

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046647

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>C07C 213/02</i> (2006.01)
2024.04.03		<i>C07C 213/08</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>C07C 231/12</i> (2006.01)
202191958		<i>C07F 5/04</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>C07C 233/25</i> (2006.01)
2020.02.11		<i>C07C 217/84</i> (2006.01)
		<i>C07C 237/20</i> (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/804,391	(56) EP-A1-1577288
(32) 2019.02.12	
(33) US	
(43) 2021.12.13	
(86) PCT/US2020/017777	
(87) WO 2020/167855 2020.08.20	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: РАДИУС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)	
(72) Изобретатель: Маркей Майкл (US)	
(74) Представитель: Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В., Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В. (RU)	

(57) Описаны способы получения и промежуточные соединения, пригодные для получения соединения 1, селективного модулятора/деградатора рецептора эстрогена альфа (ER α) (SERM/SERD), применимого для лечения ER+ раковых заболеваний, включая рак молочной железы.

046647 B1

046647 B1

046647

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Для настоящей заявки испрашивается приоритет согласно § 119(e) раздела 35 U.S.C. по предварительной заявке США 62/804,391, поданной 12 февраля 2019 г. Раскрытие данной предыдущей заявки считается частью раскрытия данной заявки и включено в данное описание посредством отсылки во все полноте.

Область техники изобретения

Описаны способы получения и промежуточные соединения, пригодные для получения соединения 1, селективного модулятора/деструктора рецептора эстрогена альфа ($ER\alpha$) (selective estrogen receptor alpha ($ER\alpha$) modulator/degrader (SERM/SERD)), применимого для лечения ER^+ раковых заболеваний, включая рак молочной железы.

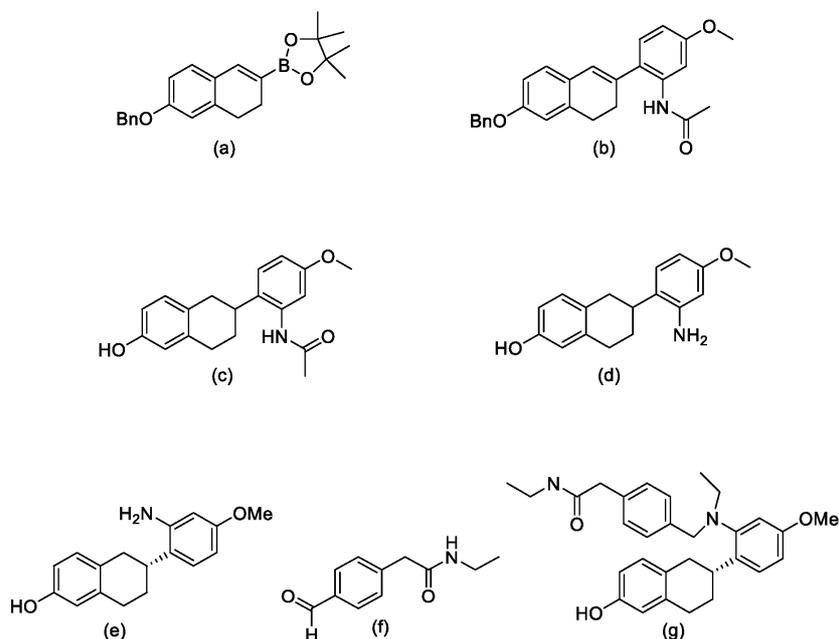
Уровень техники

Рак молочной железы является второй по значимости причиной смерти среди женщин, связанной с онкологическими заболеваниями, при этом только в 2016 г. в США было диагностировано 246660 новых случаев и 40450 смертей. Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, разделяемым на три подтипа в зависимости от экспрессии трех рецепторов: эстрогенового рецептора (ER), прогестеронового рецептора (PR) и рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (Her2). Сверхэкспрессия ER обнаруживается у многих пациентов с раком молочной железы. ER-положительный (ER^+) рак молочной железы составляет две трети всех случаев рака молочной железы. Помимо рака молочной железы, эстроген и ER связаны, например, с раком яичников, раком толстой кишки, раком простаты и раком эндометрия.

Соединение 1 продемонстрировало, в качестве селективного модулятора/деструктора рецептора эстрогена альфа ($ER\alpha$) (SERM/SERD), многообещающую смешанную активность против ER^+ рака молочной железы, действуя как SERM при низких дозах и SERD при высоких дозах. В ответ на растущую потребность в соединении 1 требуются более эффективные синтезы для обеспечения увеличения количества соединения 1 для использования в дополнительных клинических исследованиях и потенциального будущего коммерческого применения.

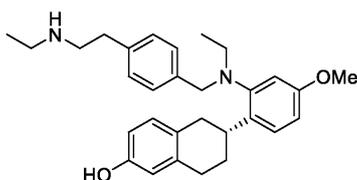
Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления соединения (a)-(g) являются пригодными для получения селективного модулятора/деструктора эстрогенового рецептора, как описано в настоящем документе.



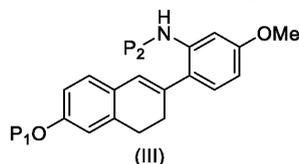
В некоторых аспектах соединения формулы (e) и (g) присутствуют с энантиомерным избытком >50, 60, 70, 80, 90, 95, 98, 99%. В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющее формулу (e) или (g), присутствует в энантиомерном избытке >50%.

В нескольких вариантах осуществления обеспечены способы, пригодные для получения промежуточных соединений и для получения соединения 1.

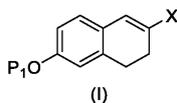


Соединение 1

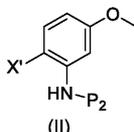
В одном варианте осуществления обеспечен способ получения соединения формулы (III)



включающий реакцию соединения формулы (I)



с соединением формулы (II)



в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла; где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола, P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу, X представляет собой галоген, переходный металл или борсодержащее соединение и X' представляет собой галоген, содержащую переходный металл функциональную группу или борсодержащую функциональную группу, где указанные X и X' являются подходящими для кросс-сочетания соединения (I) с соединением (II).

В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) P_1 представляет собой H, (C=O)- C_{1-8} алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C_{1-5} алкил)₃, Si(арил)₂(C_{1-5} алкил) или CH_2 арил; P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу, выбранную из (C=O)- C_{1-8} алкила, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, (C=O)-O- C_{1-8} алкила, (C=O)-O-арила, (C=O)-O-гетероарила, (C=O)-O- C_{1-8} алкиларила и (C=O)-(CH₂)_n-C(=O)-; X представляет собой B(OR)₂, B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-), Cl, Br, I, OSO₂CF₃ или OSO₂(арил); X' представляет собой B(OR)₂, B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-), Cl, Br, I, OSO₂CF₃ или OSO₂(арил); каждый R независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или арил; каждый R_a независимо представляет собой C_{1-3} алкил или арил; и каждый n независимо представляет собой целое число 2 или 3, где, когда X представляет собой B(OR)₂ или B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-), X' представляет собой Cl, Br, I, OSO₂CF₃ или OSO₂(арил). В родственных вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) P_1 представляет собой H, (C=O)- C_{1-8} алкил, (C=O)-арил или CH_2 арил; P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу, выбранную из (C=O)- C_{1-8} алкила, (C=O)-арила или (C=O)-O- C_{1-8} алкиларила; X представляет собой B(OR)₂ и B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-); X' представляет собой Cl, Br, I или OSO₂CF₃; R независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или арил; каждый R_a независимо представляет собой C_{1-3} алкил или арил; и n представляет собой целое число 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) P_1 представляет собой H, (C=O)- C_{1-8} алкил или CH_2 арил; P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу, выбранную из (C=O)- C_{1-8} алкила, (C=O)-арила или (C=O)-O- C_{1-8} алкила; X представляет собой B(OR)₂ и B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-); X' представляет собой Cl, Br, I или OSO₂CF₃; R представляет собой H, R_a представляет собой CH₃, и n равно 2.

