

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048043

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.22

(51) Int. Cl. C07D 267/16 (2006.01)

(21) Номер заявки
202293202

(22) Дата подачи заявки
2021.04.28

(54) СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ВИНИЛОВОГО СПИРТА

(31) 63/020,888

(56) US-B2-9562061
WO-A1-2018183418
WO-A1-2017147410
WO-A1-2013138413

(32) 2020.05.06

(33) US

(43) 2023.02.01

(86) PCT/US2021/029526

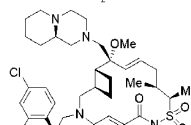
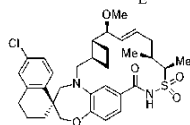
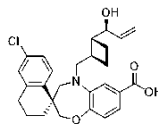
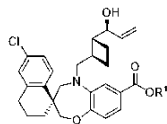
(87) WO 2021/225835 2021.11.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Фаррелл Роберт П., Тедроу
Джейсон С. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам синтеза промежуточных соединений, применимых в получении ингибиторов Mcl-1. В частности, настоящее изобретение раскрывает способы синтеза соединений E и F. Соединения E и F могут быть применимы в предложенных вариантах синтеза соединений A1 и A2 или их солей, соединения E и F используют в качестве промежуточных соединений. Технический результат заключается в разработке новых способов синтеза, которые обеспечивают больший выход и чистоту соединений A1 и A2 при их коммерческом производстве.



A1

A2

B1

048043

048043

B1

Предпосылки изобретения

Перекрестные ссылки на родственные заявки

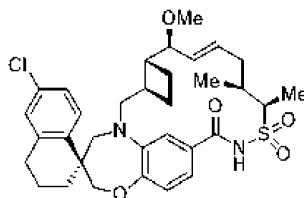
Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/020888, поданной 6 мая 2020 г., которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей, как если бы она была полностью изложена в данном документе.

Область техники, к которой относится изобретение

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

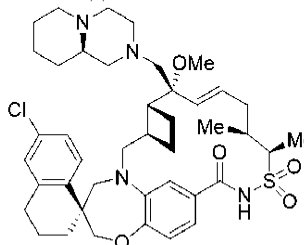
Описание известного уровня техники

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-,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A1) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1)



(A1).

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-пиrido[1,2-a]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A2) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1)



(A2).

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.

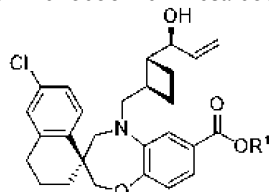
Mcl-1 является представителем семейства Bcl-2 белков. Семейство Bcl-2 включает проапоптотические представители (такие как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, что является стадией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

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.

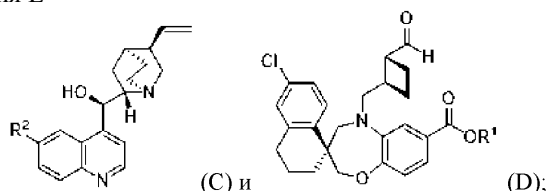
В патенте США № 10300075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A2 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные способы синтеза, которые приводят к большему выходу и чистоте соединения A2,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

Сущность изобретения

В данном документе предусмотрены способы синтеза соединения Е или его соли



включающие смешивание соединения С, соединения D, $\text{CH}_2=\text{X}^1$ и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием соединения Е



где R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил; R^2 представляет собой H или C_{1-3} -алкокси; X^1 представляет собой MgCl , MgBr , MgI , Li , CuLi , ZnX^2 , InI или $\text{In}(\text{X}^2)_2$; каждый X^2 независимо представляет собой Cl , Br или I ; и каждый X^3 независимо представляет собой Cl , Br , I , трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (акас), причем соединение D и $\text{CH}_2=\text{X}^1$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,5; соединение D и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,0; и где соединение D и соединение С присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2.

В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, пропил, н-бутил или трет-бутил.

В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой метокси.

В различных вариантах осуществления X^1 представляет собой MgCl , MgBr или MgI . В различных вариантах осуществления X^1 представляет собой Li или CuLi . В различных вариантах осуществления X^1 представляет собой InI или $\text{In}(\text{X}^2)_2$. В различных вариантах осуществления X^1 представляет собой ZnCl или ZnBr .

В различных вариантах осуществления $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ представляет собой ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnI_2 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{OTs})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, или $\text{Zn}(\text{акас})_2$.

В различных вариантах осуществления органический растворитель дегазируют перед смешиванием. В некоторых случаях органический растворитель выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана (THF), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТНФ), диэтилового эфира, ацетонитрила, 1,2-диметоксэтана (1,2-DME), метил-трет-бутилового эфира (МТВЕ), циклопентилметилового эфира (СРМЕ) и их комбинации.

В различных вариантах осуществления смешивание проводят при температуре от 10°C до 35°C .

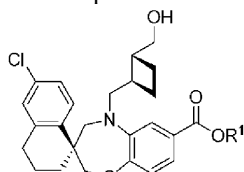
В различных вариантах осуществления смешивание предусматривает (а) смешивание соединения С и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием суспензии; (b) добавление $\text{CH}_2=\text{X}^1$ к суспензии с образованием раствора и (с) добавление соединения D к раствору с образованием соединения Е. В некоторых случаях суспензию со стадии (а) охлаждают до температуры от -15°C до -5°C перед добавлением $\text{CH}_2=\text{X}^1$. В некоторых случаях $\text{CH}_2=\text{X}^1$ добавляют к суспензии в виде раствора в THF. В некоторых случаях $\text{CH}_2=\text{X}^1$ добавляют к суспензии при температуре от -10°C до 0°C . В некоторых случаях раствор со стадии (b) доводят до температуры от 10°C до 35°C перед добавлением соединения D. В некоторых случаях соединение D добавляют в виде раствора в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из THF, 2-МеТНФ, диэтилового эфира, ацетонитрила, 1,2-DME, МТВЕ, СРМЕ и их комбинации.

В некоторых случаях молярное соотношение соединения D и $\text{CH}_2=\text{X}^1$ составляет 1:3,2.

В различных случаях молярное соотношение соединения D и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ составляет 1:3,1.

В некоторых случаях молярное соотношение соединения D и соединения С составляет 1:1,4.

В различных вариантах осуществления соединения D получают путем окисления соединения В,



(В), в присутствии окисляющего средства и органического растворителя. В некоторых случаях окисление протекает в инертной атмосфере.

В различных вариантах осуществления соединения В представлено в виде раствора в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из диметилсульфоксида (DMSO), дихлорметана (DCM), диметилформамида (DMF), THF, 2-МеТНФ, ацетонитрила, толуола, 1,2-DME, МТВЕ, 1,2-дихлорэтана

(DCE), хлороформа и их комбинации.

В различных вариантах осуществления окисляющее средство выбрано из группы, состоящей из оксалилхлорида, хлорной извести, смеси SO_3 /пиридин, йодбензолдиацетата, трифторуксусного ангидрида, N-хлорсукцинимид (NCS), 2-йодоксибензойной кислоты (IBX), N-метилморфолин-N-оксида (NMO), нитрата церия-аммония (CAN), периодинана Десса-Мартина, хлорохромата пиридиния (PCC), дихромата пиридиния (PDC), смеси тетрапропиламмония перрутат (TPAP)/NMO, смеси NCS/диметилсульфид, смеси NCS/додецилсульфид и их комбинации.

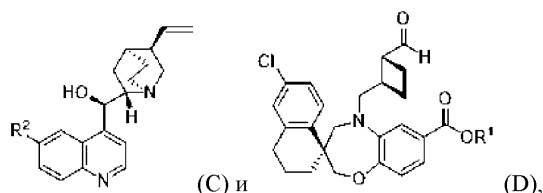
В различных вариантах осуществления соединения В и окисляющее средство присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:3.

В различных вариантах осуществления соединения В и основание присутствуют в молярном соотношении от 1:3 до 1:10. В некоторых случаях молярное соотношение соединения В и основания составляет 1:5.

В различных вариантах осуществления окисление протекает в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из диметилсульфоксида (DMSO), дихлорметана (DCM), диметилформамида (DMF), THF, 2-МеТНФ, ацетонитрила, МТВЕ, 1,2-ДМЕ, толуола, DCE, СРМЕ и их комбинации.

В различных вариантах осуществления окисление протекает при температуре от -80°C до -20°C .

В данном документе предусмотрены способы синтеза соединения F или его соли, включающие смешивание соединения С, соединения D, X^1 и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием соединения E



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой H или C_{1-3} алкокси;

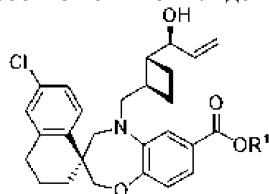
X^1 представляет собой MgCl, MgBr, MgI, Li, CuLi, ZnX^2 , InI, $\text{In}(\text{X}^2)_2$;

каждый X^2 независимо представляет собой Cl, Br или I; и

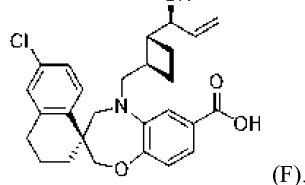
каждый X^3 независимо представляет собой Cl, Br, I, трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (асас), причем

соединение D и X^1 присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,5;

соединение D и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,0; соединение D и соединение С присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2; и



смешивание раствора соединения E (E), в органическом растворителе и гидроксильного основания в воде, причем соединение E и гидроксильное основание присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:100 при температуре от 20°C до 60°F с образованием соединения F



В различных вариантах осуществления гидроксильное основание выбрано из группы, состоящей из NaOH, KOH, LiOH, триметилсиланолята калия (TMSOK) и их комбинации.

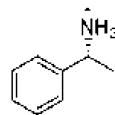
В различных вариантах осуществления молярное соотношение соединения E и гидроксильного основания составляет 1:3.

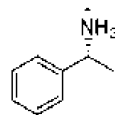
В различных вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола, THF, диэтилового эфира, ацетона, ацетонитрила, 2-МеТНФ, втор-бутанола и их комбинации.

В различных вариантах осуществления дополнительно получают соль соединения F путем смешивания соединения F в форме его свободной кислоты с основанием на основе амина или основанием на основе щелочного металла в неполярном органическом растворителе.

