

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391469 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.01

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.23

(51) Int. Cl. C07C 67/14 (2006.01)  
C07C 67/293 (2006.01)  
C07C 69/16 (2006.01)  
C07C 69/78 (2006.01)  
C07D 513/10 (2006.01)  
B01J 31/28 (2006.01)

(54) ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ АЛКЕНИЛИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ

(31) 63/118,057

(32) 2020.11.25

(33) US

(86) PCT/US2021/060447

(87) WO 2022/115400 2022.06.02

(71) Заявитель:  
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

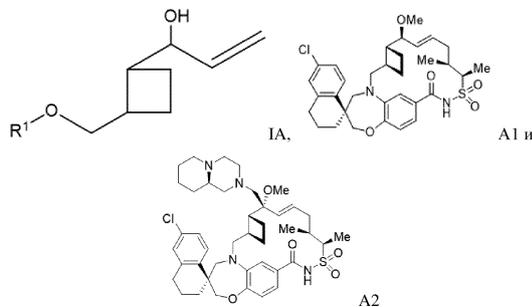
(72) Изобретатель:

Боком Кайл Д., Корбетт Майкл Т.,  
Цуй Шен, Лэнджилл Нил Ф., Ротели  
Андреас Рене, Профета Роберто, Смит  
Остин Г. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе представлены способы проведения синтеза промежуточных соединений, применимых в получении ингибиторов Mcl-1. В частности, в данном документе представлены способы проведения синтеза соединения IA, где R<sup>1</sup> описан в данном документе. Соединение IA может быть применимо в проведении синтеза соединения A1 или его соли или сольвата и соединения A2 или его соли или сольвата.



A1

202391469

202391469

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578305EA/032

### ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ АЛКЕНИЛИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

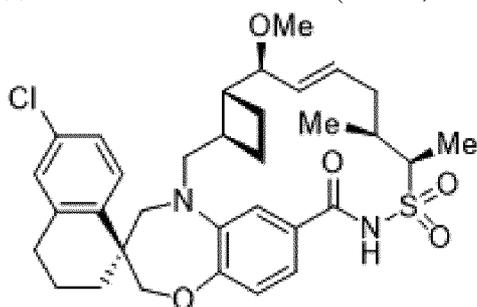
[001] Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/118057, поданной 25 ноября 2020 года, которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей, как если бы она была полностью изложена в данном документе.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[002] Настоящее изобретение относится к способам проведения синтеза и очистки 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<sup>3,6</sup>.0<sup>19,24</sup>]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединение 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'-диметил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0<sup>3,6</sup>.0<sup>19,24</sup>]пентакоза [8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединение A2; AMG 397), его соли или сольвата. Такие соединения являются ингибиторами белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1).

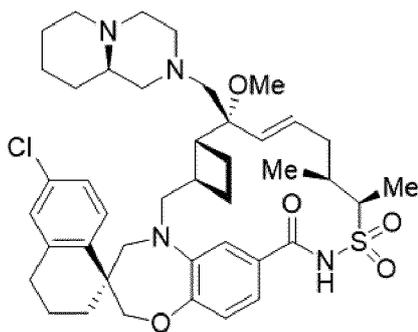
### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[003] 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<sup>3,6</sup>.0<sup>19,24</sup>]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A1) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1):



(A1).

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



(A2).

[005] Одной общей характеристикой рака человека является сверхэкспрессия Mcl-1. Сверхэкспрессия Mcl-1 препятствует тому, чтобы раковые клетки подвергались запрограммированной гибели клеток (апоптозу), что обеспечивает выживание клеток, несмотря на обширное генетическое повреждение.

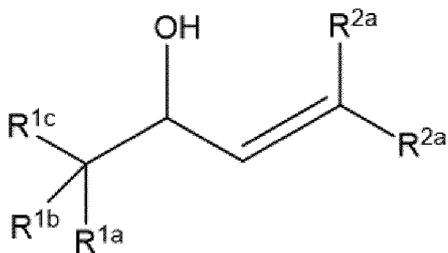
[006] Mcl-1 является представителем семейства белков Bcl-2. Семейство Bcl-2 включает проапоптотические представители (такие как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, что является стадией 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. Исследование показало, что ингибиторы Mcl-1 могут быть пригодными для лечения видов рака. Mcl-1 сверхэкспрессируется при многочисленных видах рака.

[007] 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 большему выходу и чистоте соединения A1, особенно для коммерческого производства соединения A1.

[008] 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 большему выходу и чистоте соединения A2, особенно для коммерческого производства соединения A2.

Сущность изобретения

[009] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения формулы VI, при этом соединение формулы VI характеризуется формулой



VI,

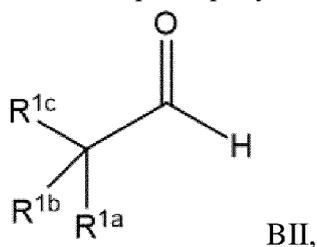
где способ включает

а) обеспечение реакции соединения формулы ВП с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и необязательно растворителя с образованием смеси продуктов, содержащей соединение формулы VI, при этом катализатор получен из соли меди I или соли меди II и фосфина;

где фосфин представлен по меньшей мере двумя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере одним эквивалентом дифосфина в пересчете на соль меди I или представлен по меньшей мере четырьмя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере двумя эквивалентами дифосфина в пересчете на соль меди II;

и дополнительно где  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода алкенильной группы, который не связан непосредственно с атомом бора алкенилборного соединения, связан с 2 группами  $R^{2a}$ , при этом каждая  $R^{2a}$  независимо выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильной или -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арильной группы, при этом арильная группа является незамещенной или замещенной с помощью 1 или 2 групп  $R^{3a}$ , независимо выбранных из -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -NO<sub>2</sub>, галогена или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; и дополнительно где если одна из групп  $R^{2a}$  представляет собой арильную группу, то другая группа  $R^{2a}$  не представляет собой арильную группу;

где ВП характеризуется формулой



где

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  независимо выбраны из -H, или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, или  $OR^{1d}$ , при этом  $R^{1d}$  выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиларила, при этом арил в группе  $R^{1d}$  представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

или  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  могут соединены с образованием кольца, содержащего 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членов кольца, не содержащих или содержащих 1 атом кислорода, при этом кольцо является незамещенным или замещенным с помощью 1 или 2 заместителей, выбранных из -OR<sup>1e</sup> или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sup>1e</sup>;

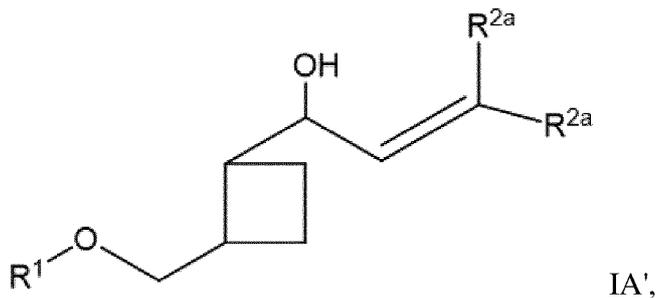
$R^{1e}$  выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -CH<sub>2</sub>арила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиранила, арила или -C=O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, при этом арил группы  $R^{1e}$  представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -OR<sup>1f</sup>, -галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила или -C=O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

$R^{1f}$  выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиранила или -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-арила, при этом арил группы  $R^{1f}$  представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое

кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -ОН, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -О-Si(C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, галогена или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила; и

б) обеспечение реакции смеси продуктов с окисляющим средством с окислением фосфиновых фрагментов в фосфине до фосфиноксидов с получением окисленного фосфина.

[010] В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения формулы IA', при этом соединение формулы IA' характеризуется формулой

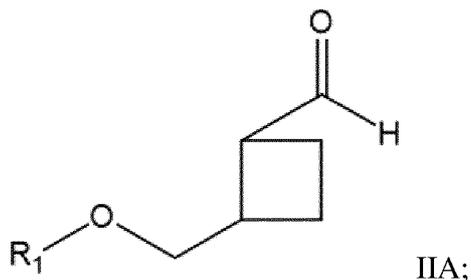


где способ включает

обеспечение реакции соединения формулы ПА с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и необязательно растворителя с образованием смеси продуктов, содержащей соединение формулы IA', при этом катализатор получен из соли меди I или соли меди II и фосфина, при этом фосфин представлен по меньшей мере двумя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере одним эквивалентом дифосфина в пересчете на соль меди I или представлен по меньшей мере четырьмя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере двумя эквивалентами дифосфина в пересчете на соль меди II,

и дополнительно где sp<sup>2</sup>-гибридизованный атом углерода алкенильной группы, который не связан непосредственно с атомом бора алкенилборного соединения, связан с 2 группами R<sup>2a</sup>, при этом каждая R<sup>2a</sup> независимо выбрана из -H, -С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильной или -С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арильной группы, при этом арильная группа является незамещенной или замещенной с помощью 1 или 2 групп R<sup>3a</sup>, независимо выбранных из -С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -NO<sub>2</sub>, галогена или -О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила; и дополнительно где если одна из групп R<sup>2a</sup> представляет собой арильную группу, то другая группа R<sup>2a</sup> не представляет собой арильную группу;

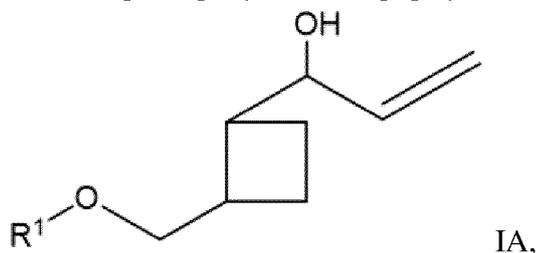
где соединение формулы ПА характеризуется структурой



где R<sup>1</sup> выбрана из -H, -С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -C=O-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -C=Oарила, -Si(C<sub>1</sub>-

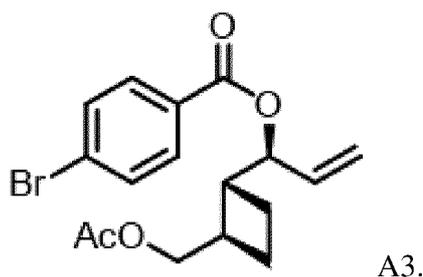
С<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиранила или -С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкиларила, при этом арильная группа в группе R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -ОН, NO<sub>2</sub>, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, галогена или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила.

[011] В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы IA, характеризующееся формулой

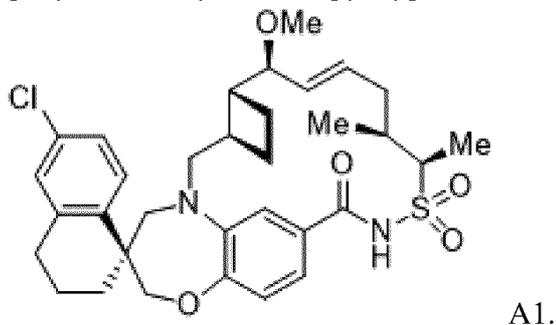


где R<sup>1</sup> выбрана из -H, -С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, С=О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -Si(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиранила, -С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкиларила, при этом арил в группе R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -ОН, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, галогена или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила.

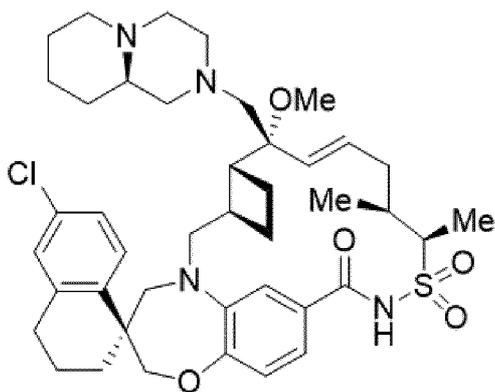
[012] В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения A3 с применением соединения IA, где соединение A3 характеризуется следующей структурой:



[013] В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения A1 с применением соединения IA, где соединение A1 характеризуется следующей структурой:



[014] В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения A2 с применением соединения IA, где соединение A2 характеризуется следующей структурой:



A2.

[015] Другие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из следующего описания и формулы изобретения.

#### Подробное описание изобретения

[016] Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и т. д., применяемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как модифицируемые во всех случаях с помощью термина “приблизительно”. Соответственно, если не указано противоположное, числовые параметры, представленные в следующих описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут изменяться в зависимости от стандартного отклонения, полученного в их соответствующих экспериментальных измерениях.

[017] При использовании в данном документе, если любая переменная встречается больше чем один раз в химической формуле, ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае. Если химическая структура и химическое название противоречат друг другу, химическая структура является определяющей для идентичности соединения. Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (например, геометрические изомеры), энантиомеры или диастереомеры. Соответственно, любые химические структуры в пределах объема представленного описания, полностью или отчасти, с относительной конфигурацией, охватывающей все возможные энантиомеры и стереоизомеры проиллюстрированных соединений, включая стереоизомерически чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую) и энантиомерные и стереоизомерные смеси. Энантиомерные и стереоизомерные смеси можно разделять на компонентные энантиомеры или стереоизомеры с применением методик разделения или методик хирального синтеза, широко известных специалисту в данной области техники.

[018] Подразумевается, что термин "содержащий" является открытым, т. е. всеохватывающим и неограничивающим. Он может применяться в данном документе синонимично с "характеризующийся" или "включающий". Подразумевается, что "содержащий" включает все без исключения из указанных или упомянутых компонентов

или элементов, не исключая при этом любые другие компоненты или элементы. Например, если указано, что композиция содержит А и В. Это означает, что композиция содержит А и В, но может также включать С или даже С, D, E и другие дополнительные компоненты.

[019] Определенные соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; подразумевается, что все рацематы, энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры и отдельные изомеры охвачены объемом настоящего изобретения. Кроме того, подразумевается, что атропоизомеры и их смеси, такие как образующиеся в результате затрудненного вращения при двух ароматических или гетероароматических кольцах, связанных друг с другом, охвачены объемом настоящего изобретения. Например, если R<sup>4</sup> представляет собой фенильную группу и является замещенной двумя группами, связанными с атомами С, смежными с точкой присоединения к атому N пиримидинона, то вращение фенила может быть затруднено. В некоторых случаях барьер в отношении вращения достаточно высок, чтобы разные атропоизомеры можно было разделять и выделять.

[020] При использовании в данном документе и если не указано иное, термин "стереоизомер" или "стереомерно чистый" означает один стереоизомер соединения, который по сути не содержит других стереоизомеров данного соединения. Например, стереомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по сути не будет содержать энантиомера соединения, являющегося зеркальным отображением. Стереомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по сути не будет содержать других диастереомеров соединения. Обычное стереомерно чистое соединение содержит больше чем приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 20% по весу других стереоизомеров соединения, более предпочтительно больше чем приблизительно 90% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 10% по весу других стереоизомеров соединения, еще более предпочтительно больше чем приблизительно 95% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 5% по весу других стереоизомеров соединения и наиболее предпочтительно больше чем приблизительно 97% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 3% по весу других стереоизомеров соединения. Если стереохимическая конфигурация структуры или части структуры не указана с помощью, например, жирной или пунктирной линий, структуру или часть структуры следует рассматривать как охватывающую все ее стереоизомеры. Связь, нарисованная с помощью волнистой линии, указывает на то, что охватываются оба стереоизомера. Это не следует путать со случаем, если волнистая линия нарисована перпендикулярно связи, что указывает на точку присоединения группы к остальной части молекулы.

[021] Как описано выше, настоящее изобретение охватывает применение стереомерно чистых форм таких соединений, а также применение смесей этих форм.

Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения по настоящему изобретению, могут быть применены в способах и композициях по настоящему изобретению. Эти изомеры могут быть получены путем асимметричного синтеза или разделены с применением стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные разделяющие средства. См., например, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al. (1997) *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[022] Как известно специалисту в данной области техники, определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде одной или нескольких таутомерных форм. Поскольку одна химическая структура может применяться для представления только одной таутомерной формы, будет понятно, что для удобства ссылка на соединение заданной структурной формулы включает таутомеры структуры, представленной структурной формулой.

[023] Термин "сольват" относится к соединению, образованному посредством взаимодействия растворителя и соединения. Подходящие сольваты представляют собой фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, включая моногидраты и полугидраты.

[024] Соединения по настоящему изобретению могут также содержать встречающиеся в природе или не встречающиеся в природе пропорции атомных изотопов при одном или нескольких атомах, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Меченные радиоактивным изотопом соединения применимы в качестве терапевтических или профилактических средств, исследовательских реагентов, например, аналитических средств и диагностических средств, например, средств визуализации *in vivo*. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и не радиоактивные, охвачены объемом настоящего изобретения. Например, если переменная указана или показана как H, то это означает, что переменная может также представлять собой дейтерий (D) или тритий (T).

[025] "Алкил" относится к насыщенной одновалентной углеводородной группе с разветвленной или прямой цепью, полученной путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода исходного алкана. Обычные алкильные группы включают без ограничения метил, этил, пропилы, такие как пропан-1-ил и пропан-2-ил, бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метилпропан-1-ил, 2-метилпропан-2-ил, трет-бутил и т. п. В определенных вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода, тогда как в других вариантах осуществления алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода. В еще одних вариантах осуществления алкильная группа содержит 1 или 2 атома углерода. Алкильные

группы с разветвленной цепью содержат по меньшей мере 3 атома углерода и, как правило, содержат от 3 до 7 или, в некоторых вариантах осуществления, от 3 до 6 атомов углерода. Алкильная группа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, может называться (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной группой или альтернативно C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильной группой, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, может называться (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилом. Данная номенклатура также может применяться для алкильных групп с отличающимися количествами атомов углерода. Термин "алкил" может также применяться, когда алкильная группа представляет собой заместитель, который дополнительно замещен, в случае чего связь между вторым атомом водорода и атомом С алкильного заместителя заменяется связью с другим атомом, таким как без ограничения галоген или атом О, N или S. Например, группа -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-ОН будет рассматриваться как группа, где атом -О связан с C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильной группой, и один из атомов Н, связанных с атомом С C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильной группы, заменен связью с атомом О группы -ОН. В качестве другого примера группа -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) будет рассматриваться как группа, где атом -О связан с первой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильной группой, и один из атомов Н, связанных с атомом С первой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильной группы, заменен связью со вторым атомом О, который связан со второй C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильной группой. Некоторые алкильные группы могут быть названы с использованием названий, обычно применяемых для таких групп. Например, метильная группа может называться Me, этильная группа может называться Et, а пропильная группа может называться Pr.

[026] "Алкенил" относится к ненасыщенной углеводородной группе с разветвленной или прямой цепью, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, полученную путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода исходного алкена. Группа может представлять собой либо Z-, либо E-форму (*цис* или *транс*) при двойной(двойных) связи(связях). Обычные алкенильные группы включают без ограничения этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил) и проп-2-ен-2-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил и бута-1,3-диен-2-ил, и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода, а в других вариантах осуществления содержит от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильная группа, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, может называться (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенильной группой. Атомы углерода алкенильной группы, которые связаны друг с другом двойной связью, относятся к категории sp<sup>2</sup>-гибридизованных атомов углерода.

[027] "Алкокси" относится к группе формулы -OR, где R представляет собой алкильную группу, определенную в данном документе. Иллюстративные примеры включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, бутокси и т. п. Обычные алкоксигруппы включают от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода в группе R. Алкоксигруппы, которые включают от 1 до 6 атомов углерода, могут быть обозначены как -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильная группа или как группа -O-(C<sub>1</sub>-

С<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах осуществления алкоксигруппа может включать от 1 до 4 атомов углерода и может быть обозначена как -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкильная группа или как группа -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). Алкоксигруппы, такие как метокси, этокси и т. п., могут называться, соответственно, как OMe или OEt.

[028] "Арил" относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, полученной путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода исходной ароматической кольцевой системы. Арил охватывает моноциклические карбоциклические ароматические кольца, например бензол. Арил также охватывает бициклические карбоциклические ароматические кольцевые системы, где каждое из колец является ароматическим, например нафталин. Арильные группы, таким образом, могут включать конденсированные кольцевые системы, где каждое кольцо представляет собой карбоциклическое ароматическое кольцо. В определенных вариантах осуществления арильная группа содержит от 6 до 10 атомов углерода. Такие группы могут называться C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арильными группами. Арил, однако, не охватывает гетероарил, определенный отдельно ниже, и не пересекается с ним каким-либо образом. Следовательно, если одно или несколько карбоциклических ароматических колец конденсированы с ароматическим кольцом, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероарильную группу, а не арильную группу, определенную в данном документе.

[029] "Карбонил" относится к группе формулы -C(O), которая также может называться группой -C(=O).

[030] "Карбокси" относится к группе формулы -C(O)OH, которая также может называться -C(=O)OH.

[031] "Циано" относится к группе формулы -CN.

[032] "Циклоалкил" относится к насыщенной циклической алкильной группе, полученной путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода исходного циклоалкана. Обычные циклоалкильные группы включают без ограничения группы, полученные из циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана, циклогептана, циклооктана и т. п. Циклоалкильные группы могут быть описаны посредством количества атомов углерода в кольце. Например, циклоалкильная группа, содержащая от 3 до 8 членов кольца, может называться (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкилом, циклоалкильная группа, содержащая от 3 до 7 членов кольца, может называться (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилом, и циклоалкильная группа, содержащая от 4 до 7 членов кольца, может называться (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа может представлять собой (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкильную, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкильную, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильную, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильную или (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильную группу, и они могут называться C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкильной, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкильной, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкильной, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкильной или C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкильной группами, если использовать альтернативные формулировки. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Для целей настоящей заявки термин "полициклический" при

использовании в отношении циклоалкила будет включать бициклические циклоалкильные группы, такие как без ограничения норборнан, бицикло[1.1.1]пентан и бицикло[3.1.0]гексан, и циклоалкильные группы с большим количеством кольцевых систем, такие как без ограничения кубан. Термин "полициклический" при использовании в отношении циклоалкила будет также включать спироциклические кольцевые системы, такие как без ограничения спиро[2.2]пентан, спиро[2.3]гексан, спиро[3.3]гептан и спиро[3.4]октан.