В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) способ осуществляют в присутствии катализатора на основе переходного металла, причем указанный катализатор на основе переходного металла содержит Pd(II), Cu(0) или Pd(0), или любые их комбинации.

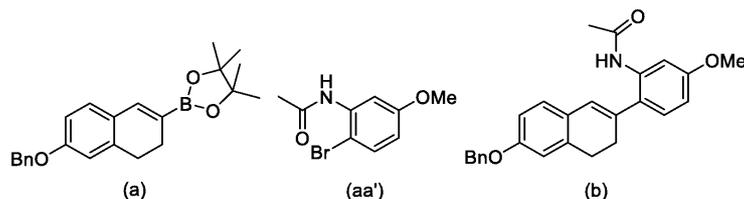
В родственных вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) указанный катализатор на основе переходного металла выбран из группы, состоящей из Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(Dba)₃, Cu(0) и Pd(PCy₃)₂ и любых их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) указанный способ осуществляют в присутствии неорганического или органического основания или любых их комбинаций.

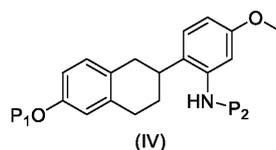
В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) указанный способ осуществляют в присутствии неорганического основания. В некоторых других вариантах осуществления неорганическое основание выбрано из NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃ и

CsHCO_3 . В другом варианте осуществления неорганическое основание представляет собой KHCO_3 .

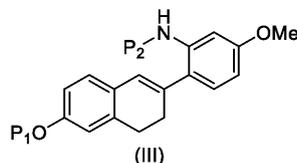
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) и (III) имеют структуры (a), (aa') и (b)



В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (IV)



включающий восстановление соединения формулы (III)



в присутствии восстановителя, при этом:

P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), где восстановитель представляет собой H_2 в присутствии катализатора на основе переходного металла.

В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), где катализатор на основе переходного металла содержит Pd(II).

В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), где катализатор на основе переходного металла представляет собой Pd(OH)₂.

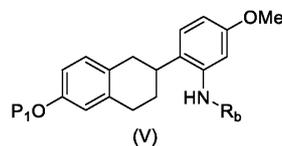
В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), в котором P_1 представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅ алкил)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅ алкил) или CH₂арил и P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу, выбранную из (C=O)-C₁-C₈ алкила, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, (C=O)-O-C₁-C₈ алкила, (C=O)-O-арила, (C=O)-O-гетероарила, (C=O)-O-C₁-C₈ алкиларила и (C=O)-(CH₂)_n-C=O).

В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), в котором P_1 представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил или CH₂арил; P_2 представляет собой Et или аминозащитную группу, выбранную из (C=O)-C₁-C₈ алкила, (C=O)-арила и (C=O)-O-C₁-C₈ алкила.

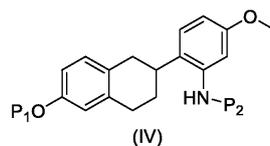
В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), в котором P_1 представляет собой CH₂Ph и P_2 представляет собой (C=O)-CH₃.

В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), в котором P_1 представляет собой H и P_2 представляет собой (C=O)-CH₃.

В некоторых аспектах обеспечен способ получения соединения формулы (V)



включающий реакцию соединения формулы (IV)

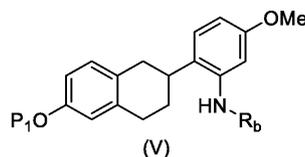


с кислотой, основанием, нуклеофилом или восстановителем, где:

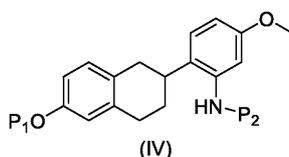
P_1 представляет собой H или защитную группу фенола, P_2 представляет собой аминозащитную группу и R_b представляет собой H или Et.

В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором P_2 представляет собой (C=O)-CH₃ и R_b представляет собой Et, и где соединение формулы (IV) обрабатывают гидрид-

содержащим восстановителем. В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой неорганический восстановитель. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой восстановитель, содержащий неорганический гидрид. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель содержит бор или алюминий. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой гидрид бора или алюминия, содержащий натрий, литий или калий. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой AlH_3 , AlH_2Cl , AlHCl_2 , NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , LiEt_3BH , BH_3 , $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(O)OBH}_3\text{Na}$, $\text{Zn(OAc)}_2/(\text{EtO})_3\text{SiH}$, Mg/TiCl_4 , (HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолинил)фенилборат-MgMe или их комбинации. В некоторых аспектах обеспечен способ получения соединения формулы (V)



включающий реакцию взаимодействия соединения формулы (IV)



с кислотой, основанием, нуклеофилом или восстановителем, где:

P_1 представляет собой H или защитную группу фенола, P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$ и R_b представляет собой H или Et.

В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$ и R_b представляет собой Et, и где соединение формулы (IV) обрабатывают гидрид-содержащим восстановителем. В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой неорганический восстановитель. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой неорганический гидрид, содержащий восстановитель. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель содержит бор или алюминий. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой гидрид бора или алюминия, содержащий натрий, литий или калий. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой AlH_3 , AlH_2Cl , AlHCl_2 , NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , LiEt_3BH , BH_3 , $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(O)OBH}_3\text{Na}$, $\text{Zn(OAc)}_2/(\text{EtO})_3\text{SiH}$, Mg/TiCl_4 , (HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолинил)-фенилборат-MgMe или их комбинации.

В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$ и R_b представляет собой H, и где соединение формулы (IV) обрабатывают кислотой, в некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой соляную кислоту или другую протонную кислоту.

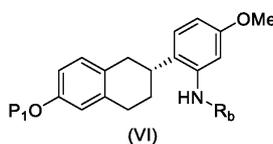
В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором соединение согласно формуле (IV) обрабатывают кислотой, основанием или нуклеофилом и R_b представляет собой H.

В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором соединение по пункту (IV) обрабатывают кислотой или основанием, в некоторых вариантах осуществления указанная кислота или основание находится в водном растворе.

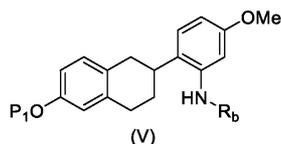
В некоторых вариантах осуществления P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил, $(\text{C}=\text{O})$ -арил, $(\text{C}=\text{O})$ -гетероарил, $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил, $(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -арил, $(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -гетероарил, $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкиларил или $(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=\text{O}$. В некоторых вариантах осуществления P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H, $(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил, $(\text{C}=\text{O})$ -арил, $(\text{C}=\text{O})$ -гетероарил, $\text{Si}(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ алкил})_3$, $\text{Si}(\text{арил})_2(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ алкил})$ или CH_2 арил. В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H или $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$.