В различных вариантах осуществления соединения F содержит катион аммония или катион щелоч-

ного металла. В некоторых случаях катион аммония выбран из группы, состоящей из бензиламмония, метилбензиламмония, триметиламмония, триэтиламмония, морфолина, пиридиния, пиперидиния, пиколина, дициклогексилламмония, протонированного N, N'-дибензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламмония, бис-(2-гидроксиэтил)аммония, три-(2-гидроксиэтил)аммония, протонированного прокаина, дибензилпиперидиния, дегидроабиетиламмония, N, N'-бисдегидроабиетиламмония, протонированного глюкамина, протонированного N-метилглюкамина, протонированного коллидина, протонированного хинина, протонированного хинолина, протонированного лизина, протонированного аргинина, протонированного 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана (DABCO), N, N-диизопропилэтиламмония и их комбинации.



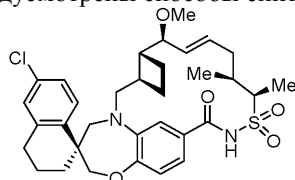
В некоторых случаях катион аммония представляет собой . В некоторых случаях катион щелочного металла выбран из группы, состоящей из лития, натрия, калия и их комбинации.

В различных вариантах осуществления соединение F в форме свободной кислоты и основание на основе амина или основание на основе щелочного металла присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2. В некоторых случаях молярное соотношение соединения F в форме свободной кислоты и основания на основе амина или основания на основе щелочного металла составляет 1:1,2.

В различных вариантах осуществления неполярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, толуола, изопропилацетата, МТВЕ и их комбинации.

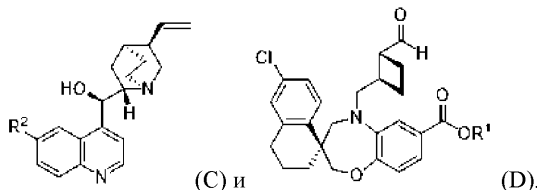
В различных вариантах осуществления смешивание (соединения F в форме свободной кислоты и основания на основе амина или основания на основе щелочного металла) протекает при температуре от 50°C до 60°C. В некоторых случаях смешивание протекает в инертной атмосфере.

В данном документе предусмотрены способы синтеза соединения A1 или его соли

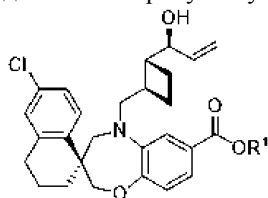


(A1), включающий

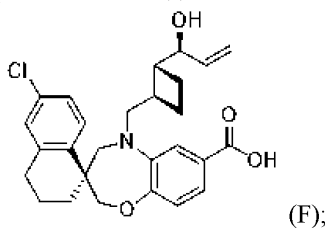
смешивание соединения C, соединения D, $\text{CH}_2=\text{X}^1$ и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием соединения E

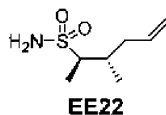


где R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил; R^2 представляет собой H или C_{1-3} -алкокси; X^1 представляет собой MgCl , MgBr , MgI , Li , CuLi , ZnX^2 , InI , $\text{In}(\text{X}^2)_2$; каждый X^2 независимо представляет собой Cl, Br или I; и каждый X^3 независимо представляет собой Cl, Br, I, трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (асас), причем соединение D и $\text{CH}_2=\text{X}^1$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,5; соединение D и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,0; где соединение D и соединение C присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2; и смешивание раствора со-



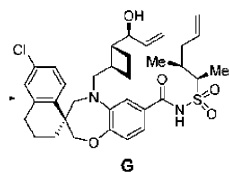
единения E (E), в органическом растворителе и гидроксильного основания в воде, причем соединение E и гидроксильное основание присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:100 при температуре от 20°C до 60°F с образованием соединения F



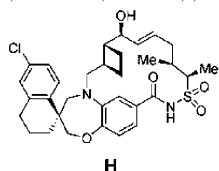


взаимодействие соединения F с сульфонамидом EE22

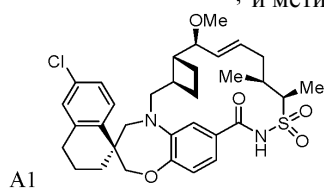
с образованием соединения G



циклизацию соединения G с образованием гидроксисоединения H

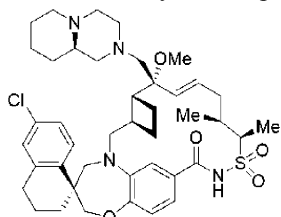


; и метилирование гидроксисоединения H с получением соединения

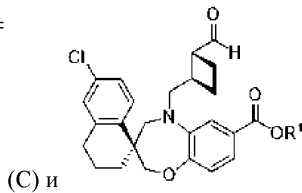
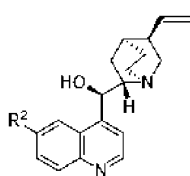


(A1) или его соли.

В данном документе предусмотрены способы синтеза соединения A2 или его соли



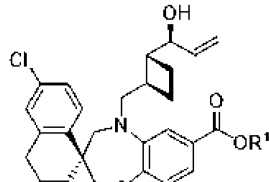
(A2), включающий смешивание соединения C, соединения D, $\text{CH}_2=\text{CHX}^1$ и $\text{Zn(X}^3\text{)}_2$ в органическом растворителе с образованием соединения E



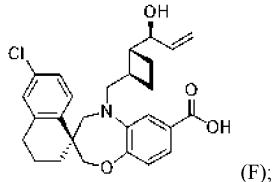
где R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил; R^2 представляет собой H или C_{1-3} -алкокси; X^1 представляет собой MgCl , MgBr , MgI , Li , CuLi , ZnX^2 , InI , $\text{In(X}^2\text{)}_2$; каждый X^2 независимо представляет собой Cl, Br или I; и каждый X^3 независимо представляет собой Cl, Br, I, трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (акас), причем

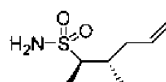
соединение D и $\text{CH}_2=\text{CHX}^1$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,5;

соединение D и $\text{Zn(X}^3\text{)}_2$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,0; и где соединение D и соединение C присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2; и



смешивание раствора соединения E (E), в органическом растворителе и гидроксильного основания в воде, причем соединение E и гидроксильное основание присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:100 при температуре от 20°C до 60°F с образованием соединения F

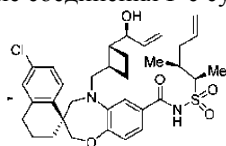




взаимодействие соединения F с сульфонамидом EE22

EE22

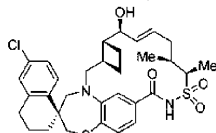
с образованием



G

соединения G

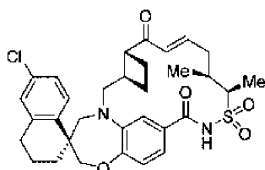
; циклизацию соединения G с образованием



H

гидроксисоединения H

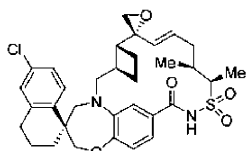
; окисление гидроксисоединения H с получением цик-



I

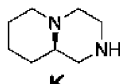
лического енона I

; преобразование циклического енона I в эпоксид J



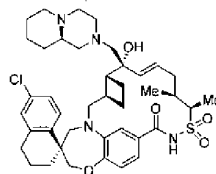
J

; взаимодействие эпоксида J с бициклическим соединением K



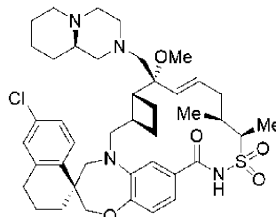
K

с получением гидроксисоединения L



L

; и метилирование



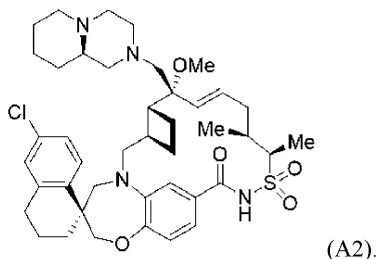
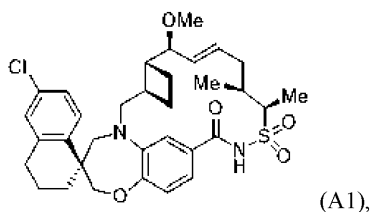
соединения L с получением соединения A2

(A2) или его соли.

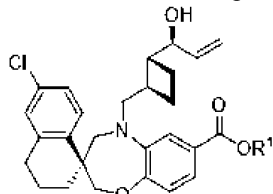
Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны специалистам в данной области техники при ознакомлении со следующим подробным описанием. Последующее описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего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

Подробное описание

В данном документе предусмотрены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и соответствующих промежуточных соединений на основе винилового спирта. В частности, предусмотрены способы синтеза (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'11)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2H, 15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединения A1) или его соли или сольвата и способы синтеза (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]пиразин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединения A2) или его соли или сольвата



В патенте США № 9562061, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A1 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. В данном патенте также раскрыт способ синтеза промежуточного соединения на основе винилового спирта, показанного ниже, примененного в синтезе соединения A1.

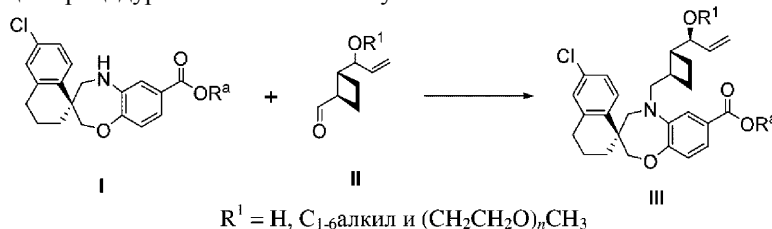


промежуточное соединение на основе винилового спирта согласно патенту '061.

В патенте США № 10300075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A2 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Раскрытие солей и сольватов соединения A2 из патента США № 10300075 включено посредством ссылки во всей своей полноте. В данном патенте также раскрыт способ синтеза промежуточного соединения на основе винилового спирта, показанного выше, примененного в синтезе соединения A2.