[033] "Галоген" или "галогено" относится к группе фтора, хлора, брома или йода.

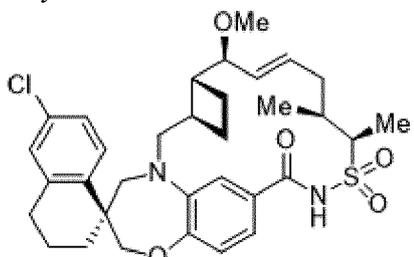
[034] "Галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен галогеном. Таким образом, термин "галогеналкил" включает моногалогеналкил (алкил, замещенный одним атомом галогена) и полигалогеналкил (алкил, замещенный двумя или более атомами галогена). Иллюстративные "галогеналкильные" группы включают дифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил и т. п. Термин "пергалогеналкил" означает, если не указано иное, галогеналкильную группу, в которой каждый из атомов водорода заменен атомом галогена. Например, термин "пергалогеналкил" включает без ограничения трифторметил, пентахлорэтил, 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлорэтил и т. п.

[035] "Фармацевтически приемлемый" относится к общепризнанному для применения в отношении животных и, более конкретно, в отношении людей.

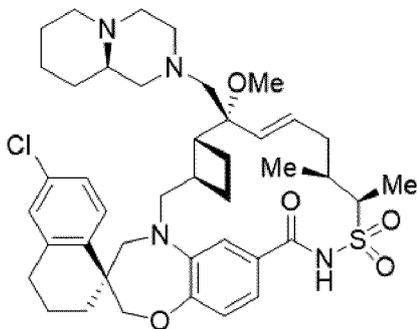
[036] "Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота и т. п.; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо образует координационную связь с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин и т. п.

[037] "Стереоизомер" относится к изомеру, который отличается расположением в пространстве составляющих его атомов. Стереоизомеры, которые являются зеркальными отражениями друг друга и являются оптически активными, называются "энантиомерами", и стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга и являются оптически активными, называются "диастереомерами".

[038] В данном документе предусмотрены способы проведения синтеза ингибиторов Mcl-1 и промежуточных соединений, применимых в проведении синтеза ингибиторов Mcl-1. В частности, изложены способы проведения синтеза промежуточных соединений, которые могут применяться 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<sup>3,6</sup>.0<sup>19,24</sup>]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединение A1) или его соли или сольвата и предусмотрены для получения (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пирозин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0<sup>3,6</sup>.0<sup>19,24</sup>]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединение A2) или его соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления способов проведения синтеза соединений A1 и A2 способ позволяет получить соль соединения, которая может представлять собой фармацевтически приемлемую соль. Соединения A1 и A2 представлены ниже:



(A1),



(A2).

[039] В патенте США № 9562061, который включен в данный документ посредством ссылки в его полном объеме, раскрыто соединение A1 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения.

[040] В патенте США № 10300075, который включен в данный документ посредством ссылки в его полном объеме, раскрыто соединение A2 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Раскрытие солей и сольватов соединения A2 из патента США № 10300075 включено посредством ссылки в его полном объеме.

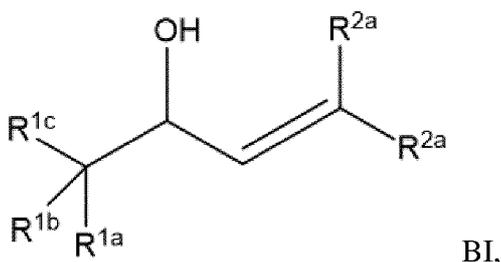
[041] Далее будут приведены подробные ссылки на варианты осуществления настоящего изобретения. Хотя будут описаны определенные варианты осуществления настоящего изобретения, будет понятно, что не предполагается ограничения вариантов осуществления настоящего изобретения описанными вариантами осуществления.

Напротив, предполагается, что ссылка на варианты осуществления настоящего изобретения охватывает альтернативные варианты, модификации и эквиваленты, которые могут находиться в пределах сущности и объема вариантов осуществления настоящего изобретения, определенных прилагаемой формулой изобретения.

### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[042] Варианты осуществления, перечисленные ниже, представлены в пронумерованной форме для удобства и для легкости и ясности ссылки в случае ссылки на несколько вариантов осуществления.

[043] В варианте осуществления 1 настоящее изобретение предусматривает способ синтеза соединения формулы VI, при этом соединение формулы VI характеризуется формулой



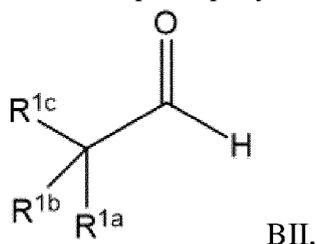
где способ включает

а) обеспечение реакции соединения формулы VII с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и необязательно растворителя с образованием смеси продуктов, содержащей соединение формулы VI, при этом катализатор получен из соли меди I или соли меди II и фосфина;

где фосфин представлен по меньшей мере двумя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере одним эквивалентом дифосфина в пересчете на соль меди I или представлен по меньшей мере четырьмя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере двумя эквивалентами дифосфина в пересчете на соль меди II;

и дополнительно где  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода алкенильной группы, который не связан непосредственно с атомом бора алкенилборного соединения, связан с 2 группами  $R^{2a}$ , при этом каждая  $R^{2a}$  независимо выбрана из -H,  $-C_1-C_6$ алкильной или  $-C_6-C_{10}$ арильной группы, при этом арильная группа является незамещенной или замещенной с помощью 1 или 2 групп  $R^{3a}$ , независимо выбранных из  $-C_1-C_6$ алкила,  $-NO_2$ , галогена или  $-O-C_1-C_6$ ; и дополнительно где если одна из групп  $R^{2a}$  представляет собой арильную группу, то другая группа  $R^{2a}$  не представляет собой арильную группу;

где VII характеризуется формулой



где

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  независимо выбраны из -H, или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, или OR<sup>1d</sup>, при этом R<sup>1d</sup> выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиларила, при этом арил в группе R<sup>1d</sup> представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -ОН, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

или  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  могут быть соединены с образованием кольца, содержащего 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членов кольца, не содержащих или содержащих 1 атом кислорода, при этом кольцо является незамещенным или замещенным с помощью 1 или 2 заместителей, выбранных из -OR<sup>1e</sup> или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sup>1e</sup>;

R<sup>1e</sup> выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -CH<sub>2</sub>арила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиранила, арила или -C=O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, при этом арил группы R<sup>1e</sup> представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -OR<sup>1f</sup>, -галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила или -C=O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

R<sup>1f</sup> выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиранила или -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-арила, при этом арил группы R<sup>1f</sup> представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -ОН, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила; и

б) обеспечение реакции смеси продуктов с окисляющим средством с окислением фосфиновых фрагментов в фосфине до фосфиноксидов с получением окисленного фосфина.

[044] В варианте осуществления 2 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 1, где способ дополнительно включает выделение кристаллов окисленного фосфина из реакционной смеси.

[045] В варианте осуществления 3 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 2, где окисляющее средство выбрано из H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HOF, Ru(III)/O<sub>2</sub> или NaOCl.

[046] В варианте осуществления 4 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 3, где окисляющее средство представляет собой водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

[047] В варианте осуществления 5 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 2, где способ дополнительно включает обеспечение реакции выделенного окисленного фосфиноксида с восстанавливающим средством с получением фосфина.

[048] В варианте осуществления 6 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 5, где восстанавливающее средство выбрано из HSiCl<sub>3</sub>, HSiCl<sub>3</sub>:N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, Si<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, PhSiH<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>SiH<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>SiH, Et<sub>3</sub>SiH, PhMe<sub>2</sub>SiH, Ph<sub>3</sub>SiH, (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si-H, PhCH<sub>2</sub>SiH<sub>3</sub>, нафтилсилана, бис(нафтил)силана, бис(4-метилфенил)силана,

бис(флуоренил)силана,  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$ ,  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  с  $\text{Ti}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкоксид})_4$ , 1,3-дифенилдисилоксана, гексаметилдисилана,  $\text{TfOSi}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{H})\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_2(\text{H})$  с  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , тетраметилдисилоксана, полиметилгидросилоксана, диалкилфосфита с  $\text{I}_2$  и  $\text{P}(\text{OPh})_3$ ,  $\text{AlH}_3$  с диизобутилалюминия гидридом или борановых восстанавливающих средств, где Tf представляет собой трифлат.

[049] В варианте осуществления 7 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 6, где восстанавливающее средство представляет собой  $\text{HSiCl}_3$ .

[050] В варианте осуществления 8 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где  $\text{R}^{1a}$  и  $\text{R}^{1b}$  соединены с образованием замещенного или незамещенного кольца с 3, 4, 5 или 6 членами кольца, каждый из которых представляет собой атом углерода.

[051] В варианте осуществления 9 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 8, где  $\text{R}^{1a}$  и  $\text{R}^{1b}$  соединены с образованием замещенного или незамещенного кольца с 4 членами кольца, каждый из которых представляет собой атом углерода.

[052] В варианте осуществления 10 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 8 или по варианту осуществления 9, где  $\text{R}^{1c}$  представляет собой -H.

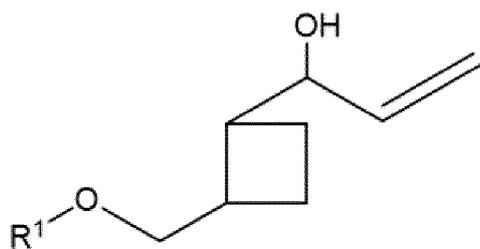
[053] В варианте осуществления 11 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 8-10, где  $\text{R}^{1a}$  и  $\text{R}^{1b}$  соединены с образованием 4-членного кольца, которое замещено 1 заместителем, представляющим собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OR}^{1e}$ .

[054] В варианте осуществления 12 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 1, где  $\text{R}^{1a}$  и  $\text{R}^{1b}$  соединены с образованием 4-членного кольца, которое замещено 1 заместителем, представляющим собой  $-\text{CH}_2\text{-OR}^{1e}$ .

[055] В варианте осуществления 13 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 12, где  $\text{R}^{1a}$  и  $\text{R}^{1b}$  соединены с образованием 4-членного кольца, которое замещено 1 заместителем, представляющим собой  $-\text{CH}_2\text{-O-C=O-C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ .

[056] В варианте осуществления 14 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 13, где  $\text{R}^{1a}$  и  $\text{R}^{1b}$  соединены с образованием 4-членного кольца, которое замещено 1 заместителем, представляющим собой  $-\text{CH}_2\text{-O-C=O-CH}_3$ .

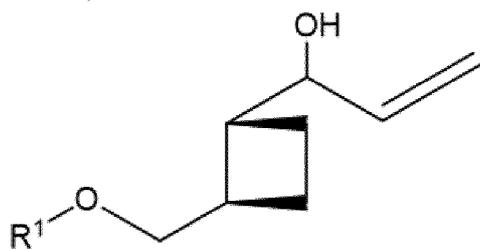
[057] В варианте осуществления 15 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-8, где соединение формулы VI характеризуется формулой IA,



IA,

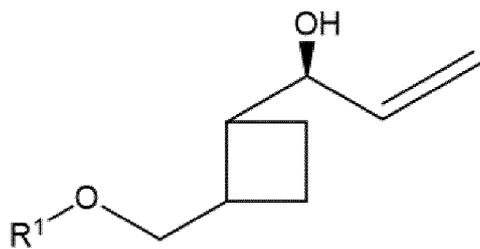
где R<sup>1</sup> представляет собой -C=O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильную группу.

[058] В варианте осуществления 16 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 15, где соединение формулы VI характеризуется формулой IB,



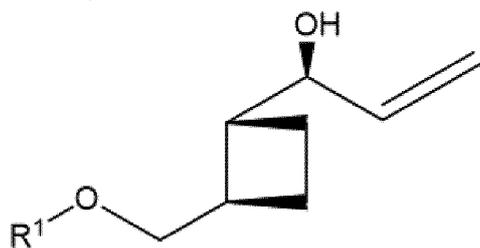
IB.

[059] В варианте осуществления 17 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 15, где соединение формулы IA характеризуется формулой IC,



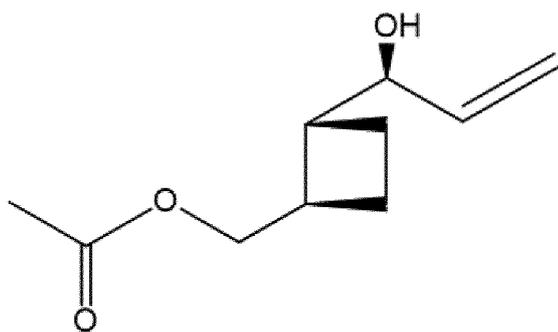
IC.

[060] В варианте осуществления 18 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 15, где соединение формулы VI характеризуется формулой ID,



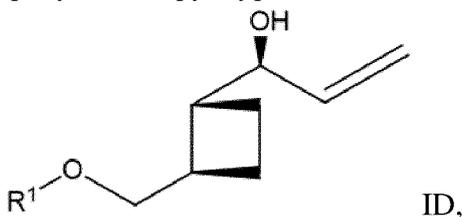
ID.

[061] В варианте осуществления 19 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 15, где соединение формулы VI характеризуется формулой IE,

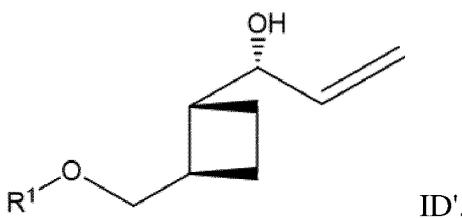


IE.

[062] В варианте осуществления 20 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 15, где соединение формулы VI образовано в виде смеси соединений формулы ID и ID', при этом соединения формулы ID и ID' характеризуются структурами



ID,



ID'.

[063] В варианте осуществления 21 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 60:40 до 100:0.

[064] В варианте осуществления 22 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 65:35 до 99,9:0,1.

[065] В варианте осуществления 23 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 70:30 до 99,1:0,1.

[066] В варианте осуществления 24 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 75:25 до 99,9:0,1.

[067] В варианте осуществления 25 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID', составляет 60% или больше.

[068] В варианте осуществления 26 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID', составляет 70% или больше.

[069] В варианте осуществления 27 настоящее изобретение предусматривает

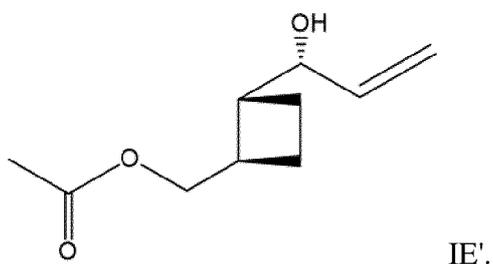
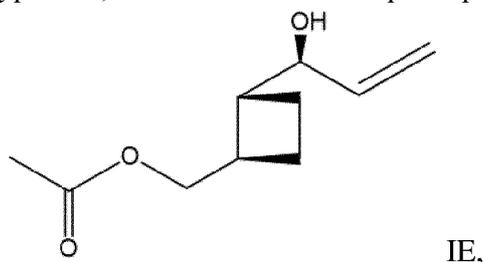
способ по варианту осуществления 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID', составляет 80% или больше.

[070] В варианте осуществления 28 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID', составляет 85% или больше.

[071] В варианте осуществления 29 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID', составляет 90% или больше.

[072] В варианте осуществления 30 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID', составляет 95% или больше.

[073] В варианте осуществления 31 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 20, где соединение формулы ID характеризуется структурой IE, и соединение ID' характеризуется структурой IE',



[074] В варианте осуществления 32 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-19, где фосфин содержит по меньшей мере один хиральный центр.

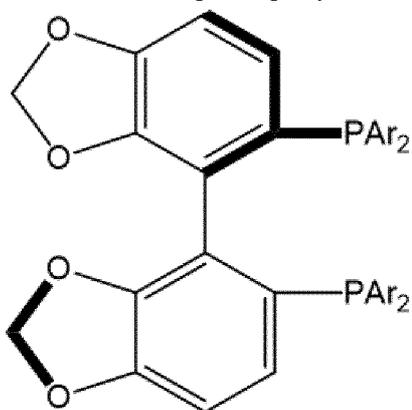
[075] В варианте осуществления 33 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где фосфин представляет собой монофосфин.

[076] В варианте осуществления 34 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где фосфин представляет собой дифосфин.

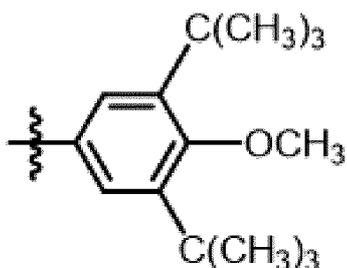
[077] В варианте осуществления 35 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где фосфин выбран из (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила ((R)-BINAP), 4(R)-(4,4'-би-1,3-бензодиоксол)-5,5'-диил]бис[дифенилфосфин] ((R)-SEGPLIOS), 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) (dppf), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp), 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (dppe),

$PPh_3$ , 2,2'-бис(ди-*n*-толилфосфино)-1,1'-бинафтила (TolBINAP), 2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтила (XylBINAP), 5,5'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-4,4'-би-1,3-бензодиоксола (DM-SEGPPOS) или (R)-1,13-бис(дифенилфосфино)-7,8-дигидро-6H-добензо[f, h][1,5]диоксонина ((R)-C3-TunePhos). В других вариантах осуществления фосфин выбран из 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP), 4,4'-би-1,3-бензодиоксол-5,5'-диилбис(дифенилфосфан) (SEGPPOS), 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) (dppf), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp), 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (dppe),  $PPh_3$ , 2,2'-бис(ди-*n*-толилфосфино)-1,1'-бинафтила (TolBINAP), 2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтила (XylBINAP), 5,5'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-4,4'-би-1,3-бензодиоксола (DM-SEGPPOS) или 1,13-бис(дифенилфосфино)-7,8-дигидро-6H-добензо[f, h][1,5]диоксонина (C3-TunePhos). В некоторых вариантах осуществления фосфин выбран из (S)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила ((S)-BINAP), 4(S)-(4,4'-би-1,3-бензодиоксол)-5,5'-диил]бис[дифенилфосфин] ((S)-SEGPPOS), 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) (dppf), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp), 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (dppe),  $PPh_3$ , 2,2'-бис(ди-*n*-толилфосфино)-1,1'-бинафтила (TolBINAP), 2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтила (XylBINAP), 5,5'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-4,4'-би-1,3-бензодиоксола (DM-SEGPPOS) или (S)-1,13-бис(дифенилфосфино)-7,8-дигидро-6H-добензо[f, h][1,5]диоксонина ((S)-C3-TunePhos).

[078] В варианте осуществления 36 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где фосфин представляет собой (R)-DTBM-SEGPPOS, характеризующийся структурой



, где Ar характеризуется структурой



, где обозначает точку присоединения к остальной части молекулы.

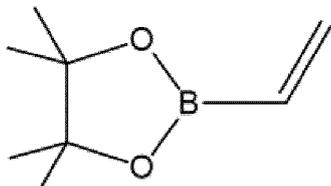
[079] В некоторых вариантах осуществления катализатор получают из соли меди I,

тогда как в других вариантах осуществления катализатор получают из соли меди II. В варианте осуществления 37 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где соль меди I или соль меди II выбрана из гексафторфосфата меди(I), тетрафторбората меди(I),  $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ ,  $\text{CuF}_2$ ,  $\text{CuF}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  или  $\text{Cu}(\text{OTf})$ , где Tf представляет собой трифлат.

[080] В варианте осуществления 38 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где соль меди I применяют для получения катализатора и соль меди I представляет собой гексафторфосфат меди(I) или тетрафторборат меди(I).

[081] В варианте осуществления 39 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-38, где алкенилборное соединение выбрано из 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана, винил- $\text{BF}_3\text{K}$ , 4,4,6-триметил-2-винил-1,3,2-диоксаборинана, винил- $\text{B}(\text{OH})_2$ , винилборонового ангидрида, сложного эфира винилбороновой кислоты MIDA, (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-стирил-1,3,2-диоксаборолана, (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана, (E)-2-(3,3-диметилбут-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана или (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(окт-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана.

[082] В варианте осуществления 40 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-38, где алкенилборное соединение представляет собой



[083] Реакцию можно проводить без растворителя. Однако посредством данной реакции получают более высокие выходы при применении растворителя. Таким образом, в варианте осуществления 41 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где реакцию проводят в присутствии органического растворителя.

[084] В варианте осуществления 42 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 41, где растворитель выбран из изопропилацетата, толуола, этилацетата, ксилола, 2-метилтетрагидрофурана, тетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира или трет-бутилметилового эфира. В соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы различные другие растворители.

[085] В варианте осуществления 43 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где реакцию проводят в растворителе, и растворитель представляет собой изопропилацетат.