В еще других аспектах описан способ увеличения энантиомерного избытка соединения формулы (VI)

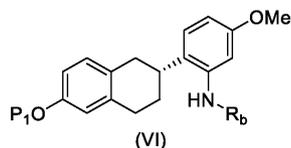


включающий образование диастереомерной кислотно-аддитивной соли смеси (V)

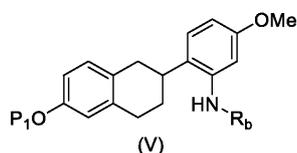


и селективную кристаллизацию диастереомерной соли с повышенным содержанием энантиомера формулы (VI), с последующим высвобождением основания, где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и R_b представляет собой H или Et. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет >10, >50, >75, >90, >95, >98 или >99%.

В другом аспекте описан способ увеличения энантиомерного избытка соединения формулы (VI)



включающий приведение в контакт соединения формулы (V) с хиральной кислотой с образованием энантиомерно обогащенной соли



кристаллизацию энантиомерно обогащенной соли и высвобождение соединения формулы (VI), в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и R_b представляет собой H или Et.

В некоторых аспектах в способе увеличения энантиомерного избытка соединения формулы (VI) используется (+) или (-) хиральная кислота, выбранная из аспарагиновой кислоты, О-ацетил-миндальной кислоты, цис-2-бензамидоциклогексанкарбоновой кислоты, 1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфата, камфорной кислоты, 10-камфорсульфоновой кислоты, транс-1,2-циклогександикарбоновой кислоты, дибензоил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, ди-п-толуоил-винной кислоты, N-(3,5-динитробензоил)- α -фенилглицина, ангидрида диацетил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, глутаминовой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, N-(α -метилбензил)фталаминовой кислоты, 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты, хинной кислоты и винной кислоты или их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой (+)-2,3-добензоил-D-винную кислоту.

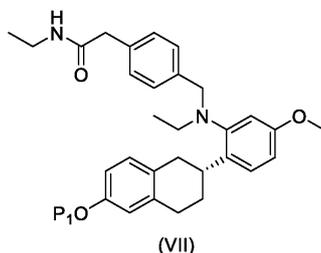
В некоторых вариантах осуществления, для способа увеличения энантиомерного избытка соединения формулы (VI); P_1 представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅ алкил)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅ алкил) или CH₂арил.

В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил или CH₂арил.

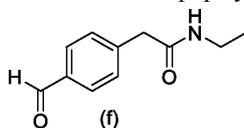
В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой -CH₂Ph или H. В некоторых других вариантах осуществления P_1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H и P_2 представляет собой H.

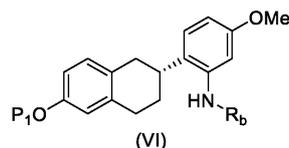
В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (VII)



в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола; включающий реакцию взаимодействия соединения формулы (f)



с соединением формулы (VI)



в присутствии восстановителя, где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и R_b представляет собой H или Et.

В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H и R_b представляет собой H.

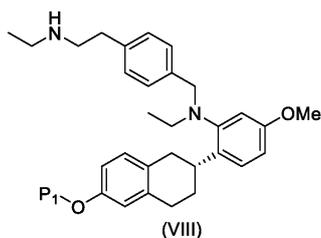
В некоторых вариантах осуществления, в которых R_b представляет собой H, указанный восстановитель представляет собой $NaBH_n(OAc)_n'$; причем n представляет собой целое число от 1 до 3, n' представляет собой целое число от 1 до 3 и $n+n'=4$. В некоторых вариантах осуществления $NaBH_n(OAc)_n'$ представляет собой $NaBH(OAc)_3$. В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой Et, и указанный восстановитель представляет собой восстановитель, содержащий неорганический гидрид.

В некоторых вариантах осуществления указанный восстановитель, содержащий неорганический гидрид, содержит бор или алюминий. В дополнительных вариантах осуществления указанный восстановитель представляет собой гидрид бора или алюминия, содержащий натрий, литий или калий. В некоторых вариантах осуществления указанный восстановитель представляет собой AlH_3 , AlH_2Cl , $AlHCl_2$, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $LiBH_4$, $LiEt_3BH$, BH_3 , $BH_3 \cdot THF$, $CH_3CH_2C(O)OBH_3Na$, $Zn(OAc)_2/(EtO)_3SiH$, $Mg/TiCl_4$, $(HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолинил)фенилборат-MgMe$ или их комбинации.

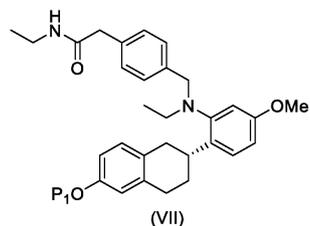
В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (VII) P_1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) P_1 представляет собой H и соединение формулы (VIII) представляет собой соединение 1.

В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (VIII)

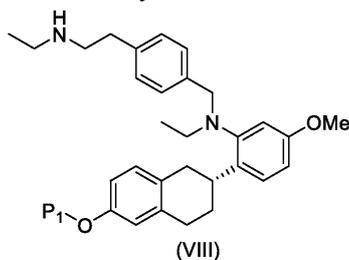


включающий восстановление соединения формулы (VII)

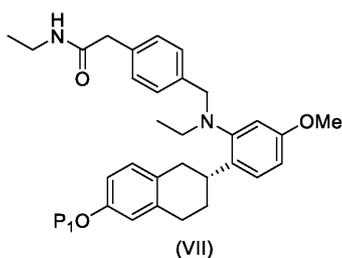


где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола.

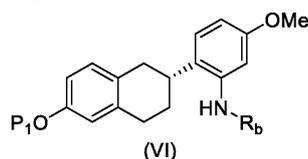
В некоторых вариантах осуществления способа восстановления проводят в присутствии AlH_3 , AlH_2Cl , $AlHCl_2$, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $LiBH_4$, $LiEt_3BH$, BH_3 , $BH_3 \cdot THF$, $CH_3CH_2C(O)OBH_3Na$, $Zn(OAc)_2/(EtO)_3SiH$, $Mg/TiCl_4$, $(HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолинил)фенилборат-MgMe$ или их комбинаций, и в некоторых вариантах осуществления способ осуществляют в присутствии *in situ* образованного BH_3 , и в некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии $NaBH_4/I$. В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (VIII)



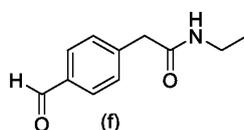
включающий восстановление соединения формулы (VII)



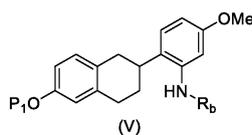
где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола; и где указанное соединение формулы (VII) получают восстановительным аминированием соединения формулы (VI)



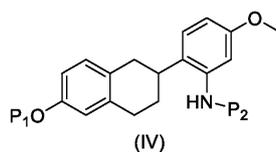
где R_b представляет собой Et или H и P_1 представляет собой водород или защитную группу фенола; в присутствии соединения формулы (f)



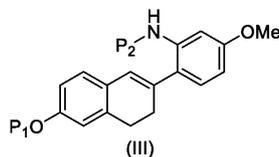
где указанное соединение формулы (VI) получают кристаллизацией диастереомерной кислотно-аддитивной соли смеси, имеющей формулу (V), где R_b представляет собой Et или H и P_1 представляет собой водород или защитную группу фенола