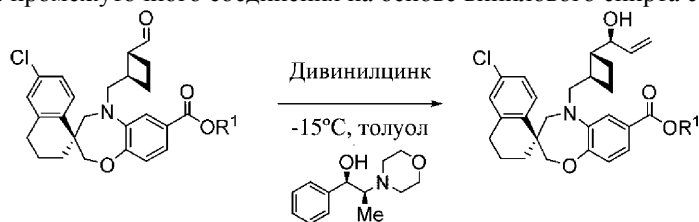
В патенте '061 в целом описывается процедура получения промежуточного соединения на основе винилового спирта, как показано на схеме 1 ниже, по материалам раскрытия в графе 49 патента '061. В патенте '061 описывается, что циклобутанкарбальдегид (промежуточное соединение II) объединяют с оксазепином (промежуточным соединением I) в растворителе при температуре ниже комнатной температуры, предпочтительно 0°C. Добавляют цианоборгидрид натрия и смесь добавляют к раствору гидроксида натрия, тем самым обеспечивая получение промежуточного соединения III. Преимущественно способы, описанные в данном документе, обеспечивают улучшенный путь синтеза по сравнению с общей процедурой 1 согласно патенту '061, поскольку он может быть осуществлен в условиях окружающей среды (например, при комнатной температуре) и с использованием более мягких реагентов.

Схема 1 - Общая процедура 1 согласно патенту '061.

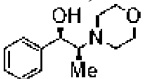


В патенте '061 дополнительно описан способ синтеза промежуточного соединения на основе винилового спирта, который включает применение реагента, представляющего собой дивинилцинк, в превращении промежуточного соединения, представляющего собой альдегид, в промежуточное соединение на основе винилового спирта. На схеме 2 ниже представлен общий способ синтеза винилового спирта, как описано в патенте '061.

Схема 2 - Синтез промежуточного соединения на основе винилового спирта согласно патенту '061.



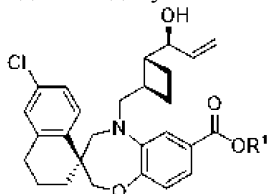
Способ согласно патенту '061 имеет несколько недостатков. Примечательно, что реагент, представляющий собой дивинилцинк, не является коммерчески доступным, и поэтому должен быть синтезирован перед использованием в реакции. В получении дивинилцинка требуется стадия фильтрации для удаления неорганических солей, которая не поддается масштабированию из-за комкования мелких частиц. Кроме

того, лиганд, , также должен быть синтезирован перед использованием в реакции. Более того, для реакции требуются неблагоприятные криогенные температуры, и она чувствительна к воздуху и воде.

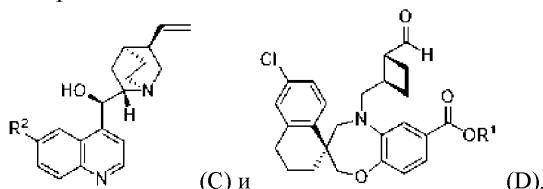
В способах, описанных в данном документе, преимущественно используют более благоприятные условия реакции (т.е. реакцию можно проводить при комнатной температуре или близкой к ней), а реагенты являются более коммерчески доступными.

Например, цинхонидин и винильные реагенты Гриньяра доступны из природных и/или коммерческих источников. Более того, способы можно осуществлять в одном реакционном сосуде без выделения промежуточных соединений между стадиями. Также могут быть получены более высокие масштабируемые выходы конечного продукта по сравнению со способом согласно патенту '061, поскольку устраняются проблемы, связанные с подготовкой и хранением дивинилцинка и лиганда, а также неблагоприятные условия реакции.

В данном документе описаны способы синтеза соединения E или его соли или сольвата



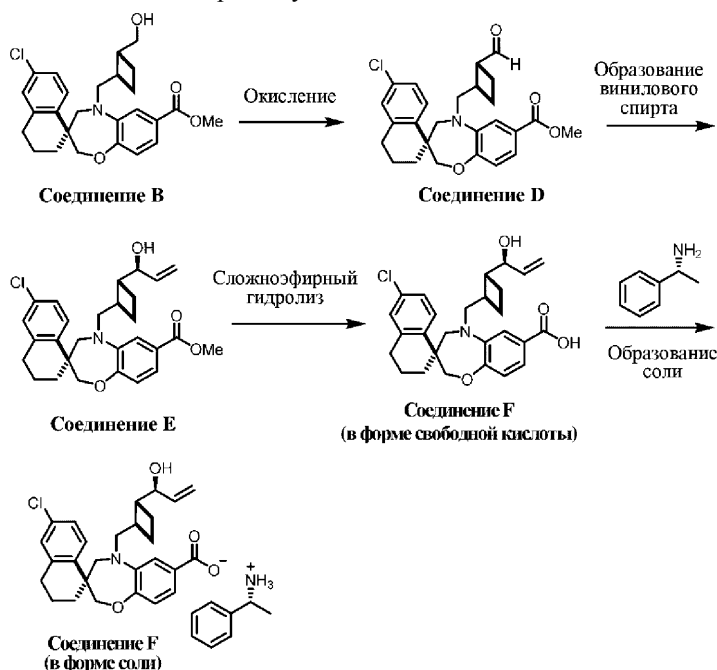
(E), включающие смешивание соединения C, соединения D, $\text{CH}_2=\text{X}^1$ и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием соединения E



как подробно рассматривается ниже. Следует иметь в виду, что раскрытые способы включают образование промежуточного соединения на основе винилового спирта за счет добавления винильной группы по карбонильной группе соответствующего промежуточного соединения, представляющего собой альдегид. Раскрытые в данном документе способы с образованием промежуточных соединений (например, соединений D, E и F, описанных более подробно ниже) могут быть выполнены последовательно в одном реакционном сосуде без необходимости выделения промежуточных соединений между стадиями.

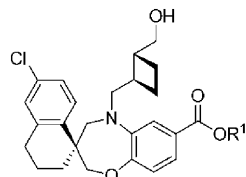
Общая схема реакций для способов, описанных в данном документе, представлена на схеме 3 ниже.

Схема 3 - Общий способ синтеза промежуточных соединений на основе винилового спирта.

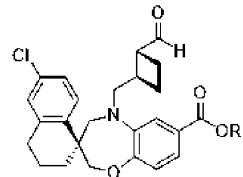
**Окисление.**

Способы по настоящему изобретению могут включать окисление соединения В с получением соединения D. В частности, первичная спиртовая группа соединения В может быть окислена с образованием альдегида, представляющего собой соединение D. В некоторых вариантах осуществления окисление протекает в инертной атмосфере, например, в атмосфере газообразного азота или аргона. В некоторых вариантах осуществления окисление протекает в атмосфере газообразного азота.

Как предусмотрено в данном документе, соединение В характеризуется структурой



(В), а соединение D характеризуется структурой



(D), где R¹

представляет собой C₁₋₆-алкил. Используемый в данном документе термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным группам с неразветвленной и разветвленной цепью. Термин C_n означает, что группа содержит "n" атомов углерода. Например, C₃-алкил относится к алкильной группе, содержащей 3 атома углерода. C₁₋₆-алкил относится к алкильной группе, содержащей такое количество атомов углерода, которое охватывает целый диапазон (т.е. от 1 до 6 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 2-6, 1-5, 1-4, 3-6, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил (2-метилпропил), трет-бутил (1,1-диметилэтил), n-пентил и n-гексил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, n-пропил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления соединения В представлено в виде раствора в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из диметилсульфида (DMSO), дихлорметана (DCM), диметилформамида (DMF), THF, 2-MeTHF, ацетонитрила, толуола, 1,2-DME, MTBE, 1,2-дихлорэтана (DCE), хлороформа и их комбинации.

Окисление соединения В проводят с помощью окисляющего средства, причем выбрано из группы, состоящей из оксалилхлорида, хлорной извести, смеси SO₃/пиридин, йодбензолдиацетата, трифторуксусного ангидрида, N-хлорсукцинимид (NCS), 2-йодоксибензойной кислоты (IBX), N-метилморфолин-N-оксида (NMO), нитрата церия-аммония (CAN), периодинана Десса-Мартина, хлорохромата пиридиния (PCC), дихромата пиридиния (PDC), смеси тетрапропиламмония перрутат (TPAP)/NMO, смеси NCS/диметилсульфид, смеси NCS/додецилсульфид и их комбинации.

Соединение В и окисляющее средство могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:3, например, по меньшей мере в молярном соотношении, составляющем 1:1, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75, 1:2 или 1:2,5 и/или не более 1:3, 1:2,75, 1:2,5, 1:2,25, 1:2 или 1:1,75, например, от 1:1 до 1:2,5, от

1:1 до 1:2, от 1:1 до 1:1,5, от 1:1,25 до 1:2 или от 1:1,25 до 1:1,75. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и окисляющего средства составляет 1:1,5.

Окисление соединения В протекает в присутствии органического растворителя. Органический растворитель может быть таким же, как органический растворитель, используемый в растворе с соединением В, или отличаться от него. В некоторых вариантах осуществления окисление протекает в присутствии органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из диметилсульфоксида (DMSO), дихлорметана (DCM), диметилформамида (DMF), THF, 2-МеTHF, ацетонитрила, МТВЕ, 1,2-DME, толуола, 1,2-DCE, СРМЕ и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления окисление протекает в присутствии DMSO. В некоторых вариантах осуществления окисление протекает в присутствии DMSO и DCM.

Органический растворитель может присутствовать в количестве от 5 л/кг соединения В до 50 л/кг соединения В, например, по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 л/кг соединения В и/или не более 50, 45, 40, 35, 30, 25 или 20 л/кг соединения В, например, от 10 до 40 л/кг соединения В, от 15 до 30 л/кг соединения В или от 15 л/кг до 20 л/кг соединения В.

Окисление соединения В можно проводить в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтанолamina, N-метилпирролидина, N'-этилпиперидина, пиридина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP), пемпидина, 2,6-лутидина и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и основания составляет 1:5.