[086] В варианте осуществления 44 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где соединение формулы VII вводят

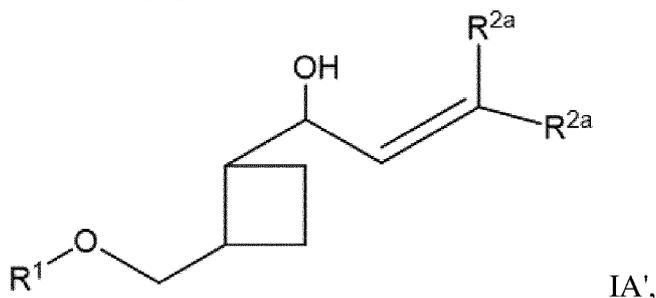
в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания, и основание выбрано из  $K_3PO_4$ ,  $CsF$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $NaF$ ,  $KF$ ,  $Na_3PO_4$  или  $Cs_3PO_4$ .

[087] В варианте осуществления 45 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где соединение формулы VII вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания, и основание представляет собой  $K_3PO_4$ .

[088] В варианте осуществления 46 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 1-45, где соединение формулы VII вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором при температуре, находящейся в диапазоне от  $15^\circ C$  до  $50^\circ C$ .

[089] В варианте осуществления 47 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 46, где соединение формулы VII вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором при температуре, находящейся в диапазоне от  $20^\circ C$  до  $40^\circ C$ .

[090] В варианте осуществления 48 настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения формулы IA', при этом соединение формулы IA' характеризуется формулой

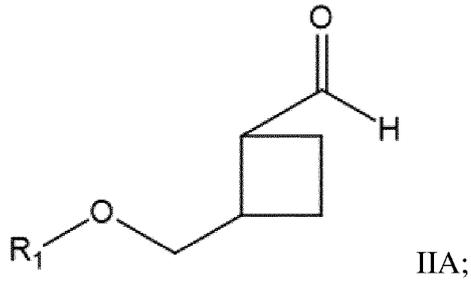


где способ включает

обеспечение реакции соединения формулы IIА с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и необязательного растворителя с образованием смеси продуктов, содержащей соединение формулы IA', при этом катализатор получен из соли меди I или соли меди II и фосфина, при этом фосфин представлен по меньшей мере двумя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере одним эквивалентом дифосфина в пересчете на соль меди I или представлен по меньшей мере четырьмя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере двумя эквивалентами дифосфина в пересчете на соль меди II,

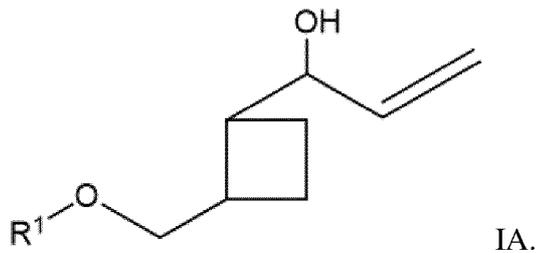
и дополнительно где  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода алкенильной группы, который не связан непосредственно с атомом бора алкенилборного соединения, связан с 2 группами  $R^{2a}$ , при этом каждая  $R^{2a}$  независимо выбрана из -H,  $-C_1-C_6$ алкильной или  $-C_6-C_{10}$ арильной группы, при этом арильная группа является незамещенной или замещенной с помощью 1 или 2 групп  $R^{3a}$ , независимо выбранных из  $-C_1-C_6$ алкила,  $-NO_2$ , галогена или  $-O-C_1-C_6$ алкила; и дополнительно где если одна из групп  $R^{2a}$  представляет собой арильную группу, то другая группа  $R^{2a}$  не представляет собой арильную группу;

где соединение формулы IIА характеризуется структурой

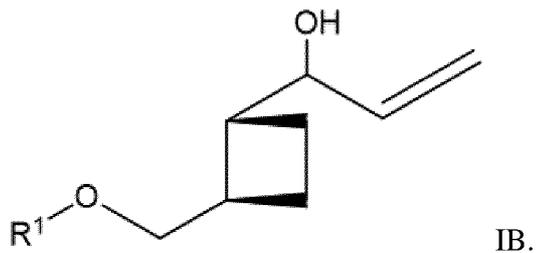


где R<sup>1</sup> выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C=O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C=Oарила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиранила или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиларила, при этом арильная группа в группе R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -OH, NO<sub>2</sub>, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила.

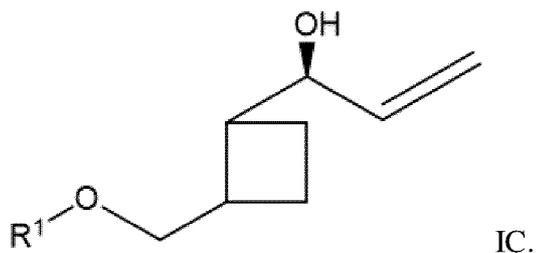
[091] В варианте осуществления 49 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 48, где соединение формулы IA' характеризуется формулой IA,



[092] В варианте осуществления 50 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 49, где соединение формулы IA' характеризуется формулой IB,

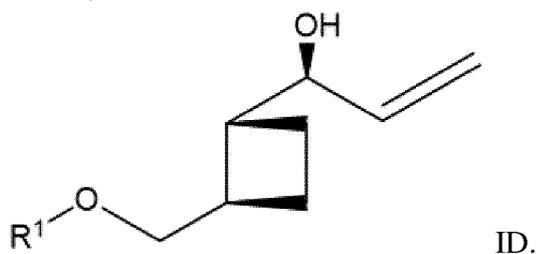


[093] В варианте осуществления 51 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 49, где соединение формулы IA' характеризуется формулой IC,

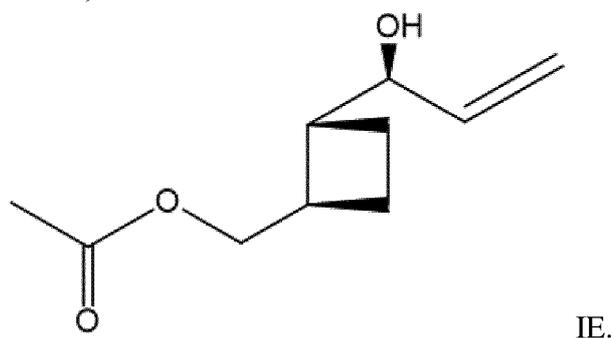


[094] В варианте осуществления 52 настоящее изобретение предусматривает

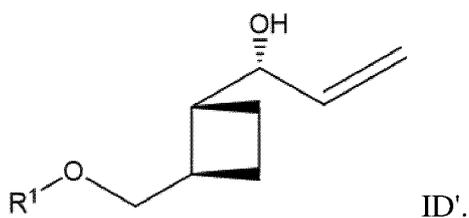
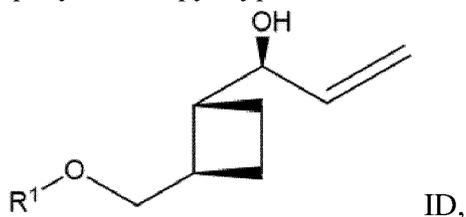
способ по варианту осуществления 49, где соединение формулы IA' характеризуется формулой ID,



[095] В варианте осуществления 53 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 49, где соединение формулы IA' характеризуется формулой IE,



[096] В варианте осуществления 54 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 49, где соединение формулы IA' образовано в виде смеси соединений формулы ID и ID', при этом соединения формулы ID и формулы ID' характеризуются структурами



[097] В варианте осуществления 55 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 60:40 до 100:0.

[098] В варианте осуществления 56 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 65:35 до 99,9:0,1.

[099] В варианте осуществления 57 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где соотношение количества ID и ID' или

количества ID' и ID находится в диапазоне от 70:30 до 99,1:0,1.

[0100] В варианте осуществления 58 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 75:25 до 99,9:0,1.

[0101] В варианте осуществления 59 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 60% или больше.

[0102] В варианте осуществления 60 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 70% или больше.

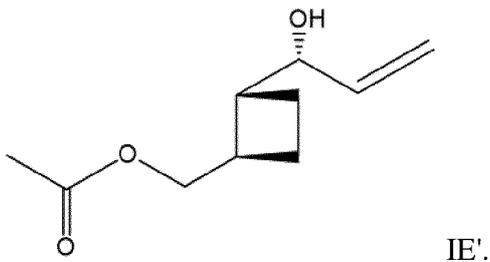
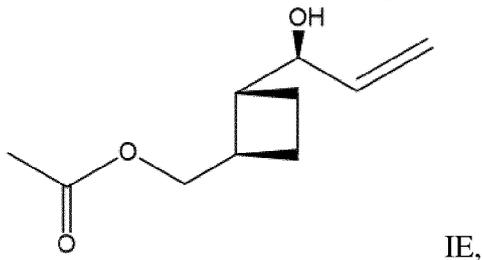
[0103] В варианте осуществления 61 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 80% или больше.

[0104] В варианте осуществления 62 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 85% или больше.

[0105] В варианте осуществления 63 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 90% или больше.

[0106] В варианте осуществления 64 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 95% или больше.

[0107] В варианте осуществления 65 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 54, где соединение формулы ID характеризуется структурой IE, и соединение ID' характеризуется структурой IE',



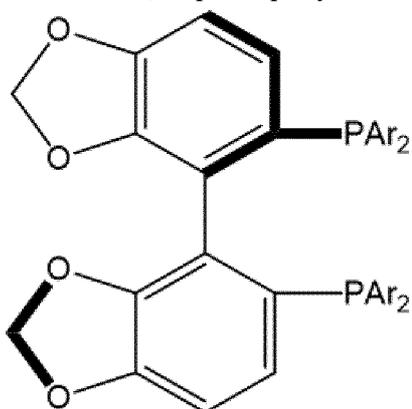
[0108] В варианте осуществления 66 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-65, где фосфин содержит по меньшей мере один хиральный центр.

[0109] В варианте осуществления 67 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-65, где фосфин представляет собой монофосфин.

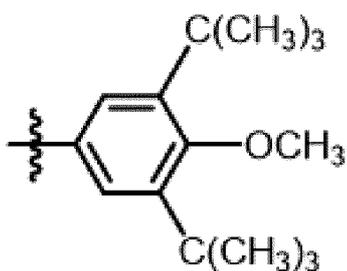
[0110] В варианте осуществления 68 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-65, где фосфин представляет собой дифосфин.

[0111] В варианте осуществления 69 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-65, где фосфин выбран из **(R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила** ((R)-BINAP), 4(R)-(4,4'-би-1,3-бензодиоксол)-5,5'-диил]бис[дифенилфосфин] ((R)-SEGRPHOS), 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) (dppf), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp), 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (dppe), PPh<sub>3</sub>, 2,2'-бис(ди-*n*-толилфосфино)-1,1'-бинафтила (TolBINAP), 2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтила (XylBINAP), **5,5'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-4,4'-би-1,3-бензодиоксила** (DM-SEGRPHOS) или **(R)-1,13-бис(дифенилфосфино)-7,8-дигидро-6H-дибензо[f, h][1,5]диоксонина** ((R)-C3-TunePhos).

[0112] В варианте осуществления 70 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-65, где фосфин представляет собой (R)-DTBM-SEGRPHOS, характеризующийся структурой



, где Ar характеризуется структурой



, где обозначает точку присоединения к остальной

части молекулы.

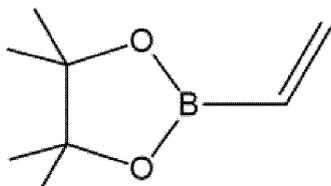
[0113] В некоторых вариантах осуществления катализатор получают из соли меди I, тогда как в других вариантах осуществления катализатор получают из соли меди II. В варианте осуществления 71 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-70, где соль меди I или соль меди II выбрана из гексафторфосфата меди(I), тетрафторбората меди(I), CuF(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CuF<sub>2</sub>, CuF, CuI, Cu(OTf)<sub>2</sub>

или  $\text{Cu}(\text{OTf})$ , где Tf представляет собой трифлат.

[0114] В варианте осуществления 72 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-70, где катализатор получен из соли меди I, и соль меди I представляет собой гексафторфосфат меди(I) или тетрафторборат меди(I).

[0115] В варианте осуществления 73 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-72, где алкенилборное соединение выбрано из 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана, винил- $\text{BF}_3\text{K}$ , 4,4,6-триметил-2-винил-1,3,2-диоксаборинана, винил- $\text{B}(\text{OH})_2$ , винилборонового ангидрида, сложного эфира винилбороновой кислоты MIDA, (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-стирил-1,3,2-диоксаборолана, (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана, (E)-2-(3,3-диметилбут-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана или (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(окт-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана.

[0116] В варианте осуществления 74 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-72, где алкенилборное соединение представляет собой



[0117] В варианте осуществления 75 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-74, где соединение формулы IIА вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и растворителя, при этом растворитель выбран из изопропилацетата, толуола, этилацетата, ксилола, 2-метилтетрагидрофурана, тетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира или трет-бутилметилового эфира.

[0118] В варианте осуществления 76 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-74, где соединение формулы IIА вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и растворителя, при этом растворитель представляет собой изопропилацетат.

[0119] В варианте осуществления 77 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-76, где основание выбрано из  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , CsF,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaF, KF,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  или  $\text{Cs}_3\text{PO}_4$ .

[0120] В варианте осуществления 78 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-76, где основание представляет собой  $\text{K}_3\text{PO}_4$ .

[0121] В варианте осуществления 79 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-78, где соединение формулы VII вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором при температуре, находящейся

в диапазоне от 15°C до 50°C.

[0122] В варианте осуществления 80 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 79, где соединение формулы VII вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором при температуре, находящейся в диапазоне от 20°C до 40°C.

[0123] В варианте осуществления 81 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 48-80, где способ дополнительно включает обеспечение реакции смеси продуктов с окисляющим средством с окислением фосфиновых фрагментов в фосфине до фосфиноксидов с получением окисленного фосфина.

[0124] В варианте осуществления 82 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 81, где способ дополнительно включает выделение кристаллов окисленного фосфина из реакционной смеси.

[0125] В варианте осуществления 83 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 81 или по варианту осуществления 82, где окисляющее средство выбрано из  $H_2O_2$ ,  $HOCl$ ,  $Ru(III)/O_2$  или  $NaOCl$ .

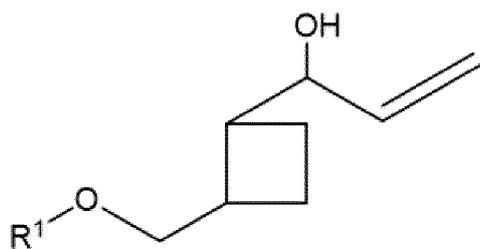
[0126] В варианте осуществления 84 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 81 или по варианту осуществления 82, где окисляющее средство представляет собой водный раствор  $H_2O_2$ .

[0127] В варианте осуществления 85 настоящее изобретение предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 82-84, где способ дополнительно включает обеспечение реакции выделенного окисленного фосфина с восстанавливающим средством с получением фосфина.

[0128] В варианте осуществления 86 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 85, где восстанавливающее средство выбрано из  $HSiCl_3$ ,  $HSiCl_3:N(C_1-C_6\text{алкил})_3$ ,  $Si_2Cl_6$ ,  $PhSiH_3$ ,  $Ph_2SiH_2$ ,  $PhCH_2SiH_3$ ,  $Me_3SiH$ ,  $Et_3SiH$ ,  $PhMe_2SiH$ ,  $Ph_3SiH$ ,  $(Me_3Si)_3Si-H$ , нафтилсилана, бис(нафтил)силана, бис(4-метилфенил)силана, бис(флуоренил)силана,  $HSi(OEt)_3$ ,  $HSi(OEt)_3$  с  $Ti(C_1-C_6\text{алкоксид})_4$ , 1,3-дифенилдисилоксана, гексаметилдисилана,  $TfOSi(H)(CH_3)_2$ ,  $(CH_3)_2Si(H)-O-Si(CH_3)_2(H)$  с  $Cu(OTf)_2$ , тетраметилдисилоксана, полиметилгидросилоксана, диалкилфосфита с  $I_2$  и  $P(OPh)_3$ ,  $AlH_3$  с диизобутилалюминия гидридом или борановых восстанавливающих средств, где Tf представляет собой трифлат.

[0129] В варианте осуществления 87 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 86, где восстанавливающее средство представляет собой  $HSiCl_3$ .

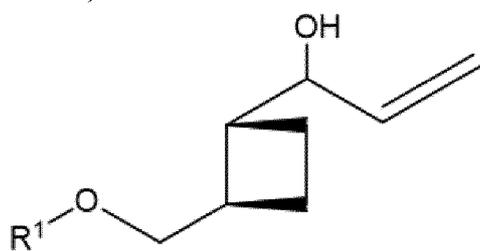
[0130] В варианте осуществления 88 настоящее изобретение предусматривает соединение формулы IA, характеризующееся формулой



IA,

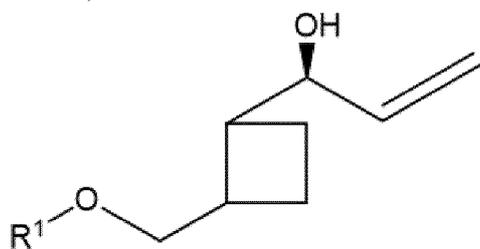
где R<sup>1</sup> выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C=O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиририла, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиларила, при этом арил в группе R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила.

[0131] В варианте осуществления 89 настоящее изобретение предусматривает соединение по варианту осуществления 88, где соединение формулы IA характеризуется формулой IB,



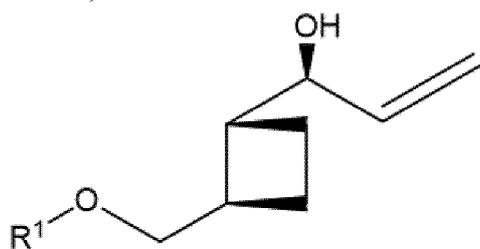
IB.

[0132] В варианте осуществления 90 настоящее изобретение предусматривает соединение по варианту осуществления 88, где соединение формулы IA характеризуется формулой IC,



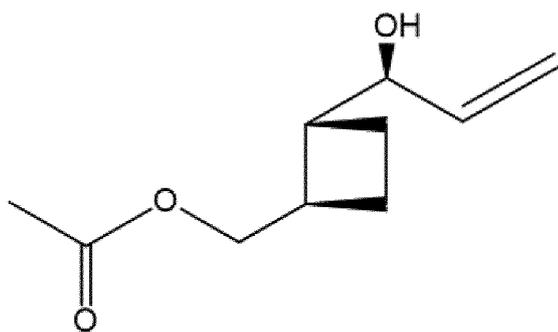
IC.

[0133] В варианте осуществления 91 настоящее изобретение предусматривает соединение по варианту осуществления 88, где соединение формулы IA характеризуется формулой ID,



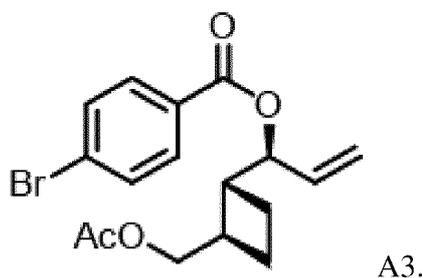
ID.

[0134] В варианте осуществления 92 настоящее изобретение предусматривает соединение по варианту осуществления 88, где соединение формулы IA характеризуется формулой IE,



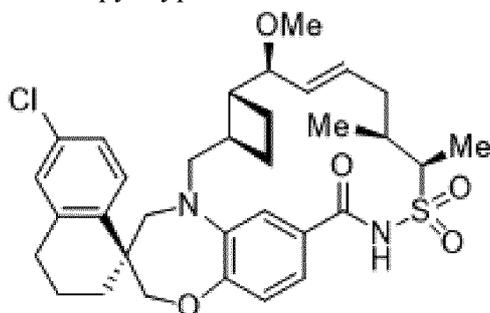
IE.

[0135] В варианте осуществления 93 настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения A3 с применением соединения IA в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-47 или 48-87, где соединение A3 характеризуется следующей структурой:



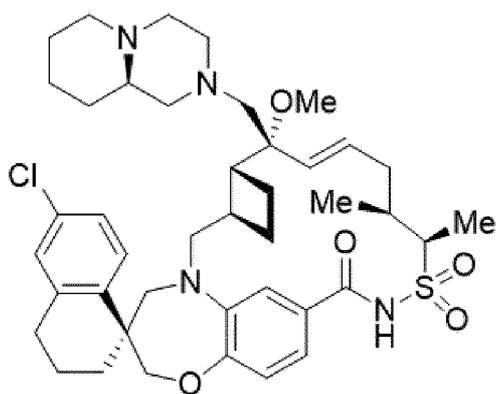
A3.

[0136] В варианте осуществления 94 настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения A1 с применением соединения IA в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-47 или 48-87, где соединение A1 характеризуется следующей структурой:

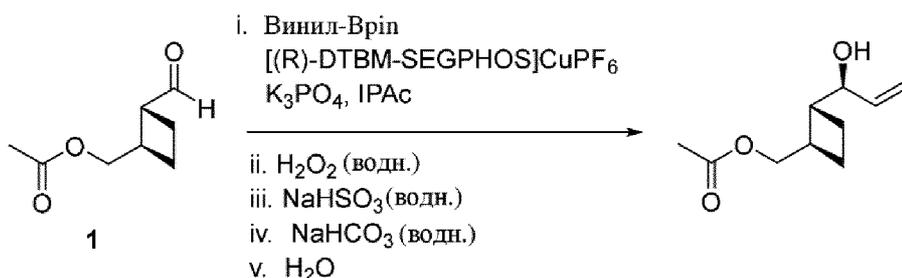


A1.