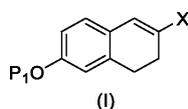
где указанное соединение формулы (V) получают обработкой соединения формулы (IV) кислотой, основанием или нуклеофилом, когда P_2 представляет собой (C=O)- C_1 - C_8 алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, (C=O)-O- C_1 - C_8 алкил, (C=O)-O-арил, (C=O)-O-гетероарил, (C=O)-O- C_1 - C_8 алкиларил или -(C=O)-(CH₂)_n-C=O), или необязательно восстановителем, когда P_2 представляет собой (C=O)-CH₃ и где P_1 представляет собой водород или защитную группу фенола



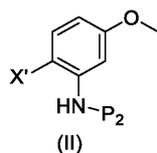
где указанное соединение формулы (IV) получают восстановлением соединения формулы (III), в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу, выбранную из (C=O)- C_1 - C_8 алкила, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, (C=O)-O- C_1 - C_8 алкила, (C=O)-O-арила, (C=O)-O-гетероарила, (C=O)-O- C_1 - C_8 алкиларила и (C=O)-(CH₂)_n-C=O)



где указанное соединение формулы (III) получают сочетанием соединения формулы (I), в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и X представляет собой галоген, переходный металл или борсодержащее соединение

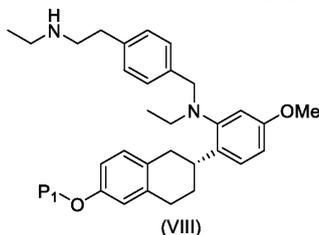


с соединением формулы (II), где X' представляет собой галоген, содержащую переходный металл функциональную группу или борсодержащую функциональную группу и P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу

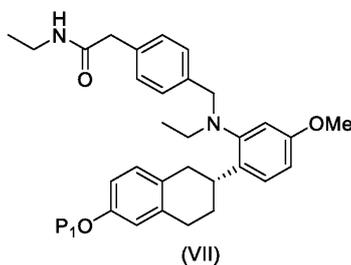


и где указанные X и X' являются подходящими для кросс-сочетания соединения (I) с соединением (II).

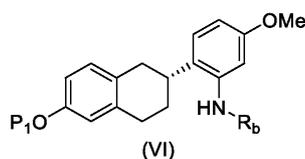
В одном аспекте описан способ получения соединения формулы (VIII)



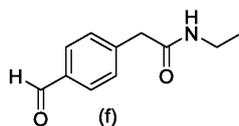
включающий восстановление соединения формулы (VII)



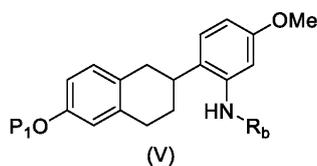
где указанное соединение формулы (VII) получают восстановительным аминированием соединения формулы (VI)



в присутствии соединения формулы (f)

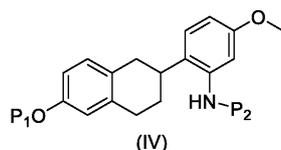


где указанное соединение формулы (VI) получают приведением в контакт соединения формулы (V)

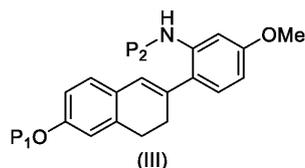


с хиральной кислотой с образованием энантимерно обогащенной соли, кристаллизацией энантимерно обогащенной соли и высвобождением соединения формулы (VI);

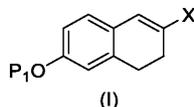
где указанное соединение формулы (V) получают обработкой соединения формулы (IV) восстановителем



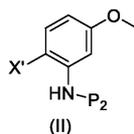
где указанное соединение формулы (IV) получают восстановлением соединения формулы (III)



где указанное соединение формулы (III) получают сочетанием соединения формулы (I)



с соединением формулы (II)

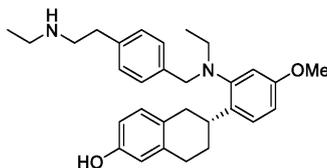


и где P₁ представляет собой H или защитную группу фенола; R_b представляет собой H или Et; P₂ представляет собой (C=O)-CH₃; X представляет собой галоген, переходный металл или борсодержащее соединение; и X' представляет собой галоген, содержащую переходный металл функциональную группу или борсодержащую функциональную группу; и где указанные X и X' являются подходящими для кросс-сочетания соединения (I) с соединением (II).

В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (VII) P₁ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) P₁ представляет собой H и соединение формулы (VIII) представляет собой соединение 1.

Подробное описание изобретения

Соединение 1 продемонстрировало многообещающую смешанную активность в качестве селективного модулятора/деструктора рецептора эстрогена альфа (ER α) (SERM/SERD) против рака молочной железы, действуя как SERM при низких дозах и SERD при высоких дозах.



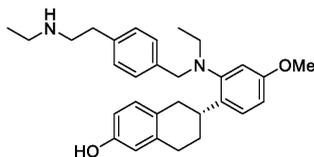
Соединение 1

Из-за интереса к дальнейшей разработке соединения 1, еще большие количества, полученные в результате инновационных и эффективных синтезов, необходимы как для доклинических, так и для клинических исследований с возможной надеждой на то, что соединение будет одобрено для коммерческого применения, после чего потребуется производство гораздо большего его количества. Соответственно, необходимы новые и более эффективные синтезы. Настоящее раскрытие обеспечивает новые и неожиданно улучшенные синтезы по сравнению с раскрытиями предшествующего уровня техники (см., например, патент США № 7,612,114).

В настоящем описании обеспечены как общие процедуры, так и конкретные примеры, демонстрирующие эффективность описанных процедур.

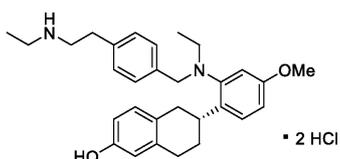
Используемые в данном описании термины имеют следующие определения, если не указано иное.

"Соединение 1" или "RAD1901" имеет следующую структуру



Соединение 1

включая его соли, сольваты (например, гидрат) и пролекарства. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой "дигидрохлорид соединения 1" или "бис-гидрохлоридную соль соединения 1 ($\cdot 2\text{HCl}$)", имея следующую структуру



дигидрохлорид Соединения 1

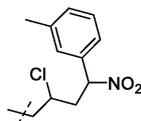
Атом "галогена" представляет собой фтор, хлор, бром или йод. "Алкильная" группа представляет собой одновалентный насыщенный углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, обязательно замещенный до пяти независимо выбранными атомами галогена, гидроксильными группами (-ОН), группами метилового, этилового или пропилового простого эфира (-Me, -OEt, -OPr или -OiPr), цианогруппами (-CN) или -NO₂ группами. Например, C₁₋₅ алкильная группа включает -метил, -этил, -изопропил, -2-хлор-3-гидроксибутил, -2-фтор-4-нитропентил и т.д.

"Арильная" группа представляет собой одновалентный ароматический углеводородный радикал из от 6 до 20 атомов углерода (C₆-C₂₀). Арил включает такие структуры, как фенил, бифенил, нафтил и т.д. Арилы могут быть необязательно замещены до пяти заместителями, независимо выбранными из -галогена, -C₁₋₆ простых алкиловых эфиров, -гидроксила, -CN, -C₁₋₆ алкила и -NO₂.

"Гетероарильная" группа представляет собой циклическую ароматическую группу, содержащую от 4 до 9 атомов углерода и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, таких как азот, кислород или сера. Указанная гетероарильная группа может быть моноциклической или бициклической. В качестве неограничивающего примера указанный гетероарил включает, без ограничения, оксазол, пиридин, хинолин, пиран, пиррол и т. п. Кроме того, указанный гетероарил может быть замещен до пяти заместителями, выбранными из -галогена, -C₁₋₆ простых алкиловых эфиров, -гидроксила, -CN, -C₁₋₆ алкила и -NO₂.