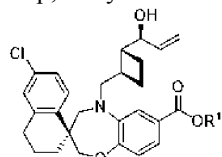
Окисление соединения В может протекать при температуре, составляющей от -80°C до -20°C , например, по меньшей мере -80 , -70 , -60 , -55 , -50 , -45 или -40°C и/или не более -20 , -25 , -30 , -35 , -40 , -50 или -60°C , как, например, от -70°C до -25°C , от -60°C до -30°C , от -50°C до -30°C или от -45°C до -35°C . В некоторых вариантах осуществления окисление протекает при температуре -40°C .

В некоторых вариантах осуществления соединение В и/или соединение D представляет собой соль. Соль соединения В, соединения D или любого другого соединения, описанного в данном документе, может быть получена, например, посредством осуществления реакции соединения в форме его свободной кислоты (например, если R^1 представляет собой H) с подходящим органическим или неорганическим основанием и необязательно выделения образованной таким образом соли. Неограничивающие примеры подходящих солей включают катион щелочного металла, такого как литий, натрий, калий и их комбинации, или катион аммония, такой как бензиламмоний, метилбензиламмоний, триметиламмоний, триэтиламмоний, морфолин, пиридиний, пиперидиний, пиколиний, дициклогексилламмоний, протонированный N, N'-дибензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламмоний, бис-(2-гидроксиэтил)аммоний, три-(2-гидроксиэтил)аммоний, протонированный прокаин, дибензилпиперидиний, дегидроабетиламмоний, N, N'-бисдегидроабетиламмоний, протонированный глюкозамин, протонированный N-метилглюкозамин, протонированный коллидин, протонированный хинин, протонированный хинолин, протонированный лизин, протонированный аргинин, протонированный 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO), N, N-диизопропилэтиламмоний, соли аминокислот и т.п. В некоторых вариантах осуществления соединение В, соединение D или любое другое соединение, описанное в данном документе, могут быть получены, например, путем осуществления реакции соединения в его свободной форме с подходящей органической или неорганической кислотой и необязательно выделения соли, образованной таким образом. Неограничивающие примеры подходящих кислых солей включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, сульфонат, камфорсульфонат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкопентонат, лактобионат, лаурилсульфонатные соли, соли аминокислот и т.п.

Окисление соединения В обеспечивает получение соединения D, которое может быть подвержено обработке непосредственно на следующей стадии без необходимости разделения.

Образование винилового спирта.

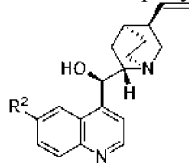
Способы по настоящему изобретению включают смешивание соединения С, соединения D (например, полученного на стадии 1), $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$ и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с получением соединения Е,



(Е), где R^1 является таким, как описано выше, X^1 представляет собой MgCl , MgBr , MgI , Li , CuLi , ZnX^2 , In(I) или $\text{In}(\text{X}^2)_2$; каждый X^2 независимо представляет собой Cl , Br или I ; и каждый X^3 представляет собой Cl , Br , I , трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (acac).

В способах по настоящему изобретению преимущественно могут использоваться коммерчески доступные реагенты для синтеза промежуточных соединений на основе винилового спирта (например, соединения Е) из соответствующего альдегида (например, соединения D), тем самым исключая дополнительный и отдельный синтез, например дивинилцинка, используемого в способе согласно патенту США №9562061.

Как предусмотрено в данном документе, соединение С характеризуется структурой



(С), где R^2 представляет собой H или C_{1-3} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H (т.е. соединение С представляет собой цинхонидин). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-3} -алкокси. Используемый в данном документе термин "алкокси" определен как -OR, где R представляет собой алкильную группу. Например, R^2 может представлять собой метокси (-OCH₃), этокси (-OCH₂CH₃), n-пропокси (-OCH₂CH₂CH₃) или изопропокси (-OCH(CH₃)₂). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метокси (т.е. соединение С представляет собой хинин).

Винильный реагент, >C=CH_2 , может представлять собой любой из реагента Гриньяра, литийорганического реагента, медьорганического реагента, цинкорганического реагента или индийорганического реагента, который подходит для добавления винильной группы по альдегидной группе соединения D.

В некоторых вариантах осуществления >C=CH_2 представляет собой реагент Гриньяра. "Реагент Гриньяра" означает, что X^1 включает магний с галогеном, таким как Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой MgCl. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой MgBr или MgI.

В некоторых вариантах осуществления >C=CH_2 представляет собой литийорганический реагент. Например, в некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Li. В некоторых вариантах осуществления >C=CH_2 представляет собой медьорганический реагент. Например, в некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой CuLi. В некоторых вариантах осуществления >C=CH_2 представляет собой индийорганический реагент. Например, в некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой In(I) или In(X^2)₂. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой In(I). В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой In(X^2)₂, где каждый X^2 независимо представляет собой Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой InCl₂. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой InBr₂. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой InI₂. В некоторых вариантах осуществления >C=CH_2 представляет собой цинкорганический реагент. Например, в некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Zn X^2 , где X^2 описан в данном документе. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой ZnCl или ZnBr. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой ZnCl. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой ZnBr.

Соединение D и >C=CH_2 могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:2,5 до 1:4,5, например, по меньшей мере 1:2,5, 1:2,75, 1:3, 1:3,25, 1:3,5 или 1:3,75 и/или не более 1:4,5, 1:4,0, 1:3,75, 1:3,5, 1:3,25 или 1:3, например, от 1:2,5 до 1:4, от 1:3 до 1:4,5, от 1:3 до 1:4 или от 1:3 до 1:3,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения D и >C=CH_2 составляет 1:3,2.

Как предусмотрено в данном документе, способы включают смешивание Zn(X^3)₂ с соединением С, соединением D и >C=CH_2 . В некоторых вариантах осуществления Zn(X^3)₂ представляет собой ZnCl₂. В некоторых вариантах осуществления Zn(X^3)₂ представляет собой ZnBr₂. В некоторых вариантах осуществления Zn(X^3)₂ представляет собой ZnI₂. В некоторых вариантах осуществления Zn(X^3)₂ представляет собой Zn(OTf)₂. В некоторых вариантах осуществления Zn(X^3)₂ представляет собой Zn(OTf)₂. В некоторых вариантах осуществления Zn(X^3)₂ представляет собой Zn(OAc)₂. В некоторых вариантах осуществления Zn(X^3)₂ представляет собой Zn(acac)₂.

Соединение D и Zn(X^3)₂ могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:2,5 до 1:4, например, по меньшей мере 1:2,5, 1:2,75, 1:3 или 1:3,25 и/или не более 1:4, 1:3,75, 1:3,5, 1:3,25 или 1:3, как, например, от 1:2,5 до 1:3,5, от 1:2,75 до 1:3,5, от 1:3 до 1:4 или от 1:3 до 1:3,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения D и Zn(X^3)₂ составляет 1:3,1.

Смешивание соединений С, соединения D, >C=CH_2 и Zn(X^3)₂ осуществляют в органическом растворителе. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой эфирный растворитель или ацетонитрил. Неограничивающие примеры эфирных растворителей включают, например, тетрагидрофуран (ТНФ), 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ), тетрагидропиран, тетрагидрофуруриловый спирт, диэтиловый эфир, дибутиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (МТВЕ), 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, 2-метил-ТНР и циклопентилметиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана (ТНФ), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТНФ), диэтилового эфира, 1,2-диметоксиэтана (1,2-ДМЕ), метил-трет-бутилового эфира (МТВЕ), циклопентилметилового эфира (СРМЕ) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил.

Смешивание можно осуществлять при температуре, составляющей от 10°C до 35°C, например, по меньшей мере 10, 15, 20 или 25°C и/или не более 35, 30, 25 или 20°C, например, от 15°C до 30°C или от

20°C до 25°C.

В некоторых вариантах осуществления смешивание предусматривает (а) смешивание соединения С и $Zn(X^3)_2$ в органическом растворителе с образованием суспензии, (b) добавление $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$ к суспензии с образованием раствора и (с) добавление соединения D к раствору с образованием соединения E.

В некоторых вариантах осуществления суспензию со стадии (а) охлаждают до температуры от -15°C до -5°C перед добавлением $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$. Например, суспензия со стадии (а) может быть охлаждена до температуры от -12°C до -7°C или от -10°C до -8°C. В некоторых вариантах осуществления суспензию со стадии (а) охлаждают до температуры -10°C перед добавлением $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$.

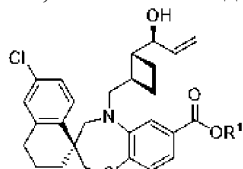
В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$ добавляют к суспензии в виде раствора в эфирном растворителе, например, в тетрагидрофуране (THF), 2-метилтетрагидрофуране (2-MeTHF), тетрагидропиранине, тетрагидрофуранфуриловом спирте, диэтиловом эфире, дибутиловом эфире, диизопропиловом эфире, метил-трет-бутиловом эфире (MTBE), 1,2-диметоксизтане, 1,4-диоксане, 2-метил-THF или циклопентилметилом эфире. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$ добавляют к суспензии в виде раствора в THF.

В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$ добавляют к суспензии при температуре, составляющей от -10°C до 0°C, например, по меньшей мере -10, -9, -8, -7, -6, -5 или -4 и/или не более 0, -1, -2, -3, -4, -5 или -6°C, например, от -8°C до 0°C, от -6°C до -2°C или от -6 до -4°C. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$ добавляют к суспензии при температуре -5°C. Раствор со стадии (b) может быть доведен до температуры от 10°C до 35°C перед добавлением соединения D (например, после добавления $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^1$). Например, раствор со стадии (b) может быть доведен до температуры, составляющей 10, 15, 20, 25 или 30°C и/или не более 35, 30, 25, 20 или 15°C, например, от 15°C до 30°C, от 15°C до 25°C или от 20°C до 25°C перед добавлением соединения D. В некоторых вариантах осуществления раствор со стадии (b) доводят до температуры 20°C перед добавлением соединения D.

Соединение D может быть добавлено на стадии (с) в виде раствора в органическом растворителе. Например, соединение D может быть добавлено в виде раствора в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из THF, 2-MeTHF, диэтилового эфира, ацетонитрила, 1,2-DME, MTBE, CPME и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение D добавляют в виде раствора в ацетонитриле.

