по п. 42, где смешивание осуществляют в течение от 14 часов до 18 часов.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где соединение (II) присутствует в количестве, составляющем от 0,9 до 2 молярных эквивалентов в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I).

45. Способ по п. 44, где соединение (II) присутствует в количестве, составляющем 1,0 молярного эквивалента в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I).

46. Способ по любому из пп. 1-45, где асимметричный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 0,005 до 1,50 молярного эквивалента в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I).

47. Способ по п. 46, где асимметричный катализатор присутствует в количестве, составляющем 0,25 молярного эквивалента в пересчете на 1,0 молярного эквивалента соединения (I).

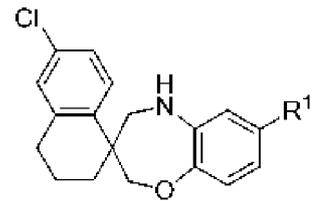
48. Способ по любому из пп. 1-47, где соединение Y получают с энантиомерным избытком, составляющим 30% или больше.

49. Способ по п. 48, где соединение Y получают с энантиомерным избытком, составляющим 40% или больше.

50. Способ по п. 49, где соединение Y получают с энантиомерным избытком, составляющим 50% или больше.

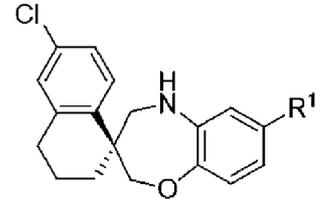
51. Способ по любому из пп. 1-50, дополнительно включающий проведение

синтеза соединения A3 или его соли или сольвата из соединения Y,
(A3).



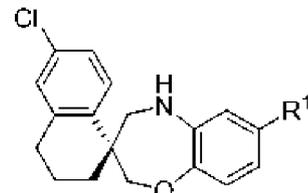
52. Способ по п. 51, где соединение A3 или его соль или сольват характеризуется

структурой A3A или представлено его солью или сольватом,
(A3A).



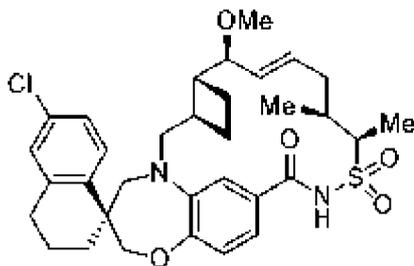
53. Способ по п. 51, где соединение A3 или его соль или сольват характеризуется

структурой A3B или представлено его солью или сольватом,



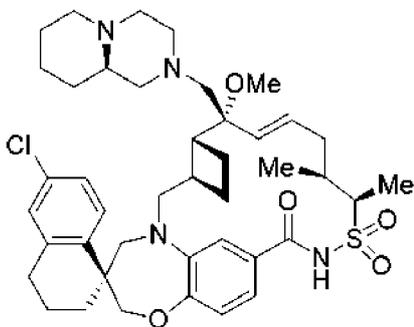
(A3B).

54. Способ по любому из пп. 1-53, дополнительно включающий проведение синтеза соединения A1 или его соли или сольвата из соединения Y,



(A1).

55. Способ по любому из пп. 1-53, дополнительно включающий проведение синтеза соединения A2 или его соли или сольвата из соединения Y,



(A2).

По доверенности