Когда термины соединены, как, например, -C₁₋₅ алкиларил, определения для отдельных функциональных групп (например, "C₁₋₈ алкил" и "арил"), имеют значения, определенные отдельно, включая, например, замены и разветвления.

Таким образом, C₁₋₈ алкиларил может включать алкильный радикал 1-(3-хлорнитробутил)-3-метилбензола, где точка присоединения радикала находится на конце бутильного фрагмента, как показано ниже

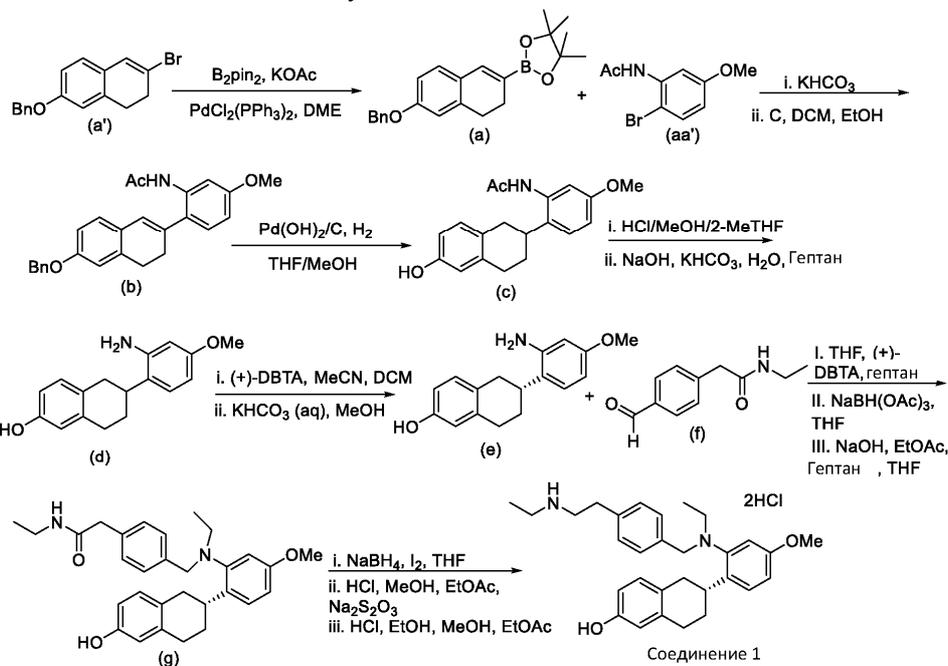


В способах, обеспеченных в настоящем документе, делается ссылка на защитные группы, такие как "защитная группа фенола" или "аминозащитная группа". При соответствующем описании специалисту в данной области техники будет понятно, что конкретная защитная группа может быть выбрана из защитных групп, известных специалистам в данной области техники, а также защитных групп, отличных от тех, которые известны специалистам, но понимаются как логические расширения таких групп, и, как предполагается или предсказано, они действуют по тому же механизму и имеют свойства, аналогичные свойствам, наиболее близким к тем, которые известны в данной области техники. Не желая ограничиваться примерами, защитные группы, применимые для описанных в данном документе способов, можно найти в различных учебниках и, таким образом, включить в данное описание посредством ссылки. Например, см. *Protective Groups in Organic Synthesis* (Green (Wuts), Wiley Publishing), *Protecting Groups in Organic Synthesis: (Postgraduate Chemistry Series)* (Hanson, Wiley Publishing), *Protecting Groups* (Kocienski, Thieme Publishing).

Пример способов, описанных в данном документе, показан на схеме 1 и кратко описан ниже. Винилбромид, представленный соединением (a'), можно преобразовать в его борпроизводное (a) (2-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан) и затем связать с (aa') (N-(2-бром-5-метоксифенил)ацетамидом) в присутствии основания для получения связанного соединения (b) (N-(2-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-5-метоксифенил)ацетамида с общим выходом >70%. Соединение (b) затем восстанавливали с помощью Pd(OH)₂/H₂, который восстанавливал двойную связь и дебензилировал фенол с образованием соединения (c), которое впоследствии деацетилювали с получением соединения (d) с выходом на обеих стадиях (b-d) >90%. Соединение (d) обычно представляет собой рацемическую смесь 50:50 и желаемое соединение имеет (R)-стереохимию в положении 6. В этом отношении было обнаружено, что образование кислотно-аддитивной соли с соответствующими хиральными кислотами (как описано в данном документе) с последующей кристаллизацией продукта может эффективно повысить энантиочистоту соединения (e) и родственных производных. В данном примере рацемическую смесь обрабатывали (+)-2,3-добензоил-D-винной кислотой [(+)-ДВТА, 0,5 экв.], и желаемая соль выкристаллизовывалась с выходом >90% ее (enantiomeric excess, энантиомерный избыток) и >90% от теоретического выхода желаемого энантиомера. Следующей стадией является восстановительное аминирование соединения (e) бензальдегидом (f), где сначала между альдегидом (f) и анилином (e)

образуется основание Шиффа, с последующим восстановлением с помощью $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и выходом неочищенного продукта $>90\%$. В ходе реакции восстанавливается основание Шиффа, образованное между амином (e) и бензальдегидом (f), и неожиданно также этилируется анилин с получением желаемого третичного анилина. Не желая быть связанными теорией, полагают, что происходит перенос ацетила и восстановление от реагента $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Продукт (g) восстанавливали с помощью NaBH_4/I_2 , который, как полагают, генерирует BH_3 in situ, с последующей восстановительной обработкой с помощью $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и продукт очищали и обрабатывали HCl (MeOH , EtOH и/или EtOAc), и выход бис- HCl -соли соединения 1 составлял $>50\%$.

Схема 1
Получение соединения 1 2HCl



Стадия 1.

Получение N-(2-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-5-метоксифенил)ацетамида (b).

Раствор (a', 1 экв.) и бис(пинаколато)дидбора (1,3 экв.) растворяли в 7 объемах 1,2-диметоксиэтана (DME), обрабатывали KOAc (3,1 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 мол.%) и нагревали при 85°C . Затем следили за завершением реакции с помощью ВЭЖХ. Раствор охлаждали до 20°C и обрабатывали 25 мас.% KHCO_3 (водный, 3 объема) и 2-бром-5-метоксиацетанилидом (aa', 1 экв.), затем нагревали до 85°C и следили за завершением реакции с помощью ВЭЖХ. Затем реакционную смесь охлаждали до 55°C , смесь фильтровали и твердые вещества промывали DME. Водный слой отделяли и оставшийся органический слой охлаждали до 20°C и разбавляли 6,9 объемами воды. Затем смесь перемешивали в течение ≥ 1 ч, образовавшиеся твердые частицы фильтровали и промывали 3,1 объемами воды, и осадок сушили при $\leq 55^\circ\text{C}$. Объединенные твердые вещества обрабатывали 10 объемами дихлорметана (DCM) и углерода (0,25 мас., эквивалента), и полученную смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником (приблизительно 40°C) в течение ≤ 6 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C , твердое вещество фильтровали и промывали 3 объемами DCM. Полученный раствор фильтрата концентрировали до 3 объемов в вакууме при 45°C , обрабатывали 6 объемами этанола (EtOH) и концентрировали в вакууме при 45°C до 4,9 объемов. Добавляли дополнительно 6 объемов EtOH, и данный объем снова концентрировали в вакууме при $\leq 45^\circ\text{C}$ до 4,9 объемов и добавляли 1 объем EtOH, охлаждали до 20°C , и продукт собирали фильтрованием и промывали 1 объемом EtOH и сушили в атмосфере азота при $\leq 50^\circ\text{C}$ с получением (b) с выходом $>70\%$.