Органический растворитель может присутствовать в количестве, составляющем от 5 л/кг соединения D до 30 л/кг соединения D, например, по меньшей мере 5, 7, 10, 12, 15, 17, 20 или 22 л/кг соединения D и/или не более 30, 27, 25, 22, 20 или 15 л/кг соединения D, например, от 10 до 30 л/кг соединения D, от 15 до 30 л/кг соединения D или от 10 л/кг до 20 л/кг соединения D.

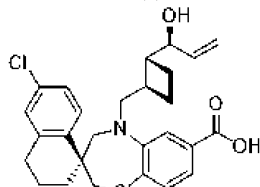
В некоторых вариантах осуществления соединение E представляет собой соль. Соли соединения E могут быть подобны тем, что описаны в данном документе для соединения В или D.



Соединение E (E), где R^1 является таким, как описано в данном документе, может быть подвергнуто обработке непосредственно на следующей стадии без необходимости разделения.

Сложноэфирный гидролиз и образование соли.

Способы по настоящему изобретению могут дополнительно включать обеспечение гидролиза сложного эфира, представляющего собой соединение E, с образованием соединения F



(F), или его соли.

В некоторых вариантах осуществления гидролиз предусматривает применение фермента (например, ферментативный гидролиз). В некоторых вариантах осуществления обеспечение гидролиза предусматривает смешивание раствора соединения E в органическом растворителе и гидроксильного основания в воде с образованием соединения F. Неограничивающие примеры гидроксильных оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, триметилсиланоат калия (TMSOK). В некоторых вариантах осуществления гидроксильное основание выбрано из группы, состоящей из NaOH, KOH, LiOH, TMSOK и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления гидроксильное основание представляет собой NaOH.

Соединение E и гидроксильное основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:100, например, по меньшей мере 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:40, 1:50 или 1:60

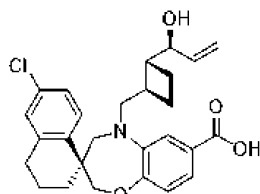
и/или не более 1:100, 1:95, 1:90, 1:80, 1:75, 1:70, 1:60, 1:50, 1:45 или 1:40, как, например, от 1:1 до 1:75, от 1:1 до 1:50, от 1:1 до 1:25, от 1:1 до 1:10 или от 1:1 до 1:5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения E и гидроксильного основания составляет 1:3.

Гидролиз можно проводить в присутствии органического растворителя, например, любого органического растворителя, описанного в данном документе, такого как эфирный растворитель, спиртовой растворитель (например, метанол, этанол, пропанол, бутанол и т.п.) или любой смешивающийся с водой растворитель (например, THF, ацетонитрил и т.п.). В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола, THF, диэтилового эфира, ацетона, ацетонитрила, 2-МеТНФ, втор-бутанола и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой этанол.

Гидролиз может протекать при температуре, составляющей от 20°C до 60°F, например, по меньшей мере 20, 25, 30, 35, 40 или 45°C и/или не более 60, 55, 50, 45, 40 или 35°C, как, например, от 25°C до 60°C, от 30°C до 60°C, от 40°C до 60°C или от 50°C до 60°C. В некоторых вариантах осуществления гидролиз протекает при температуре 55°C.

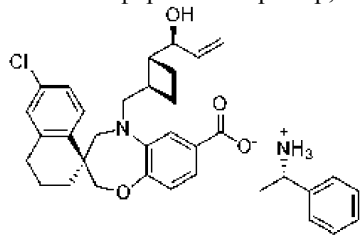
После завершения гидролиза раствор может быть охлажден или иным образом доведен до температуры окружающей среды, а именно комнатной температуры (например, 15, 20 или 25°C), после чего реакционная смесь может быть нейтрализована до pH 6-7 с помощью кислоты, такой как фосфорная кислота.

В результате гидролиза можно получить соединение F в форме его свободной кислоты



(F в форме свободной кислоты).

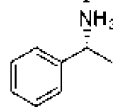
Способы по настоящему изобретению могут дополнительно включать обеспечение соединения F в солевой форме. Например, соединение F в солевой форме может характеризоваться структурой:



(солевая форма F).

В некоторых вариантах осуществления соль соединения F может включать катион аммония или катион щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления соль соединения F включает катион щелочного металла, такого как литий, натрий, калий и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соль соединения F включает катион аммония, такой как бензиламмоний, метилбензиламмоний, триметиламмоний, триэтиламмоний, морфолин, пиридиний, пиперидиний, пиколиний, дициклогексилламмоний, протонированный N, N'-добензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламмоний, бис-(2-гидроксиэтил)аммоний, три-(2-гидроксиэтил)аммоний, протонированный прокаин, дибензилпиперидиний, дегидроабиетиламмоний, N, iV-бисдегидроабиетиламмоний, протонированный глюкоамин, протонированный N-метилглюкоамин, протонированный коллидин, протонированный хинин, протонированный хинолин, протонированный лизин, протонированный аргинин, протонированный 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), N, N-диизопропилэтиламмоний и их комбинации. В некоторых ва-

риантах осуществления катион аммония представляет собой



Соль соединения F может быть получена путем смешивания соединения F в форме его свободной кислоты (соединение F в форме свободной кислоты) с основанием на основе амина или основанием на основе щелочного металла в неполярном органическом растворителе с образованием соли соединения F (солевой формы соединения F).

Неограничивающие примеры оснований на основе амина включают алкиламины, такие как моно-, ди- или триалкиламины (например, моноэтиламин, диэтиламин, триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин), пиридины, такие как коллидин и 4-диэтиламинопиридин (DMAP), и имидазолы, такие как N-метилимидазол, а также бензиламин, метилбензиламин, морфолин, пиперидин, пиколин, дициклогексилламин, N, N'-добензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламин, бис-(2-гидроксиэтил)амин, три-(2-гидроксиэтил)амин, прокаин, дибензилпиперидин, дегидроабиетиламин, N, N-бисдегидроабиетиламин, глюкоамин, N-метилглюкоамин, хинин, хинолин, лизин, аргинин, 1,4-

диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и N, N-диизопропилэтиламин. Неограничивающие примеры оснований на основе щелочных металлов включают NaOH, LiOH и KOH.

Соединение F в форме свободной кислоты и основание на основе амина или основание на основе щелочного металла могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:2, например, по меньшей мере 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5 или 1:1,6 и/или не более 1:2, 1:1,9, 1:1,8, 1:1,7, 1:1,6, 1:1,5 или 1:1,4, как, например, от 1:1 до 1:7, от 1:1 до 1:5 или от 1:1 до 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения F в форме свободной кислоты и основания на основе амина или основания на основе щелочного металла составляет 1:1,2.

Соединение F в форме свободной кислоты может быть смешано с основанием на основе амина или основанием на основе щелочного металла в неполярном органическом растворителе. В некоторых вариантах осуществления неполярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, толуола, изопропилацетата, МТВЕ и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления неполярный органический растворитель представляет собой этилацетат.

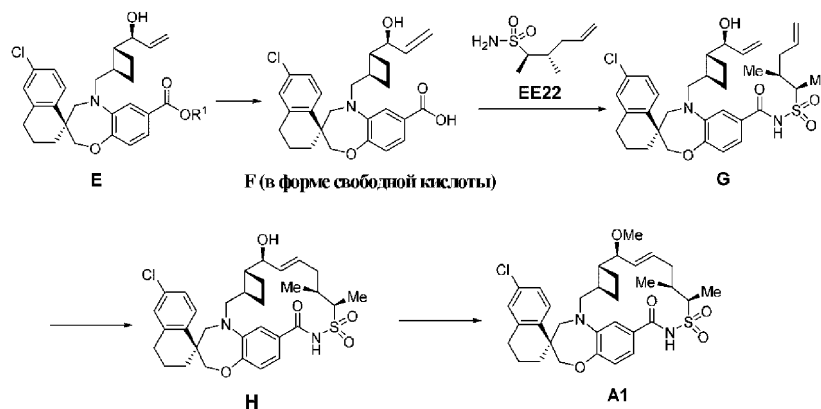
Соединение F в форме свободной кислоты и основание на основе амина или основание на основе щелочного металла могут быть смешаны при температуре, составляющей от 50°C до 60°C, например, по меньшей мере 50, 52, 55 или 57°C и/или не более 60, 57, 55 или 52°C, как, например, от 52°C до 60°C, от 55°C до 60°C или от 57°C до 60°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание осуществляют при температуре 60°C.

Смешивание может протекать в инертной атмосфере, например, в атмосфере газообразного азота или аргона. В некоторых вариантах осуществления смешивание проводят в атмосфере газообразного азота.

Смешивание соединения F в форме свободной кислоты с основанием на основе амина или основанием на основе щелочного металла в неполярном органическом растворителе обеспечивает получение солевой формы соединения F, которая может быть кристаллизована для последующего использования, например, в синтезе соединения A1 или A2.

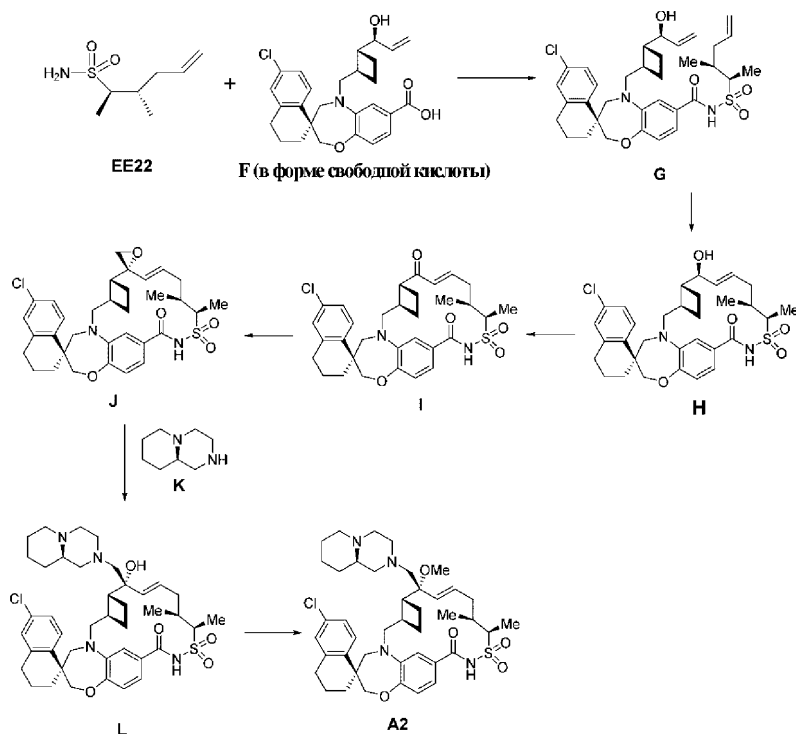
Способы синтеза соединений E и F могут применяться для синтеза соединений A1 и A2 из соединений E и F. Как показано на схеме 4 ниже, соединения E и F могут применяться для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов, и, как показано на схеме 5, соединения E и F также могут применяться для синтеза соединения A2 и его солей и сольватов.