[0137] В варианте осуществления 95 настоящее изобретение предусматривает способ проведения синтеза соединения A2 с применением соединения IA в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-47 или 48-87, где соединение A2 характеризуется следующей структурой:

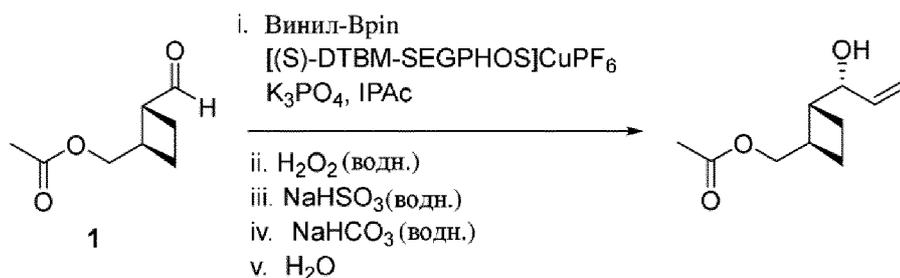


### Схема 1. Превращение соединения 1 в соединение 2

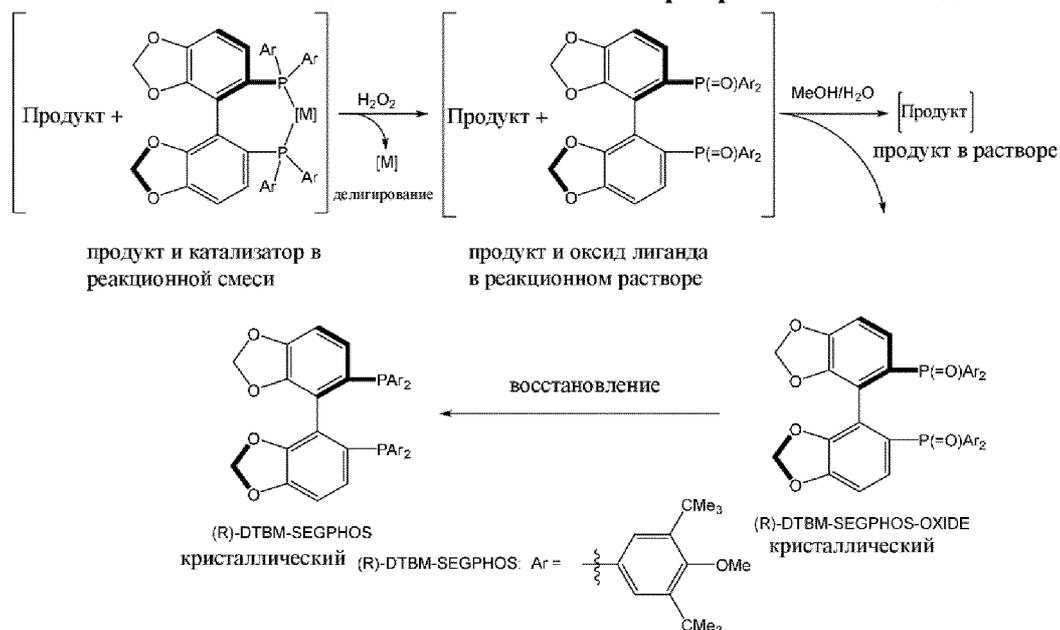


[0138] Как показано на схеме 1, обеспечение реакции альдегида, такого как соединение 1, с алкенилборным соединением, таким как сложный эфир винилбороната, например 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом (VinylBpin), с катализатором, содержащим фосфиновый лиганд и соль меди(I), приводит к образованию винилового спирта, такого как соединение 2, в качестве основного продукта. Примечательно, что стереохимическая конфигурация может быть обращена относительно атома углерода, несущего гидроксильную группу в соединении 2, с применением энантиомера (R)-DTBM-SEGPHOS или другого хирального фосфинового лиганда, как показано на схеме 2. Подобным образом фосфиновый лиганд без каких-либо хиральных центров может использоваться для получения спиртовых соединений, если не требуется конкретная стереохимия при атоме углерода, несущем гидроксильную группу. Следует отметить, что выбор соответствующего оптически активного лиганда можно применять для контроля стереохимической конфигурации основного продукта относительно стереохимической конфигурации атома углерода, несущего гидроксильную группу, как показано на схеме 2.

### [0139] Схема 2. Синтез диастереомера соединения 2



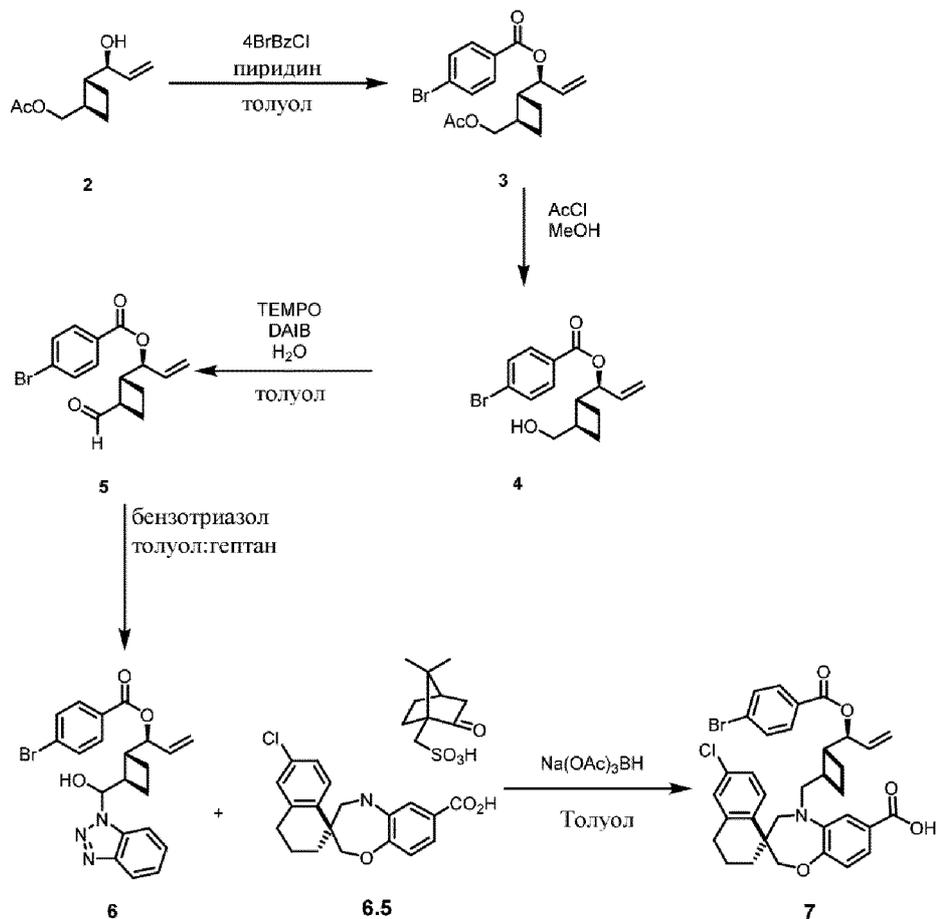
### Схема 3. Очистка соединения 2 и окисление фосфинового лиганда



[0140] На практике очистка продукта реакции упрощается путем регулирования степени окисления катализатора/лиганда с помощью подхода, указанного в данном документе. Как показано на схеме 3, смесь продукта реакции и катализатора обрабатывают окисляющим средством, таким как пероксид водорода. В результате окисления фосфин превращается в кристаллический фосфиноксид, который затем можно выделить из жидкого спиртового продукта реакции путем обеспечения кристаллизации и фильтрования. Затем выделенный фосфиноксид может быть восстановлен с помощью восстанавливающих средств, таких как  $HSiCl_3$ , с получением фосфинового лиганда. Поскольку лиганды, такие как (R)-DTBM-SEGPHOS, являются довольно дорогими, эта методика позволяет производить очистку спиртового продукта реакции и регенерацию фосфинового лиганда.

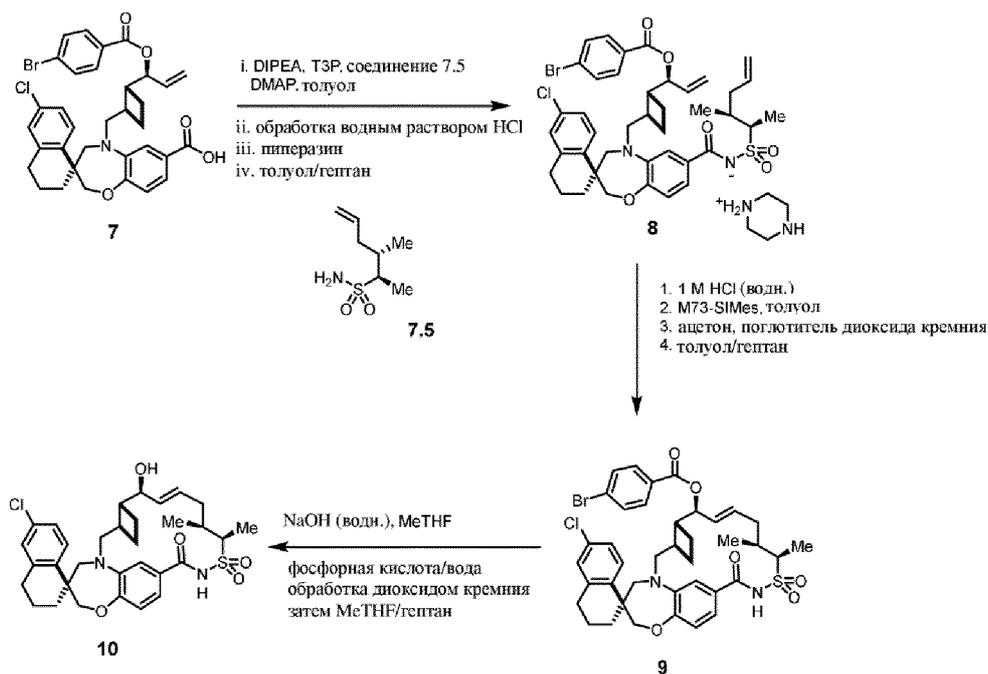
[0141] Способ проведения синтеза соединения 2 можно применять для синтеза соединений A1 и A2, как показано на схеме 4, схеме 5, схеме 6 и схеме 7 ниже. Как показано на схеме 4, соединение 2 можно применять для синтеза соединения 7 и его солей и сольватов, а соединение 7 можно применять для синтеза соединения 10, как показано на схеме 5. Затем соединение 10 можно применять для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов и соединения A2 и его солей и сольватов, как показано на схеме 6 и схеме 7.

### Схема 4. Превращение соединения 2 в соединение 7



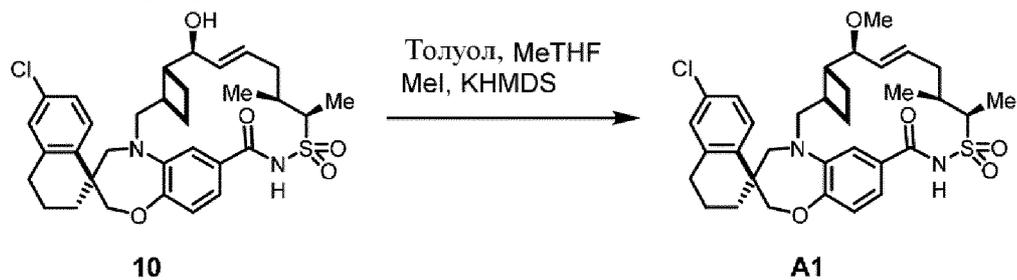
[0142] Как показано на схеме 4 и изложено в примерах, соединение 2 можно применять для синтеза соединения 7 и его солей и сольватов. Как описано в данном документе, соединение 2 можно применять для получения соединения 3 путем реакции с 4-бромбензоилхлоридом. Удаление ацетатной защитной группы из соединения 3 обеспечивает получение соединения 4, которое может быть окислено с получением соединения 5. Обеспечение реакции 5 с бензотриазолом обеспечивает получение соединения 6. Соединение 6.5 можно получать с применением процедур, изложенных в патенте США № 9562061. Соединение 6 и соединение 6.5 можно подвергать реакции с образованием соединения 7.

#### Схема 5. Превращение соединения 7 в соединение 10



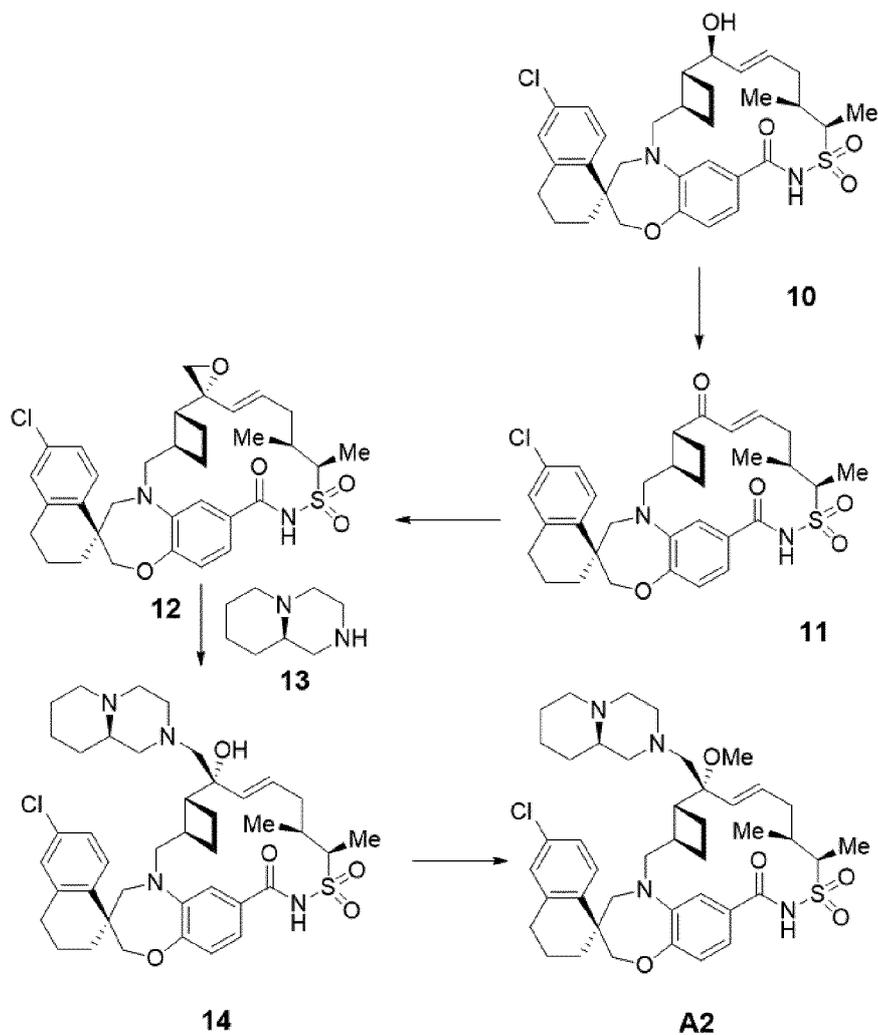
[0143] Как показано на схеме 5, соединение 7 или его соли или сольваты можно применять для синтеза соединения 10 и применять для получения соединения A1 и его солей и сольватов и соединения A2 и его солей и сольватов. Синтез сульфонамида 7.5 раскрыт в патенте США № 9562061. Как описано в данном документе, реакцию соединения 7 с сульфонамидом 7.5 можно применять для получения соединения 8, которое затем может быть подвержено циклизации с образованием соединения 9. Удаление защитной группы из соединения 9 обеспечивает получение гидроксисоединения 10, которое затем может быть преобразовано в соединение A1 и его соли или сольваты и соединение A2 и его соли и сольваты, как показано на схеме 6 и схеме 7.

#### Схема 6. Превращение соединения 10 в соединение A1



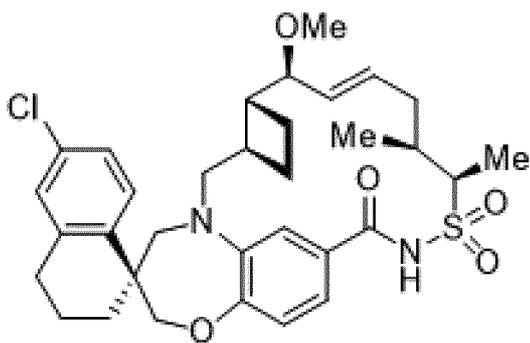
[0144] Как показано на схеме 5 и описано в патенте США № 9562061, соединение 10 может быть получено из соединения 2, а значит оба соединения можно применять для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов. Например, как показано на схеме 6, соединение 10 может быть подвержено метилированию с получением соединения A1, как описано в патенте США № 9562061 и изложено в примере 11.

#### Схема 7. Превращение соединения 10 в соединение A2



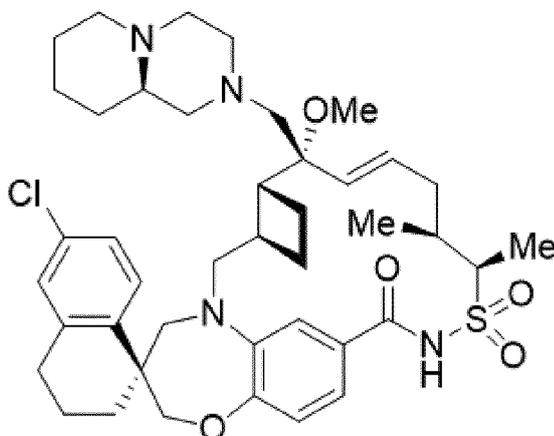
[0145] Как показано на схеме 7 и описано в патенте США № 10300075, соединение 10, полученное из соединения 2, также можно применять для синтеза соединения A2 и его солей и сольватов. Как показано выше, соединение 10 может быть окислено с получением циклического енона 11 с применением методики, раскрытой в патенте США № 10300075. Затем енон 11 может быть преобразован в эпоксид 12 с применением процедур, раскрытых в патенте США № 10300075. Затем эпоксид 12 может быть введен в реакцию с бициклическим соединением 13 с получением гидроксисоединения 14. Наконец, метилирование соединения 14 может обеспечить получение соединения A2, как раскрыто в патенте США № 10300075.

[0146] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают проведение синтеза соединения A1 или его соли или сольвата с применением соединения 2



(A1).

[0147] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают проведение синтеза соединения A2 или его соли или сольвата с применением соединения 2



(A2).

[0148] Настоящее изобретение дополнительно описано посредством ссылки на следующие примеры, которые предназначены для иллюстрирования заявленного изобретения, а не для его ограничения каким-либо образом.

#### Примеры

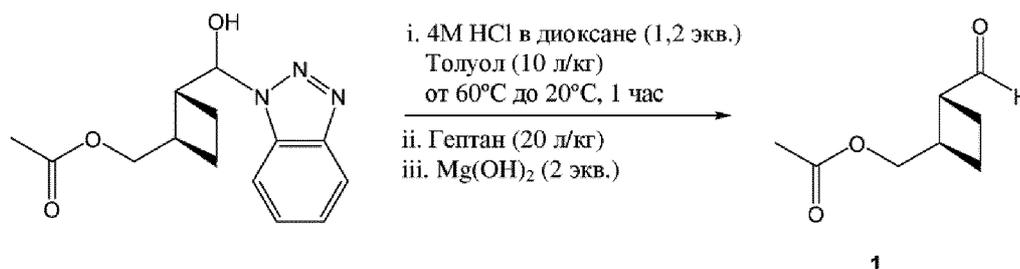
[0149] Если не указано иное, то все материалы получали от коммерческих поставщиков и применяли без дополнительной очистки. Безводные растворители получали от Sigma-Aldrich (Милуоки, Висконсин) и применяли непосредственно. Все реакции с участием чувствительных к воздуху или влаге реагентов выполняли в атмосфере азота или аргона. Чистоту измеряли с применением систем высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) Agilent 1100 Series с УФ-детектированием при 254 нм, 215 нм и 190 нм (система А: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6×150 мм, 5 микрон, от 5 до 100% ACN в H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA в течение 15 мин. при 1,5 мл/мин.; система В: Zorbax SB-C8, 4,6×75 мм, от 10 до 90% ACN в H<sub>2</sub>O с 0,1% муравьиной кислоты в течение 12 мин. при 1,0 мл/мин.). Хроматографию на силикагеле, как правило, проводили с применением предварительно заполненных картриджей с силикагелем (Biotage или Teledyne-Isco). <sup>1</sup>H ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker AV-400 (400 МГц) или спектрометре Varian 400 МГц при температуре окружающей среды. Все наблюдаемые протоны приведены в частях на миллион (ppm) в слабом поле от тетраметилсилана (TMS) или другого внутреннего эталона в соответствующем указанном

растворителе. Данные приведены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, br=широкий, m=мультиплет), константы взаимодействия и число протонов. Данные масс-спектрометрии (MS) низкого разрешения определяли на системе LC-MS Agilent 1100 Series с УФ-детектированием при 254 нм и 215 нм и в режиме электрораспыления (ESI) с низким резонансом.