Стадия 2.

Получение (\pm)N-(2-(6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-5-метоксифенил)ацетамида (c).

Раствор (b) (1 экв.), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,1 мас., эквивалентов), THF (7 объемов) и MeOH (7 объемов) продували N_2 и затем H_2 при 20°C . Реакционную смесь перемешивали при 100 фунтов на квадратный дюйм H_2 в течение ≥ 12 ч при температуре 20°C и контролировали завершение реакции. После продувки реакционной смеси с N_2 при 20°C реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ≥ 1 ч, фильтровали и промывали 1,5 объемами THF и 1,5 объемами MeOH. Раствор концентрировали до 2,4 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ\text{C}$ и обрабатывали 12 объемами EtOAc, концентрировали до 2,4 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ\text{C}$, снова обрабатывали 12 объемами EtOAc и концентрировали до 2,4 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ\text{C}$, обрабатывали 3,3 объемами EtOAc, температуру доводили до 20°C и перемешивали при 20°C в течение ≥ 1 ч, продукт собирали фильтрованием и промывали 1,4 объемами EtOAc. При желании, твердое вещество

можно перекристаллизовать из MeOH/EtOAc и продукт (с) можно высушить при температуре $\leq 50^\circ\text{C}$.

Стадия 3.

Получение (\pm)-6-(2-амино-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола (d).

Раствор ((с), 1 экв.) в 9 объемах MeOH и концентрированной HCl (1,5 мас. эквивалентов) нагревали и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ≥ 16 ч (прибл. 65°C) и контролировали завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до $\leq 35^\circ\text{C}$ и концентрировали в вакууме при $\leq 45^\circ\text{C}$ до 3,8 объемов, загружали 3 объемами 2-MeTHF и концентрировали в вакууме при температуре $\leq 45^\circ\text{C}$ до 3,8 объемов, загружали 3 объемами 2-MeTHF и концентрировали в вакууме при $\leq 45^\circ\text{C}$ до 3,8 объемов, загружали 12 объемами 2-MeTHF, затем 10 объемами 1M NaOH и затем 1,5 массовыми эквивалентами 25% KHCO_3 , поддерживая температуру внутри реакционной смеси на уровне $\leq 35^\circ\text{C}$. Температуру внутри реакционной смеси доводили до 20°C и реакционную смесь перемешивали в течение ≥ 15 мин. pH скорректировали/поддерживали в диапазоне от 8 до 10 с использованием 1M HCl или 1M NaOH. Перемешивание прекращали, водный слой отделяли после отстаивания и добавляли 1 объем H_2O , раствор перемешивали ≥ 15 мин, водный слой удаляли после отстаивания и добавляли один дополнительный объем H_2O , и водный слой отделяли после отстаивания. Органический слой концентрировали под вакуумом до 3 объемов при $\leq 45^\circ$ и раствор обрабатывали 3 объемами гептана и перемешивали в течение 12 ч при 20°C . Твердые вещества собирали фильтрованием и осадок на фильтре промывали 2 объемами гептана. Растворители выпаривали при $\leq 50^\circ\text{C}$, чтобы обеспечить указанное в заголовке соединение (g) с выходом $>90\%$.

Стадия 4.

Получение соединения (R)-6-(2-амино-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола (e).

Один эквивалент соединения (d) в 14,2 объемов MeCN и 4,8 объемов DCM нагревали до 40°C . К реакционной смеси добавляли (+)-2,3-добензоил-D-винную кислоту [(+)-DBTA, 0,5 экв.] и нагревали до кипения с обратным холодильником (приблизительно 65°C). Реакционную смесь охлаждали до 50°C в течение приблизительно 1 ч, охлаждали до 40°C в течение приблизительно 1 ч и охлаждали до 25°C в течение приблизительно 1 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали 2 объемами DCM. Влажный осадок на фильтре нагревали с обратным холодильником (приблизительно 44°C) в 8 объемах DCM в течение ≥ 1 ч. Раствор охлаждали до 25°C со скоростью $15^\circ\text{C}/\text{ч}$ и перемешивали при 25°C в течение ≥ 1 ч. Суспензию фильтровали и промывали 2 объемами DCM и осадок снова перемешивали с 8 объемами DCM в течение 1 ч при комнатной температуре и затем фильтровали и промывали 2 объемами DCM и сушили. (Хиральную чистоту анализировали в данной точке, что давало энантиомерный избыток $>90\%$). Раствор, содержащий соль (+)-DBTA, 15 объемов воды и 3 объемов метанола, обрабатывали 4,6 объемами 25% водного раствора KHCO_3 и перемешивали при 25°C в течение ≥ 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали 4 объемами воды. Водный слой доводили до pH ≥ 8 с использованием 25% KHCO_3 по мере необходимости и полученные твердые частицы собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали 4 объемами воды. Объединенные твердые вещества добавляли в 4 объема воды, полученную суспензию перемешивали в течение ≥ 1 ч и твердые частицы затем собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали 4 объемами воды и 4 объемами гептана и высушивали при $\leq 50^\circ\text{C}$, чтобы обеспечить указанное в заголовке соединение (R)-6-(2-амино-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол (e). Выход был определен как $>90\%$ и было определено, что ее составляет $>90\%$.

Стадия 5.

Получение (R)-N-этил-3-(4-((этил(2-(6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-5-метоксифенил)амино)метил)пропанамида (g).

Смесь, содержащую 1 эквивалент соединения (e) вместе с 1 массовым эквивалентом активированных молекулярных сит и безводным THF, перемешивали при температуре окружающей среды в течение ≥ 2 ч. Смесь фильтровали через целит, уплотненный THF, и промывали 10 объемами THF. В раствор загружали N-этил-2-(4-формилфенил)ацетамид (f) (1,2 экв.) и 7,5 объемов гептана и DBTA (0,1%) и нагревали с обратным холодильником (приблизительно 65°C). Смесь перегоняли при атмосферном давлении до 10 объемов при кипячении с обратным холодильником. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Добавляли 2,9 объема гептана и 7,1 объема THF, и реакционную смесь перегоняли при атмосферном давлении до 10 объемов при кипячении с обратным холодильником и контролировали завершение с помощью ТСХ. Раствор охлаждали до 20°C и перемешивали в течение ≥ 5 ч, чтобы убедиться, что произошла кристаллизация. Твердый продукт собирали фильтрованием, промывали 2 объемами гептана, растворяли в 40 объемах безводного THF и обрабатывали 4,5 эквивалентами $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Смесь нагревали до 50°C в течение ≥ 16 ч и контролировали с помощью ТСХ. Добавляли дополнительно 4,5 эквивалента $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (в данный момент можно было добавить дополнительный N-этил-2-(4-формилфенил)ацетамид (f), если реакция не завершилась). Реакционную смесь охлаждали до 20°C и гасили 15 объемами 3M NaOH. Раствор/смесь перемешивали в течение ≥ 30 мин и при необходимости доводили pH до 8-9 с помощью 9% водного NaHCO_3 (приблизительно 14 объемов). Водный слой отделяли