Схема 4 - Превращение соединения E в соединении A1.



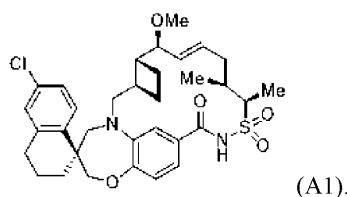
Как показано на схеме 4 и описано в патенте США № 9562061, соединения E и F можно применять для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов. Синтез сульфонамида EE22 раскрыт в патенте США № 9562061. Как описано в данном документе, соединение E может применяться для получения соединения F путем превращения сложного эфира E в карбоновую кислоту F. Как изложено в патенте США № 9562061, соединения EE22 и соединение F могут вступать в реакцию с образованием соединения G. Циклизация соединения G может обеспечить получение гидроксисоединения H, которое затем может быть подвержено метилированию с получением соединения A1, как описано в патенте США № 9562061.

Схема 5 - Превращение соединения Е в соединении А2.

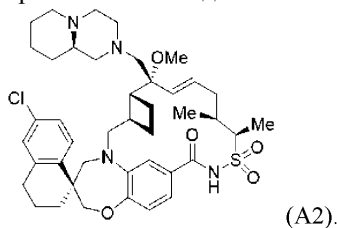


Как показано на схеме 5 и описано в патенте США № 10300075, соединения Е и F можно применять для синтеза соединения А2 и его солей и сольватов. Как описано выше в отношении схемы 4, синтез сульфонамида EE22 раскрыт в патенте США № 9562061. К тому же, как описано выше и изложено в патенте США № 9562061, сульфонамид EE22 и соединение F могут вступать в реакцию с образованием соединения G, которое может быть подвержено циклизации с получением гидроксисоединения H. Соединение H затем может быть окислено с получением циклического енона I, как раскрыто в патенте США № 10300075. В качестве альтернативы соединение G может быть окислено с получением нециклизированной версии енона, представляющей собой соединение G, а затем циклизовано с получением циклического енона I. Енон I затем может быть преобразован в эпоксид J с применением процедур, раскрытых в патенте США № 10300075. Эпоксид J затем можно ввести в реакцию с бициклическим соединением K с получением гидроксисоединения L. Наконец, метилирование соединения L может обеспечить получение соединения А2, как раскрыто в патенте США № 10300075.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают синтезирование соединения А1 или его соли или сольвата с применением соединения D



В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают синтезирование соединения А2 или его соли или сольвата с применением соединения D



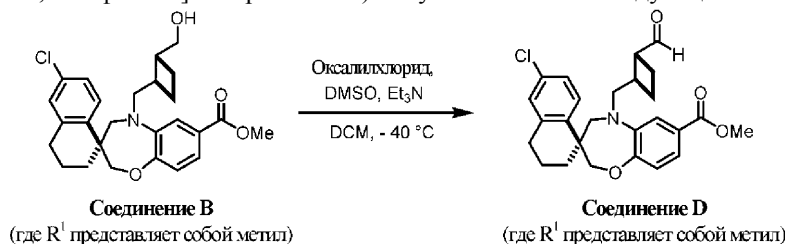
Следует понимать, что хотя настоящее изобретение интерпретируется в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание и нижеприведенные примеры предназначены для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие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

Примеры

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

Пример 1. Окисление.

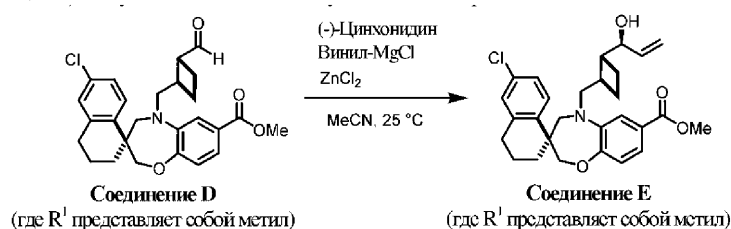
Метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-формилциклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилат) получали согласно следующей схеме реакции:



В реактор объемом 1200 л в атмосфере азота загружали дихлорметан (125 л, 15 л/кг) и диметилсульфоксид (DMSO) (4,265 кг, 3 экв.). Полученную смесь охлаждали до -40°C и добавляли оксалилхлорид (3,465 кг, 1,5 экв.) в течение 1 часа, поддерживая температуру ниже -35°C . Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при -35°C , затем добавляли раствор соединения В (8,3 кг, 18,2 моль, 1,0 экв.) в дихлорметане (38 л, 4,6 л/кг) в течение 0,7 ч, поддерживая температуру на уровне -35°C . После 30 минут перемешивания вводили триэтиламин (9,20 кг, 5 экв.) при -35°C в течение периода 0,7 ч. Суспензию перемешивали при -35°C в течение 0,8 часа, затем реакцию контролировали с помощью HPLC. Перемешивание при -35°C поддерживали в течение 0,6 часа, затем добавляли дополнительное количество оксалилхлорида (462 г, 0,2 экв.) при -35°C в течение 18 мин и подтверждали полное превращение. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до -13°C и добавляли деионизированную воду (41,5 л, 5 л/кг) в течение 16 минут, поддерживая температуру ниже 0°C . Полученный двухфазный раствор перемешивали в течение 20 мин, затем обеспечивали его отстаивание. Слои разделяли и органический слой переносили в эмалированный реактор объемом 250 л. Раствор промывали с помощью 1 н. раствора HCl (5 л/кг), затем раствором бикарбоната натрия (5 л/кг), а затем раствором хлорида натрия (5 л/кг). Органический слой сушили над сульфатом натрия (8,3 кг, 1 экв. % вес./вес.), фильтровали и твердое вещество промывали дихлорметаном (2×25 л, 2×3 л/кг). Дихлорметан удаляли путем атмосферной перегонки при 40°C до минимального перемешиваемого объема и добавляли ацетонитрил (120 л, 15 л/кг). Концентрирование продолжали под вакуумом при 40°C для удаления остаточного количества воды и дихлорметана. Соединение D получали в виде раствора в ацетонитриле с количественным выходом и подвергали обработке непосредственно на следующей стадии.

Пример 2. Образование винилового спирта.

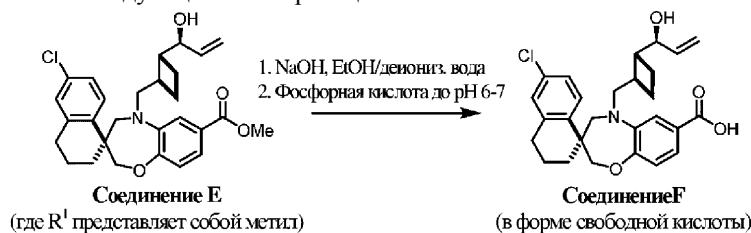
Метил(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилат (соединение E) получали согласно следующей схеме реакции:



В эмалированный реактор объемом 250 л загружали ацетонитрил (54 л, 13,1 л/кг). Растворитель дегазировали продувкой азотом, затем в него загружали цинхонидин (3,75 кг, 1,4 экв.) и к суспензии добавляли хлорид цинка (384 г, 3,1 экв.) в течение 1-1,5 ч, поддерживая температуру ниже 28°C . Полученный раствор охлаждали до -10°C и добавляли раствор винилмагния хлорида в THF (15,10 кг, 3,2 экв.) при $-5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение периода от 0,8 до 1,2 ч. Реакционную смесь нагревали до 20°C в течение 0,8 ч, затем добавляли раствор соединения D в ацетонитриле (23,30 кг, 4,12 кг в чистом виде, 1,0 экв.) в течение 5 мин при 20°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при указанной температуре. Реакцию контролировали с помощью HPLC. Добавляли толуол (26 л, 6,4 л/кг) и 1,5 М раствор лимонной кислоты. Двухфазный раствор перемешивали в течение 20 мин, затем обеспечивали отстаивание слоев. После разделения органический слой промывали дополнительным количеством 1,5 М раствора лимонной кислоты, затем соевым раствором. Раствор концентрировали при атмосферном давлении до 80 л остаточного раствора. Раствор охлаждали до 35°C , затем переносили в очищенный эмалированный реактор объемом 250 л. Концентрирование продолжали до остаточного объема 20 л и добавляли этанол (85 л). Концентрирование продолжали для удаления остаточного количества ацетонитрила и толуола. Соединение E получали в виде раствора в этаноле и путем обработки непосредственно на следующей стадии.

Пример 3. Сложноэфирный гидролиз.