[0150] Для обозначения различных реагентов и растворителей используются следующие сокращения:

AcCl ацетилхлорид  
 DAIB (диацетоксийод)бензол  
 DIPEA диизопропилэтиламин  
 DMAP 4-диметиламинопиридин  
 DMSO диметилсульфоксид  
 (R)-DTBM-SEPHOS (R)-(-)-5,5'-бис[ди(3,5-ди-*трет*-бутил-4-метоксифенил)фосфино]-4,4'-би-1,3-бензодиоксол, [(4R)-(4,4'-би-1,3-бензодиоксол)-5,5'-диил]бис[бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-метоксифенил)фосфин]  
 экв. эквиваленты  
 ч. час или часы  
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография  
 IPAc изопропилацетат  
 LC жидкостная хроматография  
 LRNS низкорезонансная масс-спектрометрия  
 MeOH метанол  
 2-MeTHF 2-метилтетрагидрофуран  
 мин. минута или минуты  
 MS масс-спектр  
 ЯМР ядерный магнитный резонанс  
 ТЗР ангидрид пропанфосфоновой кислоты  
 TEMPO 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил или (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданил  
 THF тетрагидрофуран  
 TLC тонкослойная хроматография  
 VinylBpin пинаколовый сложный эфир винилбороновой кислоты или 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан

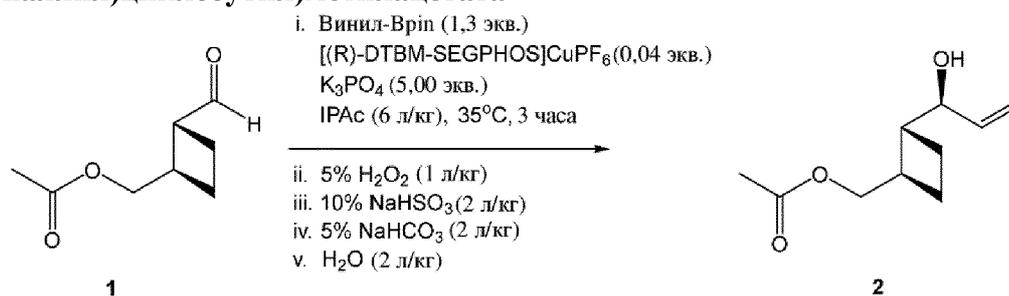
[0151] **Пример 1. Получение ((1R,2R)-2-формилциклобутил)ацетата**



[0152] **((1R,2R)-2-Формилциклобутил)метилацетат (1)**. В 5 л реактор с рубашкой и с подсоединенными обратным холодильником и верхнеприводной мешалкой загружали ((1R,2R)-2-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)(гидрокси)метил)циклобутил)метилацетат (100 г, 355 ммоль, 1,00 экв.) и толуол (1,00 л, 10 л/кг) в атмосфере азота. Исходный материал ((1R,2R)-2-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)(гидрокси)метил)циклобутил)метилацетат может быть получен с применением процедуры, изложенной в патенте США № 9562061. Содержимое реактора нагревали до 60°C при постоянном перемешивании. В реактор загружали 4 М HCl в диоксане (107 мл, 426 ммоль, 1,20 экв.). Затем содержимое реактора охлаждали до 20°C. В реактор загружали гептан (2,00 л, 20 л/кг). Содержимое реактора выдерживали при 20°C в течение 30 минут, после чего фильтровали через фильтр тонкой очистки в чистый 5 л реактор с рубашкой и подсоединенной верхнеприводной мешалкой в атмосфере азота. Затем в реактор загружали гидроксид магния (41,4 г, 709 ммоль, 2,0 экв.). Содержимое реактора выдерживали при 20°C в течение 18 часов. Содержимое реактора затем фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением ((1R,2R)-2-формилциклобутил)метилацетата (1.0) (49,6 г, 317 ммоль, выход 88,7%).

[0153] **Альтернативная процедура образования соединения (1)**. Вместо гидроксида магния можно применять триэтиламин (0,30 экв.).

[0154] **Пример 2. Получение ((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метилацетата**



[0155] **((1R,2R)-2-((S)-1-Гидроксиаллил)циклобутил)метилацетат (2)**. В 1 л реактор с рубашкой и с подсоединенными обратным холодильником и верхнеприводной мешалкой загружали тетраakis(ацетонитрил)меди(I) гексафторфосфат (4,93 г, 12,8 ммоль, 0,040 экв.), (R)-DTBM-SEGPHOS (коммерчески доступный) (16,7 г, 14,1 ммоль, 0,044 экв.), трехосновный фосфат калия (348 г, 1,61 моль, 5,000 экв.) и изопропилацетат (300 мл, 6 л/кг). Реактор дважды дегазировали и обратно заполняли азотом. Содержимое реактора нагревали до 35°C при постоянном перемешивании. При температуре 35°C в реактор

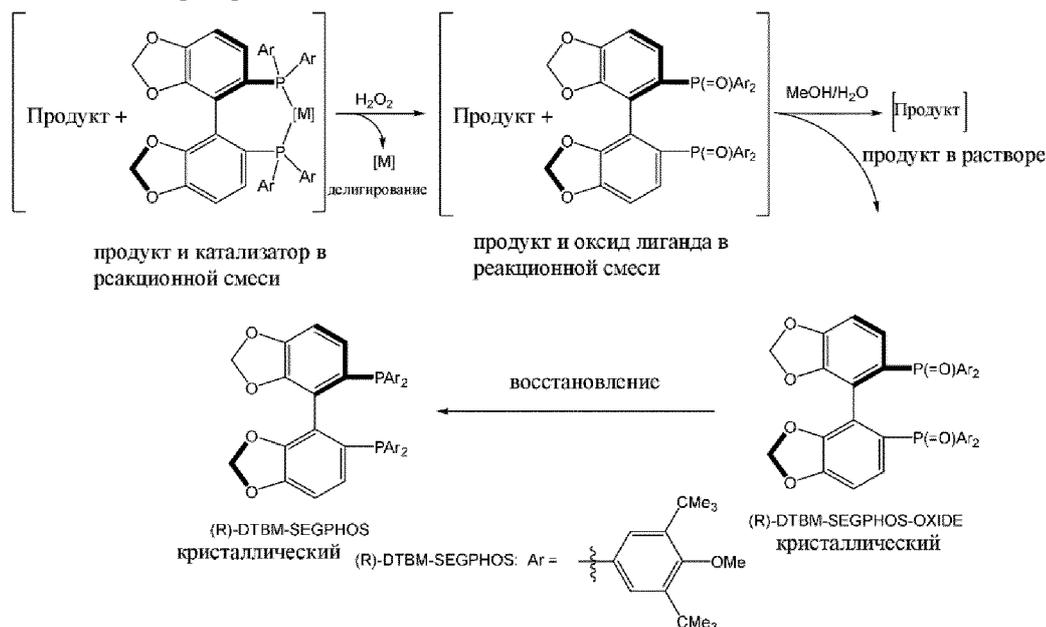
загружали коммерчески доступный пинаколовый сложный эфир винилбороновой кислоты (70,8 мл, 417 ммоль, 1,300 экв.). Через 15 минут в реактор загружали ((1R,2R)-2-формилциклобутил)метилацетат (соединение 1) (50,1 г, 321 ммоль, 1,000 экв.). Полученную гетерогенную смесь перемешивали при 35°C. Через 3 часа содержимое реактора фильтровали через фильтр тонкой очистки в чистый 1 л реактор с рубашкой и с подсоединенной верхнеприводной мешалкой в атмосфере азота. Продукт последовательно промывали с помощью 5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (вес./вес.) (50 мл, 1 л/кг), 10% NaHSO<sub>3</sub> (вес./вес.) (100 мл, 2 л/кг), 5% NaHCO<sub>3</sub> (вес./вес.) (100 мл, 2 л/кг) и H<sub>2</sub>O (100 мл, 2 л/кг). Содержимое реактора концентрировали *in vacuo* с получением ((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метилацетата (соединение 2) (45,2 г, 245 ммоль, выход 76,4%).

[0156] **Альтернативная процедура получения ((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метилацетата (2)** В 100 мл реактор с рубашкой загружали изопропилацетат (32 мл) и трехосновный фосфат калия (55 г, 254 ммоль). Смесь перемешивали, и температуру рубашки устанавливали на 20°C. Исходный раствор катализатора получали путем растворения тетраakis(ацетонитрил)меди(I) гексафторфосфата (0,8 г, 2 ммоль) и (R)-DTBM-SEGP<sub>HOS</sub> (коммерчески доступный) (2,6 г, 2,2 ммоль) в изопропилацетате (8 мл). Раствор катализатора затем перемешивали при 20°C до тех пор, пока не наблюдали растворение. Затем в реактор с рубашкой добавляли VinylBpin (11,5 мл, 65,8 ммоль). Затем реактор с рубашкой дегазировали и обратно заполняли азотом. Содержимое реактора нагревали до 35°C (температура рубашки) в течение 10 мин. при постоянном перемешивании. Затем приготовленный раствор катализатора загружали в реактор, после чего флакон промывали 2 мл. После добавления смесь выдерживали в течение 3 минут. Затем ((1R,2R)-2-формилциклобутил)метилацетат (соединение 1) (13,4 г, 51,5 ммоль) загружали в реактор через шприцевой насос в течение 60 минут. Полученную гетерогенную смесь перемешивали при 35°C. После того, как наблюдали 99,5% превращение в требуемый продукт, содержимое реактора фильтровали через фильтр тонкой очистки в чистую круглодонную колбу на 250 мл. Реактор и осадок на фильтре промывали с помощью изопропилацетата (4×16 мл).

[0157] **Процедура окислительной отработки и кристаллизации лиганда DTBM-SEGP<sub>HOS</sub>** Черный реакционный раствор партии, произведенной в масштабе, отличном от описанного выше, загружали в 2 л реактор. Водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5%, 2 л/кг, 200 мл) загружали в реактор в течение 30 минут. Затем двухфазную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение одного часа. Затем водный раствор NaHSO<sub>3</sub> (10%, 3 л/кг, 300 мл) загружали в реактор в течение 30 минут. Затем перемешивание прекращали, и зеленый водный слой сливали в бутылку Шотта (pH=2). Затем раствор NaHCO<sub>3</sub> (5%, 4 л/кг, 400 мл) загружали в реактор и наблюдали некоторое газовыделение. Затем полученную двухфазную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение одного часа. После этого перемешивание прекращали, и наблюдали быстрое расслоение фаз с образованием бесцветного водного слоя и бледно-желтого органического слоя (pH=8). Затем в реактор загружали воду (2 л/кг, 200 мл), и

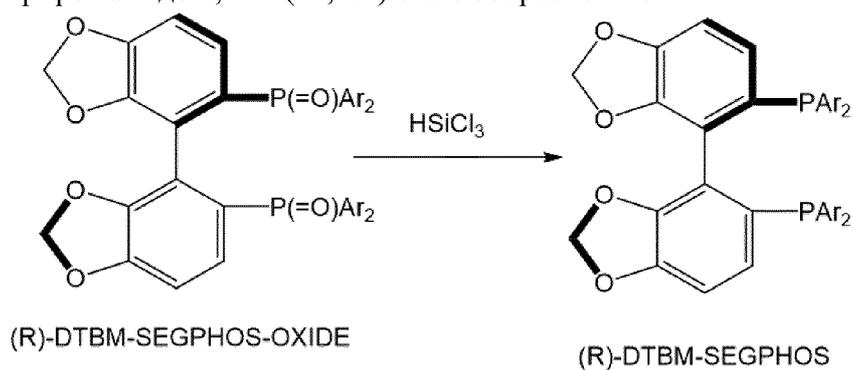
смесь перемешивали в течение 15 минут. После этого перемешивание прекращали, и наблюдали быстрое расслоение фаз с образованием бесцветной водной фазы и бледно-желтого органического слоя (pH=7). Органический слой сливали в круглодонную колбу на 3 л и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток поглощали в MeOH (300 мл, 3 л/кг) и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток снова поглощали в MeOH (300 мл) и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток переносили в чистый реактор емкостью 1 л, и разбавляли с помощью MeOH (300 мл, 3 л/кг), и перемешивали при 20°C. Затем в реактор медленно загружали воду (100 мл, 1 л/кг) и в реактор загружали затравочный кристалл DTBM-SEGPHOS-оксида (500 мг). Полученную взвесь выдерживали в течение ночи для снятия перенасыщения. Полученную смесь фильтровали через фильтр тонкой очистки через фритту средней пористости в круглодонную колбу на 2 л. Сосуд и осадок промывали с помощью 25% водного раствора MeOH (100 мл, 1 л/кг). Полученный раствор разбавляли толуолом (500 мл, 5 л/кг) и затем раствор концентрировали *in vacuo*. Для удаления всего MeOH и воды из реакционного потока применяли три загрузки толуола по 5 л/кг каждая с последующей перегонкой после каждой загрузки.

[0158] На следующей схеме подробно описано, как при обработке реакционной смеси перекисью водорода окисляются фосфины в лиганде до фосфиноксидов. Дифосфиноксид легко выкристаллизовывается из смеси, что обеспечивает очистку и восстановление лиганда в виде дифосфиноксида и одновременно обеспечивает получение очищенного соединения 2. Восстановление фосфиноксидов обеспечивает получение лиганда (R)-DTBM-SEGPHOS, который может быть использован повторно, что снижает стоимость лиганда. Для превращения фосфиноксидов обратно в фосфины можно применять различные восстанавливающие средства, такие как  $\text{HSiCl}_3$  и другие, пригодные для восстановления фосфиноксидов.

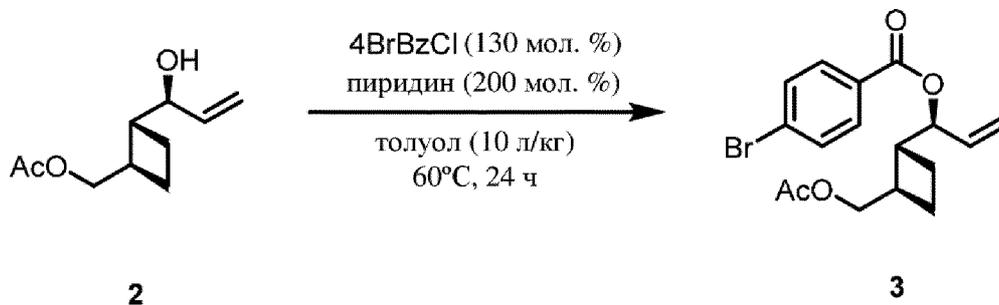


#### [0159] Восстановление фосфиноксидов

В стеклянный реактор под давлением емкостью 100 мл, оснащенный магнитным мешальником, загружали (R)-DTBM-SEGPBOS-ОКСИД (1,0 г, 1,0 экв., 0,83 ммоль), а затем толуол (10 мл). В реакционную смесь добавляли трихлорсилан (1,1 мл, 13,0 экв., 11 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (1,9 мл, 16 экв. 13 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в герметичном состоянии при 110°C в течение ночи. После охлаждения показали превращение посредством TLC-анализа (20% DCM в гептане) за счет появления нового пятна. Реакционную смесь обрабатывали путем добавления деионизированной воды (15 мл) и экстрагирования этилацетатом (30 мл, 3 раза). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до 0,91 г (93,8%) стеклообразной пены.



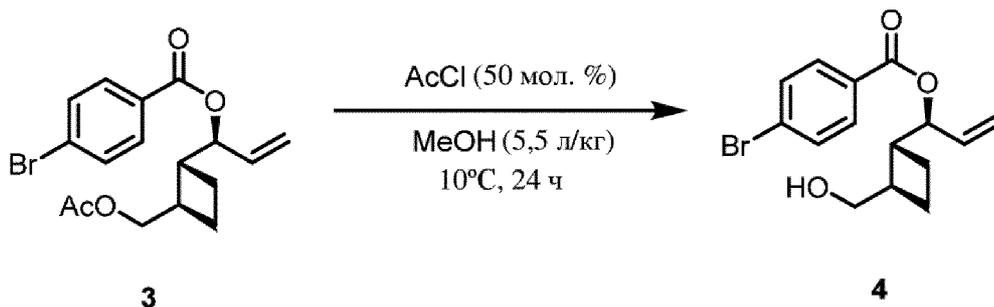
[0160] **Пример 3. Получение (S)-1-((1R,2R)-2-(ацетоксиметил)циклобутил)аллил-4-бромбензоата**



[0161] **(S)-1-((1R,2R)-2-(Ацетоксиметил)циклобутил)аллил-4-бромбензоат (3).** Футерованный стеклом реактор емкостью 3100 л продували азотом и загружали в него соединение **2** (363,5 кг, 25,3% вес./вес. в толуоле, 1,00 экв.), пиридин (81 л, 2,0 экв.) и толуол (287 л, 3,1 л/кг). Смесь перемешивали при 20°C до гомогенности. Затем в реакционную смесь загружали раствор коммерчески доступного 4-бромбензоилхлорида (143 кг, 1,30 экв.) в толуоле (380 л, 4,1 л/кг). Реакционную смесь нагревали до 60°C и выдерживали в течение 4 часов или до тех пор, пока реакцию не считали завершенной согласно анализу с помощью HPLC. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и затем гасили с помощью 1M раствора HCl (367 л, 4 л/кг). Реакционную смесь фильтровали через фильтр с размером ячеек 20 мкм в чистый футерованный стеклом реактор емкостью 14300 л, затем промывали толуолом (184 л, 2 л/кг). Двухфазную смесь нагревали до 20°C и фазы разделяли. Толуольный раствор последовательно промывали раствором бикарбоната натрия (5% вес./вес., 368 л, 4 л/кг) и водой (368 л, 4 л/кг). Затем толуольный раствор

концентрировали до объема ~184 л с поддержанием внутренней температуры < 40°C. Затем в реактор загружали н-гептан (460 л, 5 л/кг) и полученный раствор охлаждали до 5°C. После перемешивания в течение 1 часа при 5°C реакционную смесь фильтровали через фильтр-пресс с размером ячеек 0,5 мкм в чистый футерованный стеклом реактор емкостью 6700 л, затем промывали н-гептаном (110 л, 1,2 л/кг). Затем смесь концентрировали до объема ~262 л с поддержанием внутренней температуры < 40°C. Полученный раствор (S)-1-((1R,2R)-2-(ацетоксиметил)циклобутил)аллил-4-бромбензоата (соединение 3) охлаждали до 20°C и применяли непосредственно на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 7,92 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,85 (ddd, J=17,1, 10,6, 6,1 Гц, 1H), 5,42 (ddt, J=8,0, 6,1, 1,4 Гц, 1H), 5,27 (dt, J=17,1, 1,4 Гц, 1H), 5,20 (dt, J=10,6, 1,4 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,47 (qui, J=8,0 Гц, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,72 (dq, J=10,7, 9,1 Гц, 1H), 1,64 (dq, J=11,3, 9,1 Гц, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 170,3, 164,3, 134,5, 131,9, 131,1, 128,9, 127,5, 117,1, 77,6, 66,6, 40,5, 36,4, 20,5, 20,5, 19,9. LRMS (ESI): Рассч. знач. для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub>+H: 367, найденное знач.: 367.

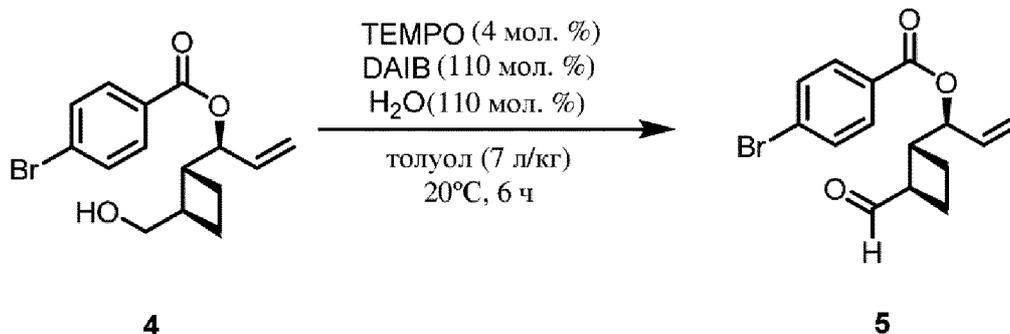
[0162] **Пример 4. Получение (S)-1-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил)аллил-4-бромбензоата**



[0163] (S)-1-((1R,2R)-2-(Гидроксиметил)циклобутил)аллил-4-бромбензоат (4). В футерованный стеклом реактор емкостью 6700 л, содержащий ~262 л раствора на основе соединения 3, загружали метанол (938 л, 5,5 л/кг) и охлаждали до 1°C. В реактор загружали коммерчески доступный ацетилхлорид (16 л, 0,5 экв.) со скоростью, которая обеспечивала поддержание внутренней температуры <5°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 10 часов или до тех пор, пока реакцию не считали завершенной согласно анализу с помощью HPLC. Реакционную смесь разбавляли толуолом (1750 л, 10 л/кг), затем гасили раствором бикарбоната натрия (5% вес./вес., 852 л, 5 л/кг) и раствором хлорида натрия (5% вес./вес., 170 л, 1 л/кг). Двухфазную смесь нагревали до 20°C и фазы разделяли. Толуольный слой промывали водой (852 л, 5 л/кг). Затем смесь концентрировали до объема ~186 л с поддержанием внутренней температуры < 40°C. Согласно анализу с помощью HPLC получали (S)-1-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил)аллил-4-бромбензоат (соединение 4) (317,5 кг, 48,8% вес./вес. в толуоле) и применяли непосредственно на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 7,91 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,86 (ddd, J=17,2, 10,7, 5,7 Гц, 1H),

5,40 (ddt, J=8,0, 5,7, 1,4 Гц, 1H), 5,26 (dt, J=17,2, 1,4 Гц, 1H), 5,19 (dt, J=10,7, 1,4 Гц, 1H), 4,43 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,36 (dt, J=10,3, 5,7 Гц, 1H), 3,31 (dt, J=10,3, 5,7 Гц, 1H), 2,42 (qui, J=8,0 Гц, 1H), 2,30 (quid, J=8,0, 4,2 Гц, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 164,4, 134,8, 131,9, 131,1, 129,1, 127,4, 116,9, 78,1, 64,0, 40,0, 39,6, 20,4, 19,9. LRMS (ESI): Рассч. знач. для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub>+H: 325, найденное знач.: 325.