и органический слой концентрировали до 5 объемов в вакууме при 45°C. Полученный раствор разбавляли 10 объемами EtOAc и концентрировали до 5 объемов в вакууме при ≤45°C. Раствор обрабатывали 10 объемами EtOAc и 5 объемами 5,6% раствора NaCl, перемешивали, а затем давали отстояться и водный слой удаляли. Смесь сушили с Na₂SO₄ (4 мас.), фильтровали и концентрировали до 5 объемов в вакууме при ≤45°C, обрабатывали 10 объемами гептана и концентрировали до 5 объемов в вакууме при ≤45°C, обрабатывали 10 объемами гептана и концентрировали до 5 объемов в вакууме при 45°C, обрабатывали 10 объемами гептана и концентрировали до 5 объемов в вакууме при 45°C. Затем раствор обрабатывали 10 объемами THF и сушили в вакууме при ≤45°C и снова обрабатывали 10 объемами THF, сушили до 5 объемов в вакууме при ≤45°C и обрабатывали 5 объемами THF, и определяли остаточный гептан по оценке ГХ (<4%), и раствор THF переносили в следующую реакцию. Было определено, что выход конечного продукта составляет >90%.

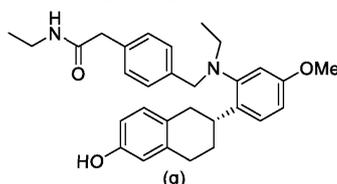
Стадия 6.

Получение (R)-6-(2-(этиламино)этил)бензил)амино)-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола (соединение 1).

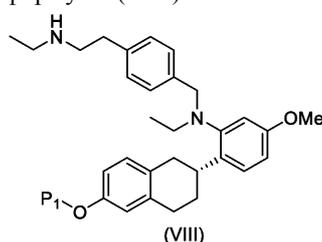
В реактор загружали 7 объемов THF и 2,5 эквивалентов NaBH₄ и охлаждали до температуры от -10°C до 0°C. В раствор загружали раствор THF, перенесенный из стадии 6 (1 эквивалент промежуточного соединения (g)), поддерживая температуру реактора при ≤5°C. Раствор перемешивали при температуре внутри реакционной смеси, доведенной до -25°. 1 эквивалент I₂ в 1 объеме THF добавляли к раствору при поддержании температуры на уровне ≤-10°C. Смесь перемешивали в течение ≥30 мин при ≤-10°C, затем нагревали с обратным холодильником и перемешивали при нагревании с обратным холодильником (приблизительно 66°C) в течение 4 ч и контролировали завершение реакции с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до ≤5°C и гасили 0,5 объемов концентрированной HCl, поддерживая температуру реакционной смеси ≤-10°C, и затем обрабатывали 15 объемами воды. Проверили pH и при необходимости доводили до менее 1,5. Затем раствор нагревали с обратным холодильником и перегоняли при атмосферном давлении до тех пор, пока температура внутри раствора не достигала 80°C. Реакционную смесь охлаждали до 15-25°C, перемешивали в течение 6 ч и твердое вещество выделяли фильтрованием. Твердое вещество загружали обратно в реактор вместе с 10 объемами EtOAc и 5 объемами 1M NaOH, и смесь перемешивали в течение 30 мин при 10-20°C. Проверили pH и при необходимости доводили до 8-9. Органическому и водному слоям давали разделиться, и водный слой удаляли и промывали 10 объемами EtOAc. Водный слой удаляли, и объединенные органические слои промывали 2×5 объемами 5% раствора тиосульфата натрия. Органический слой промывали 4×10 объемами 1% раствора NaCl. Водный слой удаляли, а органический слой концентрировали до 3 объемов при внешней температуре до 45°C. Три раза остаток растворяли в 10 объемах EtOH и концентрировали до 3 объемов при ≤5°C. Раствор сушили с Na₂SO₄ и фильтровали, и фильтрат загружали в реактор, где его обрабатывали 1 объемом EtOAc, перемешивали и загружали 3,3M HCl в EtOH (1,4 объема), и смесь перемешивали при 15-25°C в течение ≥2 ч и затем концентрировали до 4,6 объемов при ≤45°C. Раствор обрабатывали 12,4 объемами EtOAc и перемешивали при 15-25°C в течение ≥2 ч, чтобы убедиться, что произошла кристаллизация. Твердые вещества собирали фильтрацией и промывали 3,1 объемами EtOAc. Осадок на фильтре сушили при ≤50°C. Материал можно проверить на чистоту и при желании перекристаллизовать из MeOH/EtOAc. Выход конечного продукта составил >50% и чистота составила >90%. При желании продукт можно перекристаллизовать из EtOH/EtOAc для получения полиморфной формы, имеющей хорошую стабильность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

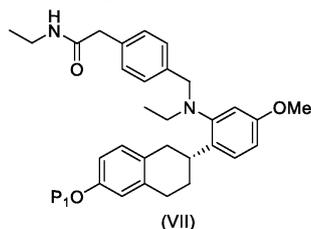
1. Соединение формулы (g), имеющее структуру



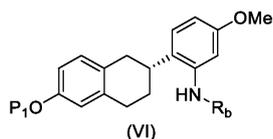
2. Соединение по п.1, где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >50%.
3. Способ получения соединения формулы (VIII)



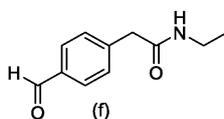
включающий восстановление соединения формулы (VII)



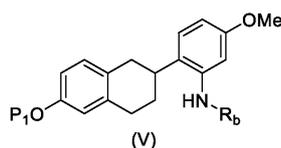
где указанное соединение формулы (VII) получают восстановительным аминированием соединения формулы (VI)



в присутствии соединения формулы (f)

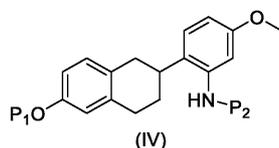


где указанное соединение формулы (VI) получают путем приведения в контакт соединения формулы (V)

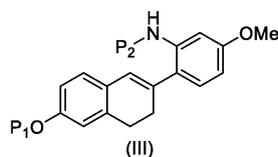


с хиральной кислотой с образованием энантимерно обогащенной соли, кристаллизации энантимерно обогащенной соли и высвобождения соединения формулы (VI),

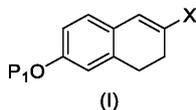
где указанное соединение формулы (V) получают обработкой соединения формулы (IV) кислотой, основанием, нуклеофилом или восстановителем;



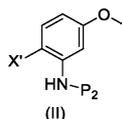
где указанное соединение формулы (IV) получают восстановлением соединения формулы (III)



где указанное соединение формулы (III) получают реакцией сочетания соединения формулы (I)

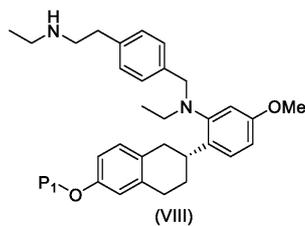


с соединением формулы (II)

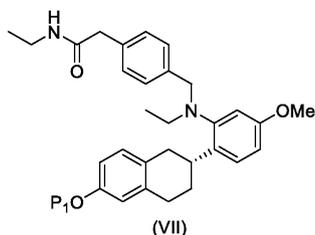


и где P₁ представляет собой H или защитную группу фенола; R_b представляет собой H; P₂ представляет собой (C=O)-CH₃; X представляет собой борсодержащее соединение; и X' представляет собой галоген, OSO₂(арил) или OSO₂CF₃.