(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновую кислоту (соединение F в форме свободной кислоты) получали согласно следующей схеме реакции:

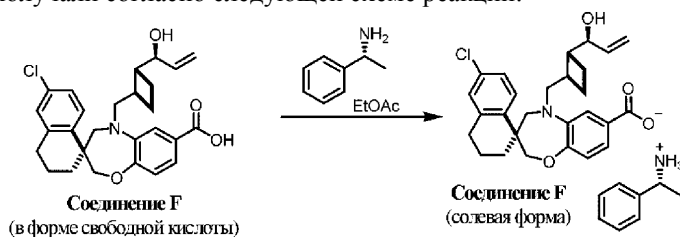


В эмалированный реактор объемом 250 л в атмосфере азота загружали раствор соединения E (9 кг) в этаноле. Смесь нагревали при 55±5°C и добавляли деионизированную воду (9 л, 1 л/кг). Добавляли смесь 30,5% вес/вес раствора гидроксида натрия (7,1 кг, 2,9 экв.) и деионизированной воды (9 л, 1 л/кг) при 55±5°C в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали при 55±5°C в течение 1,7 ч. После подтверждения полного превращения с помощью HPLC раствор охлаждали до 20±5°C и добавляли фосфорную кислоту (74,7%, 1,9 кг, 0,8 экв.) при 20±5°C в течение 15 мин до достижения pH 6-7. Добавляли этилацетат (41 л, 4,7 л/кг) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Обеспечивали отстаивание двухфазной смеси и слои разделяли. Органический слой дважды промывали солевым раствором, затем концентрировали при атмосферном давлении до остаточного объема 25 л. Добавляли этилацетат (130 л) и продолжали азеотропную перегонку до остаточного объема 25 л. Смесь фильтровали через плотный бумажный фильтр под давлением азота с удалением осадка. Реактор и фильтр промывали этилацетатом (2×10 л, 2×1,1 л/кг). Фильтраты объединяли и хранили в барабане в атмосфере азота. Соединение F в форме свободной кислоты получали путем обработки непосредственно на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,36-2,15 (m, 9 H), 2,37-2,55 (m, 1H), 2,61-2,83 (m, 2 H) 3,16-3,35 (m, 2 H) 3,44 (br s, 2H) 4,00 (br d, J=4,15 Гц, 3 H) 4,52-4,86 (m, 1H) 4,90-5,03 (m, 1H) 5,09-5,26 (m, 1H) 5,63-5,85 (m, 1H) 6,89 (br d, J=8,09 Гц, 1H) 7,02-7,33 (m, 3 H) 7,40 (br s, 1H) 7,62 (br d, J=8,50 Гц, 1H) 12,13-12,98 (m, 1H). LRMS (ESI): расщ. для C₂₇H₃₀ClNO₄+H: 468,2, найденное значение: 468,2.

Пример 4. Образование соли.

(S)-6'-Хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилата (R)-1-фенилэтан-1-аминовую соль (солевою форму соединения F) получали согласно следующей схеме реакции:

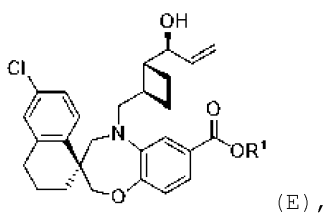


В эмалированный реактор объемом 250 л в атмосфере азота загружали раствор соединения F (в форме свободной кислоты) в этилацетате (44,1 кг, 7,88 кг в чистом виде, 1 экв.) и этилацетат (39 л с доведением до 10 л/кг). Полученный раствор нагревали до 60°C и добавляли (R)-(+)-α-метилбензиламин (2448 г, 1,2 экв.) в течение 13 минут при указанной температуре. Когда реакционная смесь становилась слегка мутной (после добавления 4/5 амина), в нее вносили затравку для кристаллизации в виде солевой формы соединения F. Полученный раствор перемешивали при 60±5°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 22±3°C в течение 45 мин. Смесь выдерживали в течение по меньшей мере 45 мин перед фильтрацией в вакууме. Реактор и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×8 л, 2×1 л/кг) и твердое вещество сушили в вакууме при 45°C в течение ночи. После просеивания получали солевою форму соединения F.

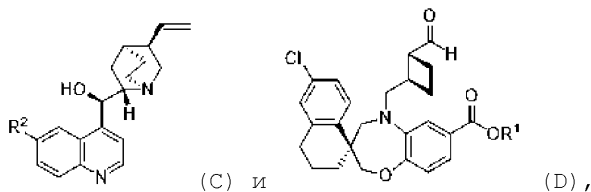
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60-7,69 (m, 3H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,20 (dd, J=8,50, 2,28 Гц, 1H), 7,15 (d, J=2,28 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,09 Гц, 1H), 5,78 (ddd, J=17,21, 10,47, 5,49 Гц, 1H), 5,14-5,21 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 4,30 (q, J=6,63 Гц, 1H), 3,91-4,06 (m, 3H), 3,57 (br d, J=12,02 Гц, 1H), 3,41 (br d, J=14,10 Гц, 1H), 3,14-3,26 (m, 2H), 2,65-2,81 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,44-1,50 (m, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 169,9, 150,9, 142,5, 140,6, 140,4, 139,6, 139,4, 131,6, 130,8, 129,6, 128,4, 128,2, 127,5, 126,5, 126,0, 120,3, 119,4, 117,6, 113,4, 78,8, 75,1, 61,3, 59,0, 50,0, 45,0, 41,5, 36,9, 29,7, 28,3, 25,5, 22,4, 20,8, 18,3. LRMS (ESI): Рассч. для C₂₇H₃₀ClNO₄+H: 468,2, найденное значение: 468,2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза соединения Е



включающий смешивание соединения С, соединения D, $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}\text{X}^1$ и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием соединения Е



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой H или C_{1-3} алкокси;

X^1 представляет собой MgCl, MgBr, MgI, Li, CuLi, ZnX^2 , InI, $\text{In}(\text{X}^2)_2$;

каждый X^2 независимо представляет собой Cl, Br или I; и каждый X^3 независимо представляет собой Cl, Br, I, трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (асас), причем соединение D и $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}\text{X}^1$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,5; соединение D и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,0; и где соединение D и соединение С присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2.

2. Способ по п.1, где R^1 представляет собой метил, этил, пропил, н-бутил или трет-бутил.

3. Способ по п.1, где R^2 представляет собой метокси.

4. Способ по п.1, где X^1 представляет собой MgCl, MgBr или MgI.

5. Способ по п.1, где X^1 представляет собой Li или CuLi.

6. Способ по п.1, где X^1 представляет собой InI или $\text{In}(\text{X}^2)_2$.

7. Способ по п.1, где X^1 представляет собой ZnCl или ZnBr.

8. Способ по п.1, где $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ представляет собой ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnI_2 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{OTs})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ или $\text{Zn}(\text{асас})_2$.

9. Способ по п.1, где органический растворитель дегазируют перед смешиванием.

10. Способ по п.9, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана (THF), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТНФ), диэтилового эфира, ацетонитрила, 1,2-диметоксиэтана (1,2-DME), метил-трет-бутилового эфира (МТВЕ), циклопентилметилового эфира (СРМЕ) и их комбинации.

11. Способ по п.1, где смешивание проводят при температуре от 10 до 35°C.

12. Способ по п.1, где смешивание предусматривает

(a) смешивание соединения С и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием суспензии;

(b) добавление $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}\text{X}^1$ к суспензии с образованием раствора и

(c) добавление соединения D к раствору с образованием соединения Е.

13. Способ по п.12, где суспензию со стадии (a) охлаждают до температуры от -15 до -5°C перед добавлением $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}\text{X}^1$.

14. Способ по п.12, где $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}\text{X}^1$ добавляют к суспензии в виде раствора в THF.

15. Способ по п.12, где $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}\text{X}^1$ добавляют к суспензии при температуре от -10 до 0°C.

16. Способ по п.12, где раствор со стадии (b) доводят до температуры от 10 до 35°C перед добавлением соединения D.

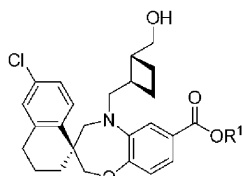
17. Способ по п.12, где соединение D добавляют в виде раствора в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из THF, 2-МеТНФ, диэтилового эфира, ацетонитрила, 1,2-DME, МТВЕ, СРМЕ и их комбинации.

18. Способ по п.1, где молярное соотношение соединения D и $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}\text{X}^1$ составляет 1:3,2.

19. Способ по п.1, где молярное соотношение соединения D и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ составляет 1:3,1.

20. Способ по п.1, где молярное соотношение соединения D и соединения С составляет 1:1,4.

21. Способ по п.1, где соединение D получают путем окисления соединения В



(B), в присутствии окисляющего средства и органического растворителя.

22. Способ по п.21, где окисление осуществляют в инертной атмосфере.

23. Способ по п.21, где соединение B используют в виде раствора в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из диметилсульфоксида (DMSO), дихлорметана (DCM), диметилформамида (DMF), THF, 2-МеTHF, ацетонитрила, толуола, 1,2-DME, MTBE, 1,2-дихлорэтана (DCE), хлороформа и их комбинации.

24. Способ по п.21, где окисляющее средство выбрано из группы, состоящей из оксалилхлорида, хлорной извести, смеси SO₃/пиридин, йодбензолдиацетата, трифторуксусного ангидрида, N-хлорсукцинимид (NCS), 2-йодоксибензойной кислоты (IBX), N-метилморфолин-N-оксида (NMO), нитрата церия-аммония (CAN), периодинана Десса-Мартина, хлорохромата пиридиния (PCC), дихромата пиридиния (PDC), смеси тетрапропиламмония перрутат (TPAP)/NMO, смеси NCS/диметилсульфид, смеси NCS/додецилсульфид и их комбинации.

25. Способ по п.21, где окисление проводят в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтанолamina, N-метилпирролидина, N-этилпиперидина, пиридина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP), пемпидина, 2,6-лутидина и их комбинации.

26. Способ по п.21, где соединение B и окисляющее средство присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:3.

27. Способ по п.26, где молярное соотношение соединения B и окисляющего средства составляет 1:1,5.

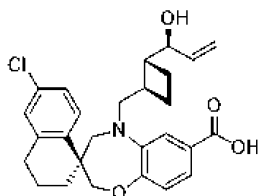
28. Способ по п.25, где соединение B и основание присутствуют в молярном соотношении от 1:3 до 1:10.

29. Способ по п.28, где молярное соотношение соединения B и основания составляет 1:5.

30. Способ по п.21, где окисление осуществляют в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из диметилсульфоксида (DMSO), дихлорметана (DCM), диметилформамида (DMF), THF, 2-МеTHF, ацетонитрила, MTBE, 1,2-DME, толуола, DCE, CPME и их комбинации.