[0164] **Пример 5. Получение (S)-1-((1R,2R)-2-формилциклобутил)аллил-4-бромбензоата**



[0165] **(S)-1-((1R,2R)-2-Формилциклобутил)аллил-4-бромбензоат (5).** Реактор из нержавеющей стали емкостью 3600 л продували азотом и загружали в него соединение 4 (317,5 кг, 48,8% вес./вес. в толуоле, 1,00 экв.) и толуол (930 л, 6 л/кг). Смесь перемешивали при 20°C до гомогенности. В реактор загружали воду (9,5 л, 1,10 экв.) и коммерчески доступный (диацетоксийод)бензол (169 кг, 1,10 экв.). Гетерогенную смесь охлаждали до 15°C. В реактор загружали раствор коммерчески доступного TEMPO (2,9 кг, 0,04 экв.) в толуоле (155 л, 1 л/кг) при скорости, обеспечивающей поддержание внутренней температуры < 20°C. Затем реакцию смесь нагревали до 20°C и выдерживали в течение 12 часов или до тех пор, пока реакцию не считали завершённой согласно анализу с помощью HPLC. Реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия (5% вес./вес., 775 л, 5,0 л/кг) и фазы разделяли. Толуольный слой последовательно промывали раствором карбоната натрия (5% вес./вес., 775 л, 5,0 л/кг) и дважды водой (775 л, 5,0 л/кг). Раствор концентрировали до объема ~465 л с поддержанием внутренней температуры < 40°C. Полученный раствор (S)-1-((1R,2R)-2-формилциклобутил)аллил-4-бромбензоата (соединение 5) охлаждали до 20°C и применяли непосредственно на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 9,61 (d, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (d, 8,2 Гц, 2H), 7,75 (d, 8,2 Гц, 2H), 5,85 (dddd, 17,3,10,6,6,0,0,6 Гц, 1H), 5,44 (ddt, 7,4,6,0,1,4 Гц, 1H), 5,30 (dtd, 17,3,1,4,0,6 Гц, 1H), 5,22 (dq, 10,6,1,4,0,6 Гц, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,93 -2,85 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 202,2, 164,3, 134,1, 131,9, 131,1, 128,8, 127,5, 117,6, 77,2, 47,3, 38,4, 19,9, 18,0. LRMS (ESI): Рассч. знач. для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub>+H: 323, найденное знач.: 323.

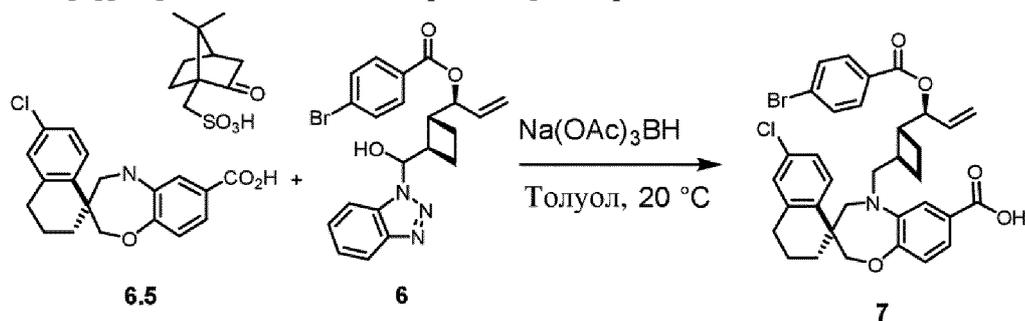
[0166] **Пример 6. Получение (1S)-1-((1R,2R)-2-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)(гидрокси)метил)циклобутил)аллил-4-бромбензоата**



[0167] **(1S)-1-((1R,2R)-2-((1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)(гидрокси)метил)циклобутил)аллил-4-бромбензоат (6).** В реактор из нержавеющей стали емкостью 3600 л, содержащий ~465 л раствора соединения 5, загружали бензотриазол (56,5 кг, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C до гомогенности. Полученный раствор фильтровали через полиэфирный фильтр с размером ячеек 0,5 мкм в чистый реактор из нержавеющей стали емкостью 3600 л, затем промывали толуолом (155 л, 1 л/кг). Затем реакционную смесь нагревали до 50°C. После этого в реактор загружали н-гептан (310 л, 2 л/кг) при скорости, обеспечивающей поддержание внутренней температуры >45°C. Затравку из измельченного соединения 6 (3,2 кг, 2,0% вес./вес.) загружали в реактор и суспензию выдерживали при 50°C в течение 1 часа. Затем в реактор дозами добавляли н-гептан (622,5 л, 4 л/кг) в течение 10 часов с поддержанием внутренней температуры 50°C, после чего начинали охлаждение с интервалом в 20°C за 4 часа. Затем в реактор добавляли н-гептан (310 л, 2 л/кг) в течение 2 часов с поддержанием внутренней температуры 20°C, затем начинали выдерживание в течение 4 часов. Гетерогенную смесь переносили в 1260 л фильтр-осушитель из сплава Hastelloy с мешалкой и дегидратировали. Осадок на фильтре последовательно промывали смесью толуол:н-гептан 1:1 (310 л, 2 л/кг) и н-гептаном (310 л, 2 л/кг). Осадок высушивали под вакуумом с поддержанием внутренней температуры < 50°C. Посредством анализа с помощью HPLC выделяли (1S)-1-((1R,2R)-2-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)(гидрокси)метил)циклобутил)аллил-4-бромбензоат (соединение 6) (170 кг) с молярным выходом 80%. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,01 (dt, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,88 (dt, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,53 (ddd, J=8,3, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J=8,3, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,29 (dd, J=8,7, 5,8 Гц, 1H), 5,96 (ddd, J=17,3, 10,6, 6,4 Гц, 1H), 5,57 (tt, J=6,4, 1,2 Гц, 1H), 5,33 (dt, J=17,3, 1,4 Гц, 1H), 5,25 (dt, J=10,6, 1,4 Гц, 1H), 3,20 (qui, J=8,7 Гц, 1H), 2,78 (qui, J=8,7 Гц, 1H), 1,93 (dtd, J=11,6, 8,7, 3,8 Гц, 1H), 1,75 (dq, J=11,6, 8,7 Гц, 1H), 1,62 (ddd, J=11,9, 8,7, 3,8 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=11,9, 8,7 Гц, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, DMSO) δ 164,6, 145,5, 134,3, 131,7, 131,7, 131,2, 129,4, 127,1, 127,0, 123,9, 119,1, 117,7, 111,6, 85,9, 77,4, 41,7, 40,6, 19,4, 19,0. LRMS (ESI): Рассч. знач. для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H: 442, найденное знач.: 442.

[0168] **Пример 7. Получение (S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-((4-бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-**

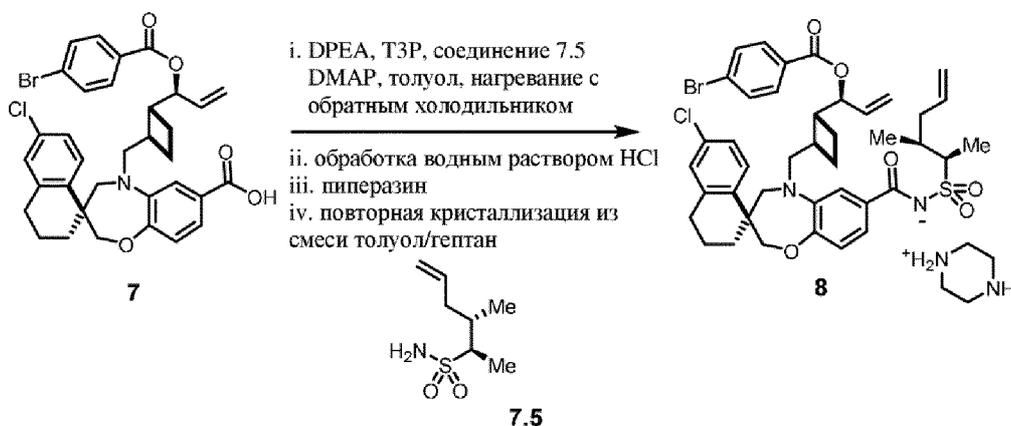
**спиро[бензо[*b*][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновой кислоты**



[0169] (S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-((4-Бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[*b*][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновая кислота (7). В футерованный стеклом реактор с рубашкой емкостью 500 мл загружали 25,0 г соединения 6.5 (1,0 экв, 43,4 ммоль) с последующей загрузкой 21,9 г соединения 6 (1,1 экв, 47,7 ммоль, 70,4 вес. %) и 250 мл толуола (10 л/кг). Соединение 6.5 можно получать, как описано в патенте США № 9562061. Полученную суспензионную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Затем в реактор загружали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (11,5 г, 1,25 экв.) в 0,25 эквивалентных порциях при 20°C, при этом каждую последующую порцию загружали с интервалом в по меньшей мере 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение  $\geq 5$  часов, пока с помощью LC-анализа не подтвердили полное потребление соединения 6.5. Затем в реакционную смесь медленно загружали водный раствор  $\text{NaCl}$  и  $\text{NaHCO}_3$  для контроля выделения газа. Партию перемешивали при 20°C в течение  $> 30$  минут. Затем водную фазу удаляли после разделения фаз. В реактор, содержащий органическую фазу, загружали водный раствор  $\text{H}_3\text{PO}_4$  и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение  $>15$  минут. После разделения фаз водную фазу удаляли. Промывание водным раствором  $\text{H}_3\text{PO}_4$  повторяли еще два раза. Затем в реактор, содержащий органическую фазу, загружали водный раствор  $\text{NaCl}$  и смесь перемешивали при 20°C в течение  $>15$  минут. После разделения фаз водную фазу удаляли. Затем партию концентрировали при пониженном давлении, составляющем  $\leq 55^\circ\text{C}$ . Затем партию охлаждали до 20°C. После этого добавляли затравочные кристаллы (S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-((4-бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[*b*][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновой кислоты (соединения 7) для активации кристаллизации и взвесь выдерживали при 20°C в течение  $>1$  часа. Затем в реактор загружали гептан. После добавления суспензию перемешивали при 20°C в течение  $> 1$  часа. После фильтрования и промывания смесью гептан/толуол 2/1 получали (S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-((4-бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[*b*][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновую кислоту (соединение 7) и высушивали при 40°C в вакууме. Соединение 7 получали с выходом 85,5 вес. %, фактический выход составлял 85,0% за две стадии.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,64 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,47 (dd,  $J=8,2, 1,9$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,16 (dd,  $J=8,5, 2,3$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,93 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,84 (ddd,  $J=17,1, 10,6, 6,4$  Гц, 1H), 5,49 (bt,  $J=6,4$  Гц, 1H), 5,36 (dt,

J=17,1, 1,2 Гц, 1H), 5,22 (dt, J=10,6, 1,2 Гц, 1H), 4,12 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,08 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=14,8, 4,1 Гц, 1H), 3,52 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 (dd, J=14,8, 9,0 Гц, 2H), 3,32 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,47 (qui, J=8,5 Гц, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,56 (bt, J=11,0 Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,8, 165,1, 153,7, 141,0, 139,0, 138,8, 134,3, 132,1, 131,7, 131,0, 129,5, 129,1, 128,6, 128,1, 126,6, 123,7, 121,7, 120,8, 117,5, 117,0, 79,4, 78,0, 60,9, 58,8, 43,0, 41,8, 36,2, 30,2, 29,0, 25,9, 21,2, 19,0. LRMS (ESI): Рассч. знач.: 650,1; найденное знач.: 650.

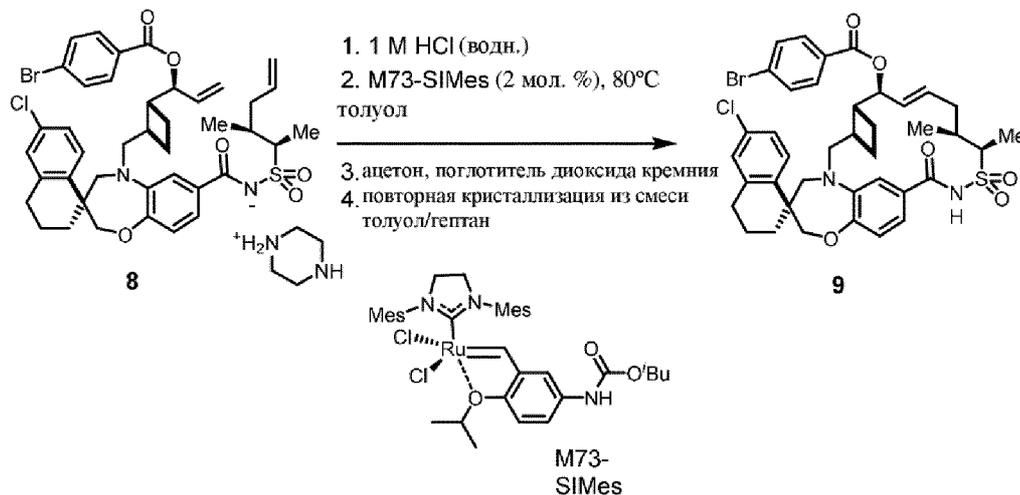
[0170] **Пример 8. Получение ((S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-((4-бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил) (((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)сульфонил)амида пиперазиновой соли**



[0171] **((S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-((4-Бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил) (((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)сульфонил)амида пиперазиновая соль (8).** В колбу загружали соединение 7 (10 г, 85 вес. %, 13,2 ммоль), толуол (50 мл) и DIPEA (6,0 мл, 3,5 экв.). К гомогенному раствору добавляли 50 вес. % ТЗР в толуоле (13,6 мл, 1,5 экв.), соединение 7.5 (2,6 г, 1,1 экв.) и DMAP (1,6 г, 1,0 экв.). Соединение 7.5 можно получать, как описано в патенте США № 9562061. Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью 1М водного раствора HCl (50 мл). Водный слой отделяли и органический слой промывали дважды с помощью 1М водн. раствора HCl (50 мл) и один раз водой (50 мл). Органический слой фильтровали через фильтр тонкой очистки, промывали толуолом (50 мл) и концентрировали до приблизительно 50 мл. В толуольный раствор загружали пиперазин (1,14 г, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Раствор охлаждали до комнатной температуры и в смесь загружали затравочные кристаллы пиперазиновой соли соединения 8. Затем взвесь перемешивали и в смесь загружали гептан (22 мл). После завершения добавления взвесь нагревали до 50°C и в смесь загружали дополнительное количество гептана (21 мл). Взвесь охлаждали до комнатной температуры

и фильтровали, и осадок на фильтре дважды промывали смесью толуол/гептан 1:1 (50 мл) и высушили с получением ((S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-((4-бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил) (((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)сульфонил)амида пиперазиновой соли (соединение 8) в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества (11,4 г, 85 вес. %, выход 82%):  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,79 (d, 8,6 Гц, 2H), 7,67 (d, 8,6 Гц, 2H), 7,53 (d, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (d, 8,5 Гц, 1H), 7,31 (dd, 8,2,1,9 Гц, 1H), 7,14 (dd, 8,5,2,4 Гц, 1H), 7,12 (d, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (d, 8,2 Гц, 1H), 5,86 (ddd, 17,2,10,7,6,4 Гц, 1H), 5,71 (ddt, 17,1,10,2,7,0 Гц, 1H), 5,41 (bt, 6,4 Гц, 1H), 5,27 (dt, 17,2,1,4 Гц, 1H), 5,15 (dt, 10,7,1,4 Гц, 1H), 5,00 (dq, 17,1,1,5 Гц, 1H), 4,95 (ddt, 10,2,2,4,1,5 Гц, 1H), 3,95 (d, 12,0 Гц, 1H), 3,87 (d, 12,0 Гц, 1H), 3,38 (dd, 14,2,8,0 Гц, 1H), 3,37 (qd, 7,1,2,6 Гц, 1H), 3,30 (dd, 14,2,5,5 Гц, 1H), 3,20 (d, 14,1 Гц, 1H), 3,15 (d, 14,1 Гц, 1H), 2,90 (s, 8H), 2,66 (bt, 6,4 Гц, 2H), 2,59 (td, 8,0,5,5 Гц, 1H), 2,49 (qui, 8,0 Гц, 1H), 2,34 (sxt, 7,0,2,6 Гц, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (ddd, 13,5,9,8,4,0 Гц, 1H), 1,08 (d, 7,1 Гц, 3H), 0,94 (d, 7,0 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, DMOS- $d_6$ ):  $\delta$  169,8, 164,4, 150,9, 140,7, 139,6, 138,8, 137,3, 134,6, 134,4, 131,9, 131,0, 130,7, 129,4, 128,8, 128,2, 127,3, 125,9, 119,8, 119,5, 117,2, 116,4, 116,0, 78,7, 77,6, 61,2, 58,2, 57,2, 43,2, 42,3, 41,4, 40,0, 35,8, 31,4, 29,6, 28,5, 24,2, 20,2, 18,2, 14,5, 8,4; LRMS (ESI): Рассч. знач. для  $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{BrClN}_2\text{O}_6\text{S}+\text{Na}$ : 831,2, найденное знач.: 831,2.

[0172] **Пример 9. Получение (1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R, E)-16'-((4-бромбензил)окси)-6-хлор-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-8'(9'H)-он-10',10'-диоксида**



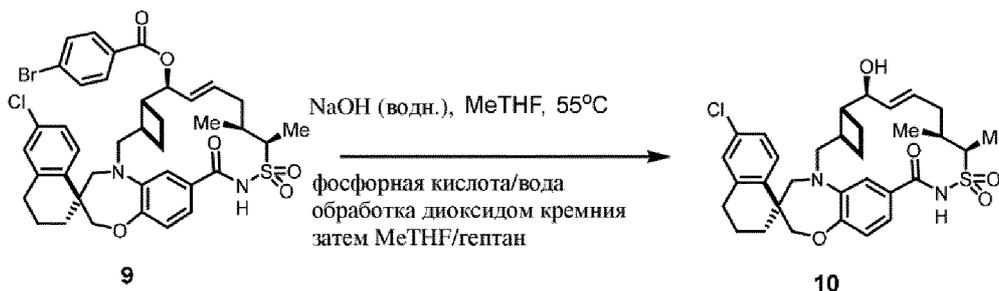
[0173] **(1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R, E)-16'-((4-Бромбензил)окси)-6-хлор-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-8'(9'H)-он-10',10'-диоксид (9).** В сосуде с рубашкой перемешивали пиперазиновую соль соединения 8 (70 г) в толуоле (1,4 л, 20 л/кг) в присутствии водного 1 н. раствора HCl (0,35 л) при комнатной температуре в течение 1

часа. После разделения слоев органический слой промывали еще два раза 1 н. HCl (2×0,35 л, 10 л/кг) для полного удаления остатка пиперазина. Полученный органический слой дважды промывали деионизированной водой (2×0,35 л, 10 л/кг). Затем органический слой со свободной формой соединения 8 концентрировали в вакууме до достижения 700 мл. Во втором сосуде готовили раствор катализатора M73-SiMes (1,287 г, 1,734 ммоль, 0,022 экв.) в смеси дихлорметана (0,35 л, 5 г/мл) и толуола (0,35 л, 5 г/мл). Толуол (2,80 л, 40 л/кг) загружали в третий большой сосуд, оснащенный конденсатором, и смесь нагревали до 75-85°C (цель 80°C). Затем устанавливали контролируемый вакуум с прикладыванием внутреннего давления 300-500 мм рт. ст. Раствор катализатора и толуольный раствор соединения 8 одновременно загружали в течение 60-90 минут в сосуд, содержащий толуол, при 80°C и под давлением 300-500 мм рт. ст. После завершения добавления раствор перемешивали в течение 1 часа, а затем отбирали образец для проверки превращения. После завершения реакции (контролируемой с помощью LC) партию подвергали воздействию давления вплоть до 1 атм. с помощью потока азота и охлаждали до 45°C. Добавляли коммерчески доступный диэтиленгликоля моновинилэфир (256 мкл, 1,874 ммоль, 0,024 экв.) для гашения оставшегося активного катализатора. Через 1 час партию перегоняли в вакууме до приблизительно 700 мл толуола. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ацетоном (0,7 л, 10 л/кг) до получения раствора толуол/ацетон 1:1. Затем в смесь загружали поглотитель Silia-MetS-Thiol (35,0 г) и взвесь при перемешивании нагревали до 50°C для поглощения металлического рутения. После 16 часов перемешивания партию фильтровали и отработанный диоксид кремния дважды промывали смесью толуол/ацетон 1:1 (2×0,63 л, 18 л/кг). Фильтрат и промывочные воды объединяли и концентрировали в вакууме с уменьшением общего объема до приблизительно 700 мл. Затем партию выдерживали при 45°C в течение 2 часов для активации естественной затравки. Во взвесь дозами добавляли гептан (0,28 л, 4 л/кг) при 45°C в течение 3 часов, затем постепенно охлаждали до 20-25°C. Взвесь фильтровали в вакууме и осадок на фильтре дважды промывали смесью толуол:гептан 2:1 (2×0,21 л, 6 л/кг). Затем твердое вещество высушили в вакууме при 40°C с получением (1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R, E)-16'-((4-бромбензил)окси)-6-хлор-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазаиклогексадецин]-8'(9'H)-он-10',10'-диоксида (соединение 9) в виде белого твердого вещества (48,9 г, выход 80-85%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,97 (ddd, J=15,2, 9,1, 4,4 Гц, 1H), 5,73 (ddt, J=15,2, 8,2, 1,4 Гц, 1H), 5,59 (dd, J=8,2, 4,8 Гц, 1H), 4,30 (qd, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 4,08 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,06 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=15,5, 3,2 Гц, 1H), 3,57 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,17 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=15,5, 9,1 Гц, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,67 (qd, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 2,46 (quid, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,69 (dq, J=10,6, 9,1 Гц, 1H), 1,45 (d, J=7,3 Гц,

3H), 1,38 (tt, J=13,2, 2,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,7 Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,5, 164,8, 152,8, 140,8, 139,3, 138,7, 134,2, 132,2, 131,7, 131,1, 129,6, 129,4, 128,5, 127,9, 126,7, 126,4, 126,3, 120,9, 116,0, 115,7, 80,2, 75,9, 59,4, 58,1, 57,8, 41,7, 37,5, 33,7, 33,4, 30,1, 28,2, 26,6, 19,8, 19,0, 15,4, 5,9. LRMS (ESI): Рассч. знач. для  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{BrClN}_2\text{O}_6\text{S}+\text{Na}$ : 803,1, найденное знач.: 803,1.