4. Способ получения соединения формулы (VIII)



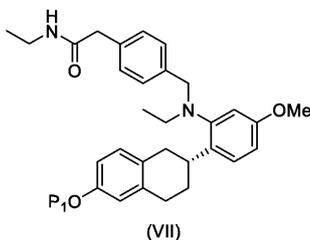
включающий восстановление соединения формулы (VII)



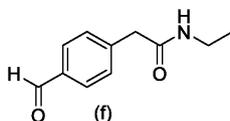
где P₁ представляет собой H или защитную группу фенола.

5. Способ по п.4, осуществляемый в присутствии AlH₃, AlH₂Cl, AlHCl₂, NaBH₄, LiAlH₄, LiBH₄, LiEt₃BH, BH₃, BH₃·THF, CH₃CH₂C(O)OBH₃Na, Zn(OAc)₂/(EtO)₃SiH, Mg/TiCl₄, (HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолинил)фенилборат-MgMe или их комбинаций.

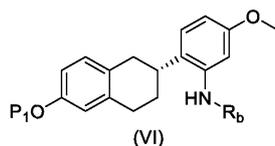
6. Способ по п.4, дополнительно включающий способ получения соединения формулы (VII)



включающий реакцию соединения формулы (f)



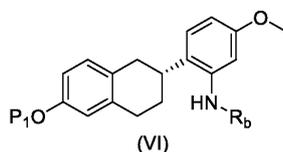
с соединением формулы (VI)



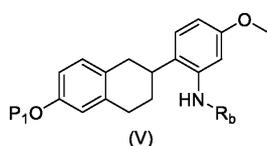
в присутствии восстановителя, где R_b представляет собой H.

7. Способ по п.6, в котором восстановитель представляет собой NaBH(OAc)₃.

8. Способ по п.6, дополнительно включающий способ увеличения избытка энантиомера соединения формулы (VI)



включающий приведение в контакт соединения формулы (V) с хиральной кислотой с образованием энантиомерно обогащенной соли

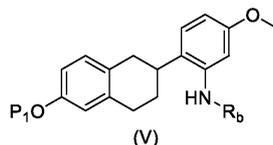


кристаллизацию энантиомерно обогащенной соли и высвобождение соединения формулы (VI).

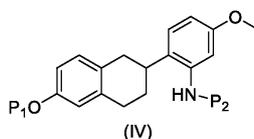
9. Способ по п.8, в котором указанный энантиомерный избыток соединения формулы (VI) составляет >50%.

10. Способ по п.8 или 9, где в указанных способах используется (+) или (-) хиральная кислота, выбранная из аспарагиновой кислоты, О-ацетил-миндальной кислоты, цис-2-бензамидоциклогексанкарбоновой кислоты, 1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфата, камфорной кислоты, 10-камфорсульфоновой кислоты, транс-1,2-циклогександикарбоновой кислоты, дибензоил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, ди-п-толуоил-винной кислоты, N-(3,5-динитробензоил)- α -фенилглицина, ангидрида диацетил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, глутаминовой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, N-(α -метилбензил)фаламиновой кислоты, 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты, хинной кислоты и винной кислоты или их комбинаций.

11. Способ по п.8, дополнительно включающий способ получения соединения формулы (V)



включающий реакцию соединения формулы (IV)

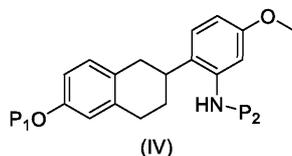


с кислотой, основанием, нуклеофилом или восстановителем, где P₂ представляет собой (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-O-арил, (C=O)-O-гетероарил или (C=O)-O-C₁-C₈ алкиларил.

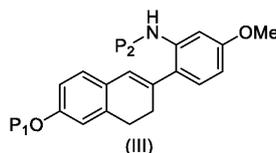
12. Способ по п.11, в котором соединение формулы (IV) обрабатывают гидридсодержащим восстановителем.

13. Способ по п.11, в котором R_b представляет собой H, и соединение формулы (IV) обрабатывают кислотой, основанием или нуклеофилом.

14. Способ по п.11, дополнительно включающий способ получения соединения формулы (IV)



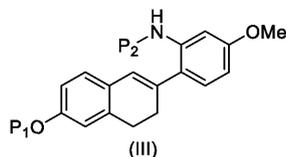
включающий восстановление соединения формулы (III)



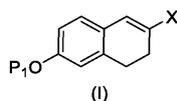
в присутствии восстановителя.

15. Способ по п.14, в котором P₁ представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅ алкил)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅ алкил) или CH₂арил.

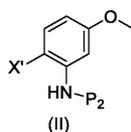
16. Способ по п.14, дополнительно включающий способ получения соединения формулы (III)



включающий реакцию соединения формулы (I)



с соединением формулы (II)



в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла; где X представляет собой борсодержащее соединение; и X' представляет собой галоген, $\text{OSO}_2(\text{арил})$ или OSO_2CF_3 .

17. Способ по п.16, в котором P_1 представляет собой H или защитную группу, выбранную из (C=O)- $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, $\text{Si}(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкила})_3$, $\text{Si}(\text{арил})_2(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкила})$ и $\text{CH}_2\text{арила}$;

P_2 представляет собой (C=O)- $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил или (C=O)-арил;

X представляет собой $\text{B}(\text{OR})_2$ или $\text{B}(-\text{O}-(\text{C}(\text{R}_a)_2)_n-\text{O}-)$;

X' представляет собой Cl, Br, I, OSO_2CF_3 или $\text{OSO}_2(\text{арил})$;

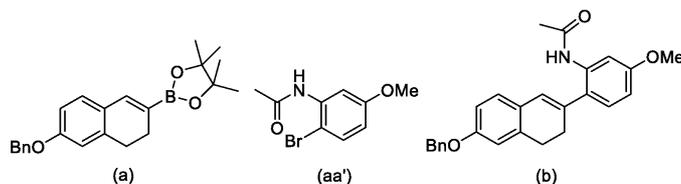
каждый R независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или арил;

каждый R_a независимо представляет собой C_{1-3} алкил или арил; и

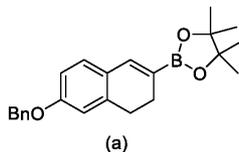
каждый n независимо представляет собой целое число 2 или 3.

18. Способ по п.16 или 17, проводимый в присутствии катализатора на основе переходного металла, выбранного из группы, состоящей из $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$, $\text{Cu}(\text{O})$, $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ и любых их комбинаций.

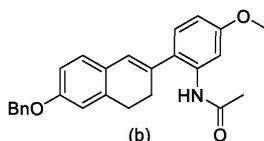
19. Способ по любому из пп.3 и 14-18, в котором соединения формул (I), (II) и (III) представляют собой соединения формул (a), (aa') и (b) соответственно



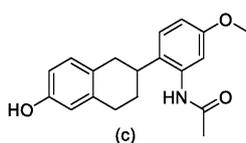
20. Соединение формулы (a), имеющее структуру



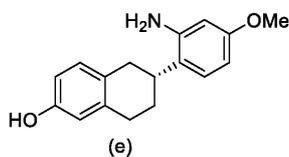
21. Соединение формулы (b), имеющее структуру



22. Соединение формулы (c), имеющее структуру



23. Соединение формулы (e), имеющее структуру



24. Соединение формулы (f), имеющее структуру