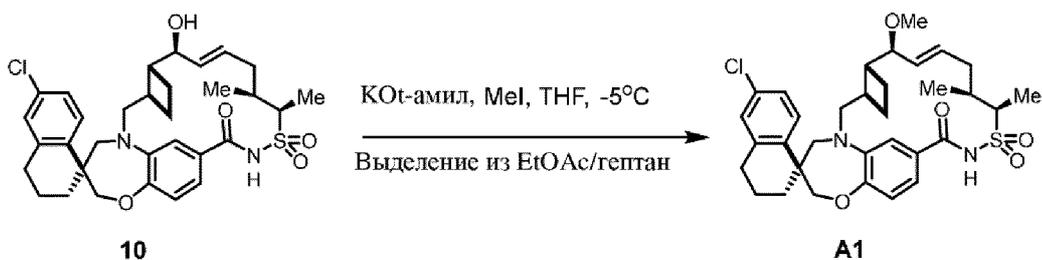
[0174] **Пример 10. Получение (1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R, E)-6-хлор-16'-гидрокси-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-8'(9'H)-он-10',10'-диоксида**



[0175] **(1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R, E)-6-Хлор-16'-гидрокси-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-8'(9'H)-он-10',10'-диоксид (10).** В 2 л реактор со стеклянной рубашкой загружали соединение 9 (60 г, 76,7 ммоль), а затем 600 мл 2-МеТНФ (10 л/кг). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем в реактор при перемешивании загружали 5М NaOH (92,05 мл, 6 экв.). Затем реакцию смесь перемешивали при 55°C в течение 5 часов. Затем в реакцию смесь загружали 1200 мл 2-МеТНФ (20 л/кг), а затем 276 мл (4,6 л/кг, 9 экв.) 2,5 М  $\text{H}_3\text{PO}_4$  при 50°C. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 минут. После разделения фаз водную фазу удаляли. Затем в реактор, содержащий органическую фазу, загружали 300 мл воды (5 л/кг) при 50°C и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 минут. После разделения фаз водную фазу удаляли. Промывку водой повторяли еще раз. Затем добавляли 100% вес./вес. SiliaMet-Thiol и смесь перемешивали при 20-45°C в течение 18 часов. Затем смесь фильтровали и промывали с помощью 2-МеТНФ. Затем партию концентрировали при пониженном давлении до получения 9 л/кг (540 мл) партии. Затем партию охлаждали до 45°C и выдерживали в течение 1 часа для активации естественной затравки. Затем полученную суспензию охлаждали до 20°C и в реактор загружали 450 мл гептана (7,5 л/кг). После добавления суспензию перемешивали при 20°C в течение одного часа. (1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R, E)-6-Хлор-16'-гидрокси-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-8'(9'H)-он-10',10'-диоксид (соединение 10) получали в виде белого кристаллического твердого вещества после фильтрования и промывания с помощью смеси 2-МеТНФ/гептан 1:1.  $^1\text{H}$

ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,85 (ddd, J=15,3, 8,4, 4,6 Гц, 1H), 5,72 (ddd, J=15,3, 8,1, 1,6 Гц, 1H), 4,28 (qd, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,07 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,84 (bd, J=14,8 Гц, 1H), 3,69 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,23 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,01 (dd, J=14,8, 9,6 Гц, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,44 (qd, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 2,32 (quid, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 3H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,88 (bq, J=10,4 Гц, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,66 (qui, J=9,6 Гц, 1H), 1,47 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,39 (bt, J=12,8 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,7 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,5, 152,9, 140,9, 139,3, 138,8, 132,2, 132,1, 130,8, 129,6, 128,5, 126,7, 126,3, 120,9, 116,2, 115,2, 80,1, 73,3, 59,9, 58,2, 57,8, 43,6, 41,7, 37,1, 33,7, 33,6, 30,1, 28,3, 27,1, 19,2, 19,1, 15,3, 5,7. LRMS (ESI): Рассч. знач. для C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+Na: 621,2, найденное знач.: 621,2.

[0176] **Пример 11. Получение (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<sup>3,6</sup>.0<sup>19,24</sup>]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (A1)**



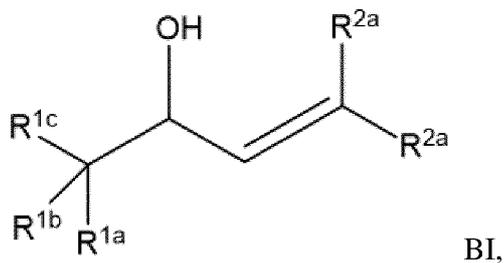
[0177] **(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-Хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0<sup>3,6</sup>.0<sup>19,24</sup>]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A1).** В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 1 л загружали (3R,7S,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12-диметил-13,13-диоксоспиро[20-окса-13-лямбда-6-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.0<sup>3,6</sup>.0<sup>19,24</sup>]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-15-он (соединение 10) (20,1 г, 33,5 ммоль), а затем безводный тетрагидрофуран (400 мл, 20 объемов). Полученную взвесь охлаждали до 15°C и затем добавляли метилиодид (5,2 мл, 83,9 ммоль) с последующим добавлением трет-пентоксида калия (49,3 мл, 1,7 М, 83,9 ммоль) в виде раствора в толуоле при такой скорости, чтобы поддерживать температуру реакционной смеси < 20°C. Через 2,5 часа реакционную смесь охлаждали до 15°C и гасили водным раствором лимонной кислоты (80 мл, 4 объема, 1,5 М). Нижнюю водную фазу удаляли, а верхнюю органическую фазу концентрировали до 5 объемов и затем разбавляли этилацетатом (300 мл, 15 объемов). Затем органическую фазу дважды промывали деионизированной водой (100 мл, 5 объемов) при 20°C. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали через фильтр тонкой очистки и концентрировали до 5 объемов при 65°C. В полученный раствор вводили затравку (1 вес. %) при 65°C и выдерживали в течение 30 мин. при 65°C,

после чего охлаждали до 20°C в течение 3 часов. По каплям добавляли гептан (300 мл, 15 объемов) в течение 3 ч. и затем смесь перемешивали в течение ночи. Полученные твердые вещества выделяли фильтрованием и промывали гептаном (40 мл, 2 объема). Твердые вещества высушивали в вакууме при 40°C в течение ночи. После высушивания выделяли 17,01 г (82,6%) (3R,7S,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11,12-диметил-13,13-диоксоспиро[20-окса-13-лямбда-6-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-15-она (A1).

[0178] Все публикации и заявки на патент, указанные в данном описании, тем самым включены посредством ссылки в данный документ во всей их полноте и предназначены для всех целей, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент были конкретно и по отдельности указаны как включенные посредством ссылки, и как если бы каждая ссылка была полностью представлена во всей своей полноте. Хотя вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстраций и примеров в целях ясности понимания, для специалистов в данной области техники будет очевидно, что в свете идей данного изобретения определенные изменения и модификации могут быть сделаны без отступления от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ проведения синтеза соединения формулы VI, при этом соединение формулы VI характеризуется формулой



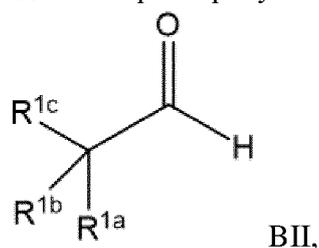
где способ включает

а) обеспечение реакции соединения формулы VII с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и необязательно растворителя с образованием смеси продуктов, содержащей соединение формулы VI, при этом катализатор получен из соли меди I или соли меди II и фосфина;

где фосфин представлен по меньшей мере двумя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере одним эквивалентом дифосфина в пересчете на соль меди I или представлен по меньшей мере четырьмя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере двумя эквивалентами дифосфина в пересчете на соль меди II;

и дополнительно где  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода алкенильной группы, который не связан непосредственно с атомом бора алкенилборного соединения, связан с 2 группами  $R^{2a}$ , при этом каждая  $R^{2a}$  независимо выбрана из -H,  $-C_1-C_6$ алкильной или  $-C_6-C_{10}$ арильной группы, при этом арильная группа является незамещенной или замещенной с помощью 1 или 2 групп  $R^{3a}$ , независимо выбранных из  $-C_1-C_6$ алкила,  $-NO_2$ , галогена или  $-O-C_1-C_6$ ; и дополнительно где если одна из групп  $R^{2a}$  представляет собой арильную группу, то другая группа  $R^{2a}$  не представляет собой арильную группу;

где VII характеризуется формулой



где

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  независимо выбраны из -H, или  $-C_1-C_6$ алкила, или  $OR^{1d}$ , при этом  $R^{1d}$  выбрана из -H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-Si(C_1-C_6$ алкил) $_3$  или  $C_1-C_6$ алкиларила, при этом арил в группе  $R^{1d}$  представляет собой  $C_6-C_{10}$ ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -OH,  $-O-C_1-C_6$ алкила,  $-O-Si(C_1-C_6$ алкил) $_3$ , галогена или  $C_1-C_6$ галогеналкила;

или  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  могут быть соединены с образованием кольца, содержащего 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членов кольца, не содержащих или содержащих 1 атом кислорода, при этом

кольцо является незамещенным или замещенным с помощью 1 или 2 заместителей, выбранных из  $-OR^{1e}$  или  $-C_1-C_6-OR^{1e}$ ;

$R^{1e}$  выбрана из  $-H$ ,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-CH_2$ арила,  $-Si(C_1-C_6$ алкил) $_3$ , тетрагидропиранила, арила или  $-C=O-C_1-C_6$ алкила, при этом арил группы  $R^{1e}$  представляет собой  $C_6-C_{10}$ ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из  $-OR^{1f}$ , -галогена,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_1-C_6$ галогеналкила или  $-C=O-C_1-C_6$ алкила;

$R^{1f}$  выбрана из  $-H$ ,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-Si(C_1-C_6$ алкил) $_3$ , тетрагидропиранила или  $-(C_1-C_6$ алкил)-арила, при этом арил группы  $R^{1f}$  представляет собой  $C_6-C_{10}$ ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из  $-OH$ ,  $-O-C_1-C_6$ алкила,  $-O-Si(C_1-C_6$ алкил) $_3$ , галогена или  $C_1-C_6$ галогеналкила; и

b) обеспечение реакции смеси продуктов с окисляющим средством с окислением фосфиновых фрагментов в фосфине до фосфиноксидов с получением окисленного фосфина.

2. Способ по п. 1, где способ дополнительно включает выделение кристаллов окисленного фосфина из реакционной смеси.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где окисляющее средство выбрано из  $H_2O_2$ ,  $HO^F$ ,  $Ru(III)/O_2$  или  $NaOCl$ .

4. Способ по п. 3, где окисляющее средство представляет собой водный раствор  $H_2O_2$ .

5. Способ по п. 2, где способ дополнительно включает обеспечение реакции выделенного окисленного фосфиноксида с восстанавливающим средством с получением фосфина.

6. Способ по п. 5, где восстанавливающее средство выбрано из  $HSiCl_3$ ,  $HSiCl_3:N(C_1-C_6$ алкил) $_3$ ,  $Si_2Cl_6$ ,  $PhSiH_3$ ,  $Ph_2SiH_2$ ,  $Me_3SiH$ ,  $Et_3SiH$ ,  $PhMe_2SiH$ ,  $Ph_3SiH$ ,  $(Me_3Si)_3Si-H$ ,  $PhCH_2SiH_3$ , нафтилсилана, бис(нафтил)силана, бис(4-метилфенил)силана, бис(флуоренил)силана,  $HSi(OEt)_3$ ,  $HSi(OEt)_3$  с  $Ti(C_1-C_6$ алкоксид) $_4$ , 1,3-дифенилдисилоксана, гексаметилдисилана,  $TfOSi(H)(CH_3)_2$ ,  $(CH_3)_2Si(H)-O-Si(CH_3)_2(H)$  с  $Cu(OTf)_2$ , тетраметилдисилоксана, полиметилгидросилоксана, диалкилфосфита с  $I_2$  и  $P(OPh)_3$ ,  $AlH_3$  с диизобутилалюминия гидридом или борановых восстанавливающих средств, где Tf представляет собой трифлат.

7. Способ по п. 6, где восстанавливающее средство представляет собой  $HSiCl_3$ .

8. Способ по любому из пп. 1-7, где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  соединены с образованием замещенного или незамещенного кольца с 3, 4, 5 или 6 членами кольца, каждый из которых представляет собой атом углерода.

9. Способ по п. 8, где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  соединены с образованием замещенного или незамещенного кольца с 4 членами кольца, каждый из которых представляет собой атом углерода.

10. Способ по п. 8 или п. 9, где  $R^{1c}$  представляет собой  $-H$ .

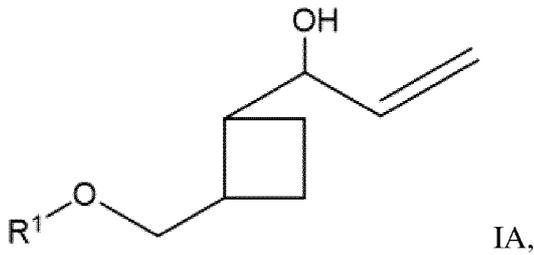
11. Способ по любому из пп. 8-10, где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  соединены с образованием 4-членного кольца, которое замещено 1 заместителем, представляющим собой  $-C_1-C_6-OR^{1c}$ .

12. Способ по п. 1, где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  соединены с образованием 4-членного кольца, которое замещено 1 заместителем, представляющим собой  $-CH_2-OR^{1c}$ .

13. Способ по п. 12, где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  соединены с образованием 4-членного кольца, которое замещено 1 заместителем, представляющим собой  $-CH_2-O-C=O-C_1-C_6$ алкил.

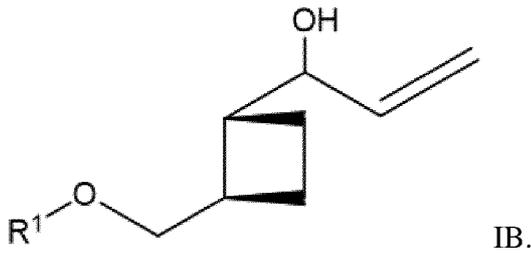
14. Способ по п. 13, где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  соединены с образованием 4-членного кольца, которое замещено 1 заместителем, представляющим собой  $-CH_2-O-C=O-CH_3$ .

15. Способ по любому из пп. 1-8, где соединение формулы VI характеризуется формулой IA,

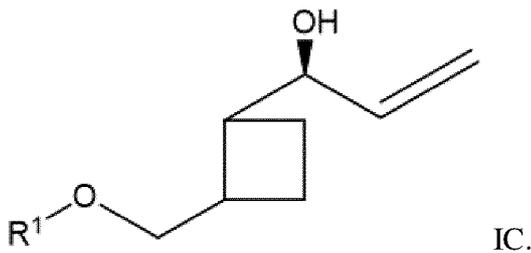


где  $R^1$  представляет собой  $-C=O-C_1-C_6$ алкильную группу.

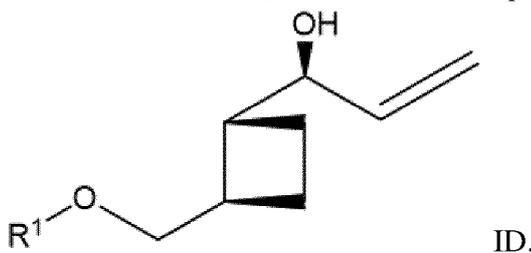
16. Способ по п. 15, где соединение формулы VI характеризуется формулой IB,



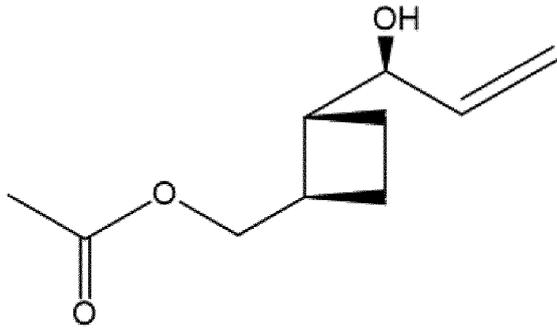
17. Способ по п. 15, где соединение формулы IA характеризуется формулой IC,



18. Способ по п. 15, где соединение формулы VI характеризуется формулой ID,

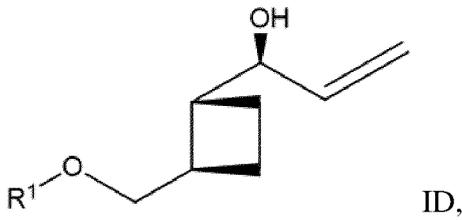


19. Способ по п. 15, где соединение формулы VI характеризуется формулой IE,

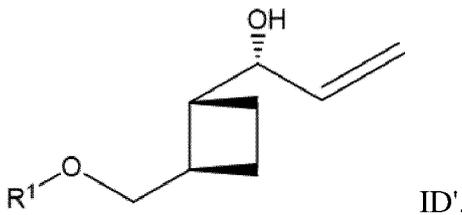


IE.

20. Способ по п. 15, где соединение формулы VI образовано в виде смеси соединений формулы ID и ID', при этом соединения формулы ID и ID' характеризуются структурами



ID,



ID'.

21. Способ по п. 20, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 60:40 до 100:0.

22. Способ по п. 20, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 65:35 до 99,9:0,1.

23. Способ по п. 20, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 70:30 до 99,1:0,1.

24. Способ по п. 20, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 75:25 до 99,9:0,1.

25. Способ по п. 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 60% или больше.

26. Способ по п. 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 70% или больше.

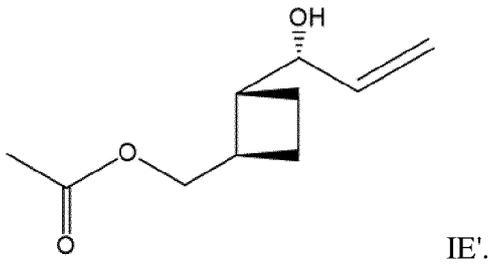
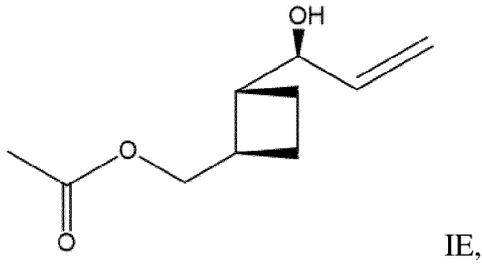
27. Способ по п. 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 80% или больше.

28. Способ по п. 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 85% или больше.

29. Способ по п. 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 90% или больше.

30. Способ по п. 20, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 95% или больше.

31. Способ по п. 20, где соединение формулы ID характеризуется структурой IE, и соединение ID' характеризуется структурой IE',



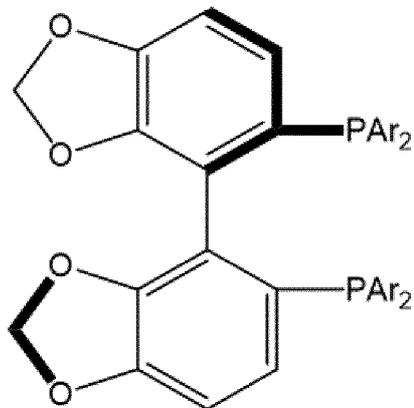
32. Способ по любому из пп. 1-19, где фосфин содержит по меньшей мере один хиральный центр.

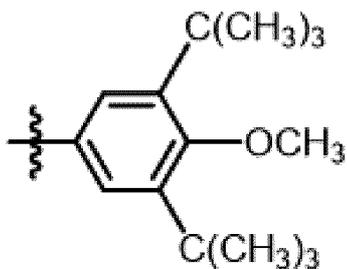
33. Способ по любому из пп. 1-32, где фосфин представляет собой монофосфин.

34. Способ по любому из пп. 1-32, где фосфин представляет собой дифосфин.

35. Способ по любому из пп. 1-34, где фосфин выбран из **(R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила** ((R)-BINAP), **4(R)-(4,4'-би-1,3-бензодиоксол)-5,5'-диил]бис[дифенилфосфин]** ((R)-SEGPLIOS), **1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)** (dppf), **1,3-бис(дифенилфосфино)пропана** (dppp), **1,2-бис(дифенилфосфино)этана** (dpre), **PPh<sub>3</sub>**, **2,2'-бис(ди-*n*-толилфосфино)-1,1'-бинафтила** (TolBINAP), **2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтила** (XylBINAP), **5,5'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-4,4'-би-1,3-бензодиоксола** (DM-SEGPLIOS) или **(R)-1,13-бис(дифенилфосфино)-7,8-дигидро-6H-добензо[f, h][1,5]диоксонина** ((R)-C3-TunePhos).

36. Способ по любому из пп. 1-32, где фосфин представляет собой (R)-DTBM-SEGPLIOS, характеризующийся структурой





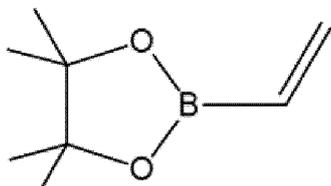
, где обозначает точку присоединения к остальной части молекулы.

37. Способ по любому из пп. 1-36, где соль меди I или соль меди II выбрана из гексафторфосфата меди(I), тетрафторбората меди(I),  $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ ,  $\text{CuF}_2$ ,  $\text{CuF}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  или  $\text{Cu}(\text{OTf})$ , где Tf представляет собой трифлат.

38. Способ по любому из пп. 1-36, где катализатор образован из соли меди I, и соль меди I представляет собой гексафторфосфат меди(I) или тетрафторборат меди(I).

39. Способ по любому из пп. 1-38, где алкенилборное соединение выбрано из 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана, винил- $\text{BF}_3\text{K}$ , 4,4,6-триметил-2-винил-1,3,2-диоксаборинана, винил- $\text{B}(\text{OH})_2$ , винилборонового ангидрида, сложного эфира винилбороновой кислоты MIDA, (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-стирил-1,3,2-диоксаборолана, (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана, (E)-2-(3,3-диметилбут-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана или (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(окт-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана.

40. Способ по любому из пп. 1-38, где алкенилборное соединение представляет собой



41. Способ по любому из пп. 1-40, где реакцию проводят в присутствии органического растворителя.

42. Способ по п. 41, где растворитель выбран из изопропилацетата, толуола, этилацетата, ксилола, 2-метилтетрагидрофурана, тетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира или трет-бутилметилового эфира.

43. Способ по любому из пп. 1-40, где реакцию проводят в растворителе, и растворитель представляет собой изопропилацетат.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где соединение формулы VII вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания, и основание выбрано из  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{CsF}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaF}$ ,  $\text{KF}$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  или  $\text{Cs}_3\text{PO}_4$ .

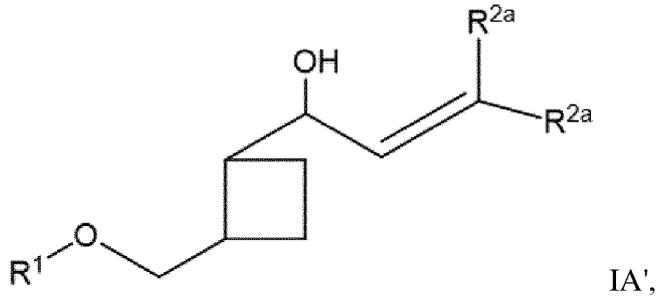
45. Способ по любому из пп. 1-43, где соединение формулы VII вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания, и основание представляет собой  $\text{K}_3\text{PO}_4$ .

46. Способ по любому из пп. 1-45, где соединение формулы VII вводят в реакцию с

алкенилборным соединением и катализатором при температуре, находящейся в диапазоне от 15°C до 50°C.

47. Способ по п. 46, где соединение формулы VII вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором при температуре, находящейся в диапазоне от 20°C до 40°C.

48. Способ проведения синтеза соединения формулы IA', при этом соединение формулы IA' характеризуется формулой

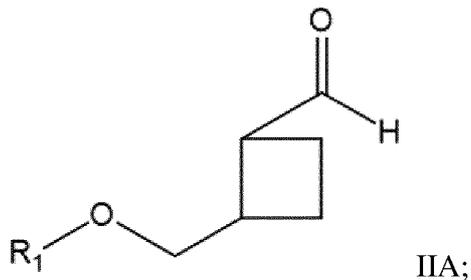


где способ включает

обеспечение реакции соединения формулы VII с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и необязательного растворителя с образованием смеси продуктов, содержащей соединение формулы IA', при этом катализатор получен из соли меди I или соли меди II и фосфина, при этом фосфин представлен по меньшей мере двумя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере одним эквивалентом дифосфина в пересчете на соль меди I или представлен по меньшей мере четырьмя эквивалентами монофосфина или по меньшей мере двумя эквивалентами дифосфина в пересчете на соль меди II,

и дополнительно где  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода алкенильной группы, который не связан непосредственно с атомом бора алкенилборного соединения, связан с 2 группами  $R^{2a}$ , при этом каждая  $R^{2a}$  независимо выбрана из -H,  $-C_1-C_6$ алкильной или  $-C_6-C_{10}$ арильной группы, при этом арильная группа является незамещенной или замещенной с помощью 1 или 2 групп  $R^{3a}$ , независимо выбранных из  $-C_1-C_6$ алкила,  $-NO_2$ , галогена или  $-O-C_1-C_6$ алкила; и дополнительно где если одна из групп  $R^{2a}$  представляет собой арильную группу, то другая группа  $R^{2a}$  не представляет собой арильную группу;

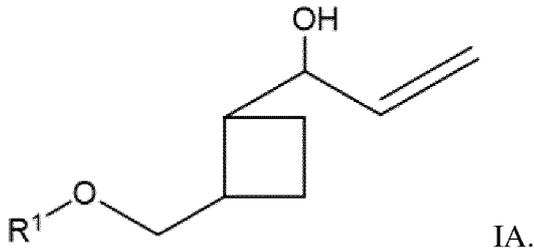
где соединение формулы VII характеризуется структурой



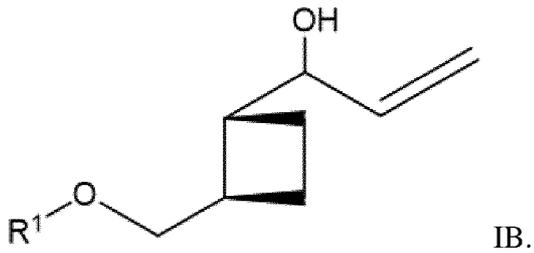
где  $R^1$  выбрана из -H,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C=O-C_1-C_6$ алкила,  $-C=O$ арила,  $-Si(C_1-C_6\text{алкил})_3$ , тетрагидропиранила или  $-C_1-C_6$ алкиларила, при этом арильная группа в группе  $R^1$  представляет собой  $C_6-C_{10}$ ароматическое кольцо, которое является незамещенным или

замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -ОН, NO<sub>2</sub>, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила.

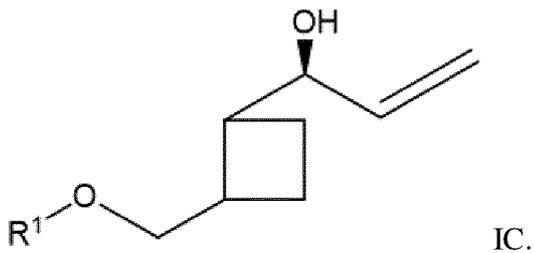
49. Способ по п. 48, где соединение формулы IA' характеризуется формулой IA,



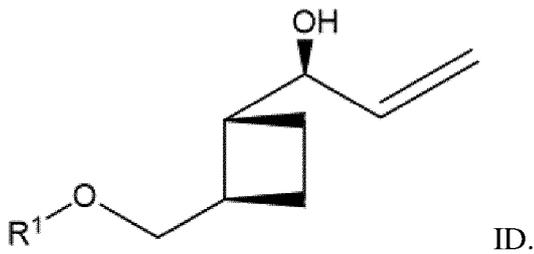
50. Способ по п. 49, где соединение формулы IA' характеризуется формулой IB,



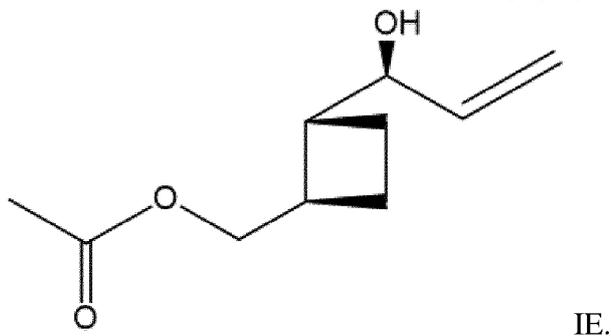
51. Способ по п. 49, где соединение формулы IA' характеризуется формулой IC,



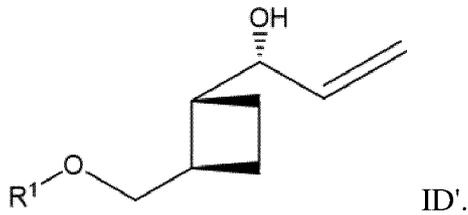
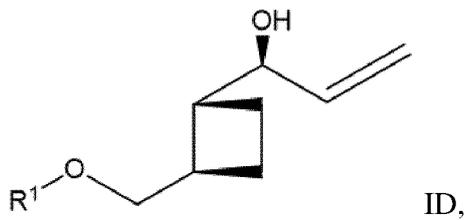
52. Способ по п. 49, где соединение формулы IA' характеризуется формулой ID,



53. Способ по п. 49, где соединение формулы IA' характеризуется формулой IE,



54. Способ по п. 49, где соединение формулы IA' образовано в виде смеси соединений формулы ID и ID', при этом соединения формулы ID и формулы ID' характеризуются структурами



55. Способ по п. 54, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 60:40 до 100:0.

56. Способ по п. 54, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 65:35 до 99,9:0,1.

57. Способ по п. 54, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 70:30 до 99,1:0,1.

58. Способ по п. 54, где соотношение количества ID и ID' или количества ID' и ID находится в диапазоне от 75:25 до 99,9:0,1.

59. Способ по п. 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 60% или больше.

60. Способ по п. 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 70% или больше.

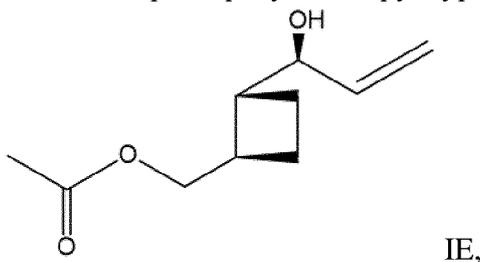
61. Способ по п. 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 80% или больше.

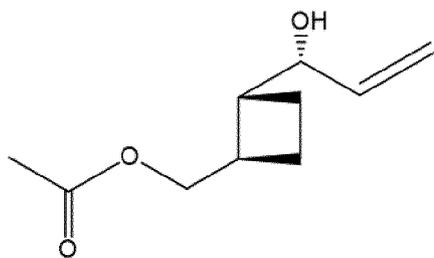
62. Способ по п. 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 85% или больше.

63. Способ по п. 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 90% или больше.

64. Способ по п. 54, где процент ID, присутствующего в смеси, в пересчете на общее количество ID и ID' составляет 95% или больше.

65. Способ по п. 54, где соединение формулы ID характеризуется структурой IE, и соединение ID' характеризуется структурой IE',





IЕ'.

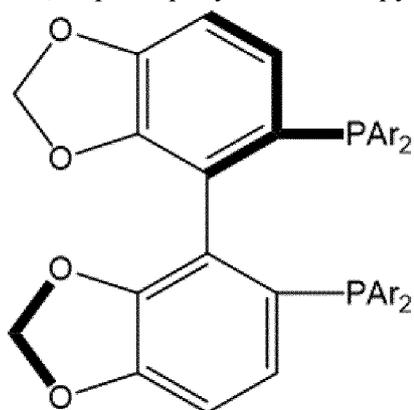
66. Способ по любому из пп. 48-65, где фосфин содержит по меньшей мере один хиральный центр.

67. Способ по любому из пп. 48-65, где фосфин представляет собой монофосфин.

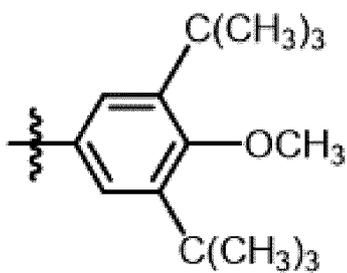
68. Способ по любому из пп. 48-65, где фосфин представляет собой дифосфин.

69. Способ по любому из пп. 48-65, где фосфин выбран из (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила ((R)-BINAP), 4(R)-(4,4'-би-1,3-бензодиоксол)-5,5'-диил]бис[дифенилфосфин] ((R)-SEGPHOS), 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) (dppf), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp), 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (dppe), PPh<sub>3</sub>, 2,2'-бис(ди-*n*-толилфосфино)-1,1'-бинафтила (TolBINAP), 2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтила (XylBINAP), 5,5'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-4,4'-би-1,3-бензодиоксола (DM-SEGPHOS) или (R)-1,13-бис(дифенилфосфино)-7,8-дигидро-6H-добензо[f, h][1,5]диоксонина ((R)-C3-TunePhos).

70. Способ по любому из пп. 48-65, где фосфин представляет собой (R)-DTBM-SEGPHOS, характеризующийся структурой



, где Ar характеризуется структурой



, где обозначает точку присоединения к остальной

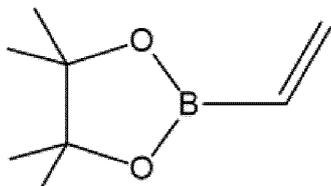
части молекулы.

71. Способ по любому из пп. 48-70, где соль меди I или соль меди II выбрана из гексафторфосфата меди(I), тетрафторбората меди(I), CuF(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CuF<sub>2</sub>, CuF.CuI, Cu(OTf)<sub>2</sub> или Cu(OTf), где Tf представляет собой трифлат.

72. Способ по любому из пп. 48-70, где катализатор образован из соли меди I, и соль меди I представляет собой гексафторфосфат меди(I) или тетрафторборат меди(I).

73. Способ по любому из пп. 48-72, где алкенилборное соединение выбрано из 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана, винил-BF<sub>3</sub>K, 4,4,6-триметил-2-винил-1,3,2-диоксаборинана, винил-B(OH)<sub>2</sub>, винилборонового ангидрида, сложного эфира винилбороновой кислоты MIDA, (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-стирил-1,3,2-диоксаборолана, (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана, (E)-2-(3,3-диметилбут-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана или (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(окт-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана.

74. Способ по любому из пп. 48-72, где алкенилборное соединение представляет собой



75. Способ по любому из пп. 48-74, где соединение формулы IIА вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и растворителя, при этом растворитель выбран из изопропилацетата, толуола, этилацетата, ксилола, 2-метилтетрагидрофурана, тетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира или трет-бутилметилового эфира.

76. Способ по любому из пп. 48-74, где соединение формулы IIА вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором в присутствии основания и растворителя, при этом растворитель представляет собой изопропилацетат.

77. Способ по любому из пп. 48-76, где основание выбрано из K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, CsF, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaF, KF, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> или Cs<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

78. Способ по любому из пп. 48-76, где основание представляет собой K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

79. Способ по любому из пп. 48-78, где соединение формулы VIІ вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором при температуре, находящейся в диапазоне от 15°C до 50°C.

80. Способ по п. 79, где соединение формулы VIІ вводят в реакцию с алкенилборным соединением и катализатором при температуре, находящейся в диапазоне от 20°C до 40°C.

81. Способ по любому из пп. 48-80, где способ дополнительно включает обеспечение реакции смеси продуктов с окисляющим средством с окислением фосфиновых фрагментов в фосфине до фосфиноксидов с получением окисленного фосфина.

82. Способ по п. 81, где способ дополнительно включает выделение кристаллов окисленного фосфина из реакционной смеси.

83. Способ по п. 81 или п. 82, где окисляющее средство выбрано из H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HOF,

Ru(III)/O<sub>2</sub> или NaOCl.

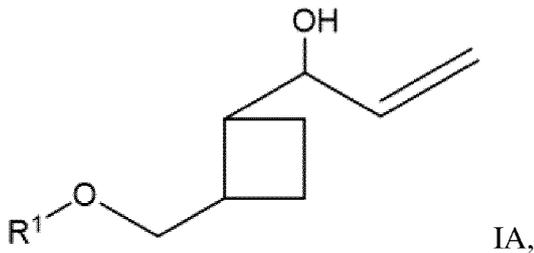
84. Способ по п. 81 или п. 82, где окисляющее средство представляет собой водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

85. Способ по любому из пп. 82-84, где способ дополнительно включает обеспечение реакции выделенного окисленного фосфина с восстанавливающим средством с получением фосфина.

86. Способ по п. 85, где восстанавливающее средство выбрано из выбрано из HSiCl<sub>3</sub>, HSiCl<sub>3</sub>:N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, Si<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, PhSiH<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>SiH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>SiH<sub>3</sub>, Me<sub>3</sub>SiH, Et<sub>3</sub>SiH, PhMe<sub>2</sub>SiH, Ph<sub>3</sub>SiH, (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si-H, нафтилсилана, бис(нафтил)силана, бис(4-метилфенил)силана, бис(флуоренил)силана, HSi(OEt)<sub>3</sub>, HSi(OEt)<sub>3</sub> с Ti(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксид)<sub>4</sub>, 1,3-дифенилдисилоксана, гексаметилдисилана, TfOSi(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si(H)-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H) с Cu(OTf)<sub>2</sub>, тетраметилдисилоксана, полиметилгидросилоксана, диалкилфосфита с I<sub>2</sub> и P(OPh)<sub>3</sub>, AlH<sub>3</sub> с диизобутилалюминия гидридом или борановых восстанавливающих средств, где Tf представляет собой трифлат.

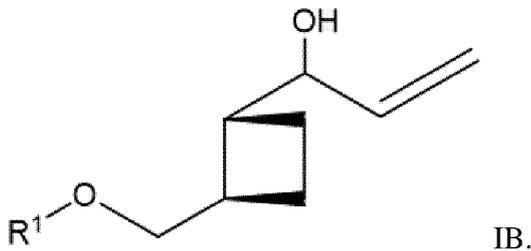
87. Способ по п. 86, где восстанавливающее средство представляет собой HSiCl<sub>3</sub>.

88. Соединение формулы IA, характеризующееся формулой

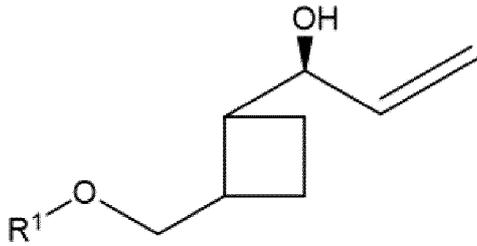


где R<sup>1</sup> выбрана из -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C=O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>3</sub>, тетрагидропиранила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиларила, при этом арил в группе R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>ароматическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила.

89. Соединение по п. 88, где соединение формулы IA характеризуется формулой IB,

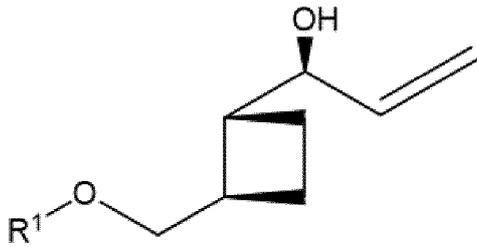


90. Соединение по п. 88, где соединение формулы IA характеризуется формулой IC,



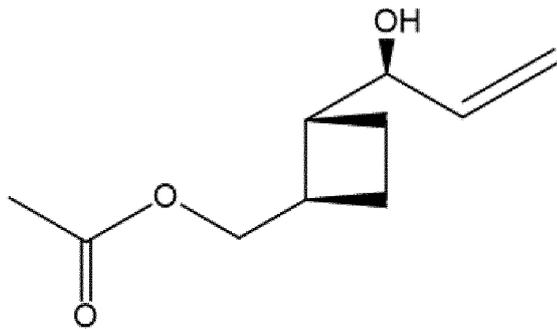
IC.

91. Соединение по п. 88, где соединение формулы IA характеризуется формулой ID,



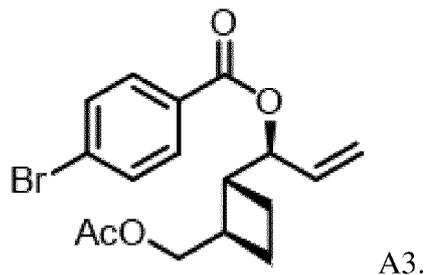
ID.

92. Соединение по п. 88, где соединение формулы IA характеризуется формулой IE,



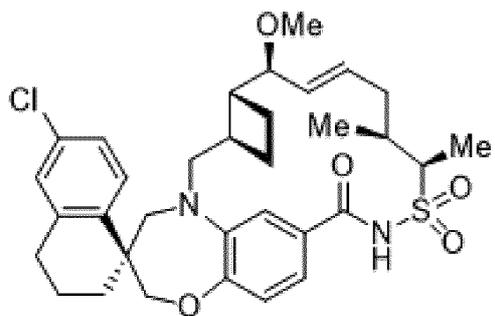
IE.

93. Способ по любому из пп. 15-47 или пп. 48-87, дополнительно включающий проведение синтеза соединения A3 с применением соединения IA, при этом соединение A3 характеризуется следующей структурой:



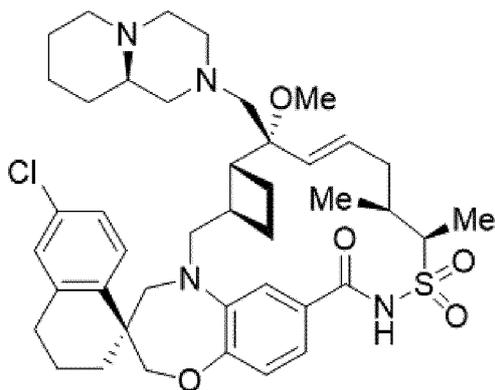
A3.

94. Способ по любому из пп. 15-47 или пп. 48-87, дополнительно включающий проведение синтеза соединения A1 или его соли или сольвата с применением соединения IA, при этом соединение A1 характеризуется следующей структурой:



A1.

95. Способ по любому из пп. 15-47 или пп. 48-87, дополнительно включающий проведение синтеза соединения A2 или его соли или сольвата с применением соединения IA, при этом соединение A2 характеризуется следующей структурой:



A2.

По доверенности