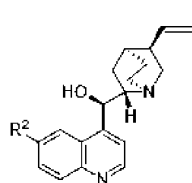
31. Способ по п.21, где окисление осуществляют при температуре от -80 до -20°C.

32. Способ синтеза соединения F

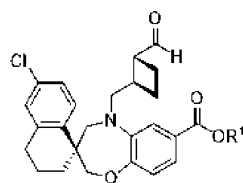


(F), включающий

смешивание соединения C, соединения D, $\text{CH}_2=\text{CHX}^1$ и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием соединения E



(C) и



(D),

где R¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

R² представляет собой H или C₁₋₃алкокси;

X¹ представляет собой MgCl, MgBr, MgI, Li, CuLi, ZnX², InI, In(X²)₂;

каждый X² независимо представляет собой Cl, Br или I; и

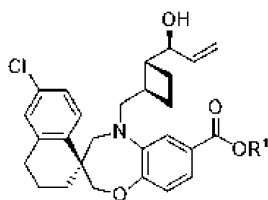
каждый X³ независимо представляет собой Cl, Br, I, трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (асас),

причем

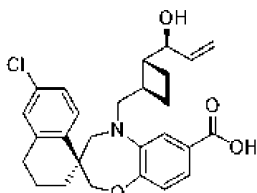
соединение D и $\text{CH}_2=\text{CHX}^1$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,5;

соединение D и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,0;

соединение D и соединение C присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2; и



смешивание раствора соединения E (E), в органическом растворителе и гидроксильного основания в воде, причем соединение E и гидроксильное основание присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:100 при температуре от 20°C до 60°F



с образованием соединения F (F).

33. Способ по п.32, где гидроксильное основание выбрано из группы, состоящей из NaOH, KOH, LiOH, триметилсиланолята калия (TMSOK) и их комбинации.

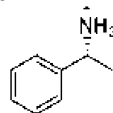
34. Способ по п.32, где молярное соотношение соединения E и гидроксильного основания составляет 1:3.

35. Способ по п.32, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола, THF, диэтилового эфира, ацетона, ацетонитрила, 2-МеТНФ, втор-бутанола и их комбинации.

36. Способ по п.32, где дополнительно получают соль соединения F путем смешивания соединения F в форме его свободной кислоты с основанием на основе амина или основанием на основе щелочного металла в неполярном органическом растворителе.

37. Способ по п.36, где соль соединения F содержит катион аммония или катион щелочного металла.

38. Способ по п.36, где катион аммония выбран из группы, состоящей из бензиламмония, метилбензиламмония, триметиламмония, триэтиламмония, морфолина, пиридиния, пиперидиния, пиколиния, дидециламмония, протонированного N, N'-добензилэтилендиамина, 2-гидроксиэтиламмония, бис-(2-гидроксиэтил)аммония, три-(2-гидроксиэтил)аммония, протонированного прокаина, дибензилпиперидиния, дегидроабиетиламмония, N, N'-бисдегидроабиетиламмония, протонированного глюкамина, протонированного N-метилглюкамина, протонированного коллидина, протонированного хинина, протонированного хинолина, протонированного лизина, протонированного аргинина, протонированного 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO), N, N-диизопропилэтиламмония и их комбинации.



39. Способ по п.38, где катион аммония представляет собой

40. Способ по п.37, где катион щелочного металла выбран из группы, состоящей из лития, натрия, калия и их комбинации.

41. Способ по п.36, где соединение F в форме свободной кислоты и основание на основе амина или основание на основе щелочного металла присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2.

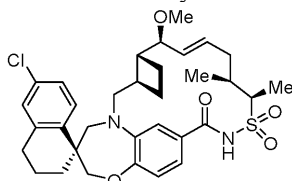
42. Способ по п.41, где молярное соотношение соединения F в форме свободной кислоты и основания на основе амина или основания на основе щелочного металла составляет 1:1,2.

43. Способ по п.36, где неполярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, толуола, изопропилацетата, МТВЕ и их комбинации.

44. Способ по п.36, где смешивание осуществляют при температуре от 50 до 60°C.

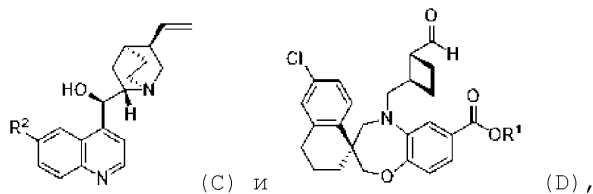
45. Способ по п.36, где смешивание осуществляют в инертной атмосфере.

46. Способ получения соединения A1



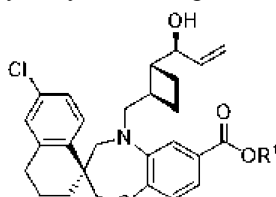
(A1), в ключающий

смешивание соединения C, соединения D, $\text{C}=\text{C}^{\text{X}^1}$ и $\text{Zn}(\text{X}^2)_2$ в органическом растворителе с образованием соединения E

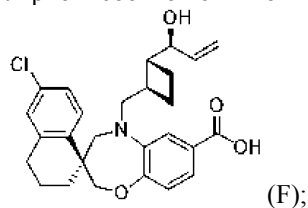


где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;
 R^2 представляет собой H или C_{1-3} алкокси;
 X^1 представляет собой MgCl, MgBr, MgI, Li, CuLi, ZnX², InI, In(X²)₂;
каждый X² независимо представляет собой Cl, Br или I; и
каждый X³ независимо представляет собой Cl, Br, I, трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (асас),
причем

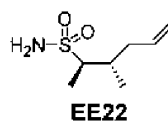
соединение D и X^1 присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,5;
соединение D и Zn(X³)₂ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,0;
где соединение D и соединение C присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2; и



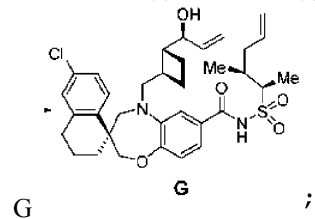
смешивание раствора соединения E (E) в органическом растворителе и гидроксильного основания в воде, причем соединение E и гидроксильное основание присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:100 при температуре от 20°C до 60°F с образованием соединения F



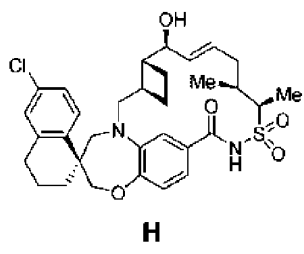
взаимодействие соединения F с сульфонамидом EE22



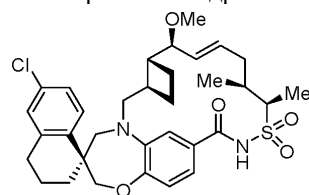
с образованием соединения



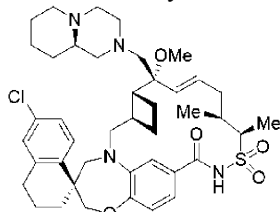
циклизацию соединения G с образованием гидроксисоединения H



метилирование гидроксисоединения H с получением соединения A1

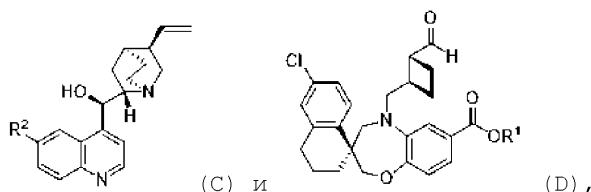


47. Способ получения соединения A2



(A2), включающий

смешивание соединения C, соединения D, $\text{CH}_2=\text{X}^1$ и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ в органическом растворителе с образованием соединения E

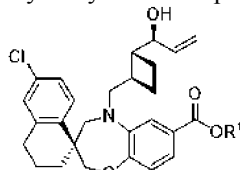
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^2 представляет собой H или C_{1-3} алкокси; X^1 представляет собой MgCl, MgBr, MgI, Li, CuLi, ZnX^2 , InI, $\text{In}(\text{X}^2)_2$;каждый X^2 независимо представляет собой Cl, Br или I; и

каждый X^3 независимо представляет собой Cl, Br, I, трифлат (OTf), тозилат (OTs), ацетат (OAc) или 2,4-ацетилацетонат (асас),

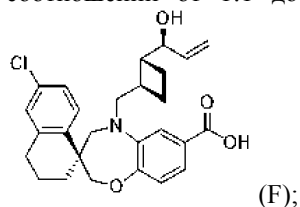
причем

соединение D и $\text{CH}_2=\text{X}^1$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,5;соединение D и $\text{Zn}(\text{X}^3)_2$ присутствуют в молярном соотношении от 1:2,5 до 1:4,0; и

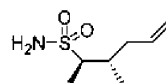
где соединение D и соединение C присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2; и



смешивание раствора соединения E (E) в органическом растворителе и гидроксильного основания в воде, причем соединение E и гидроксильное основание присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:100 при температуре от 20°C до 60°F с образованием соединения F

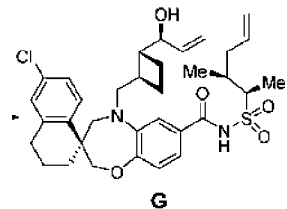


взаимодействие соединения F с сульфонамидом EE22



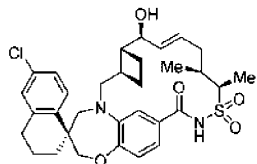
EE22

с образованием соединения G



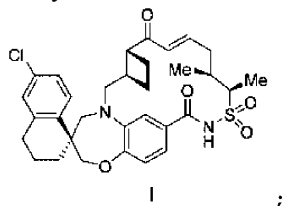
G

циклизацию соединения G с образованием гидроксисоединения H

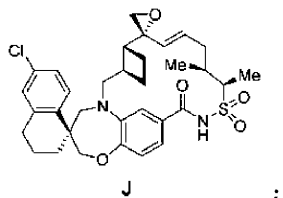


H

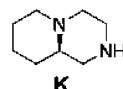
окисление гидроксисоединения Н с получением циклического енона I



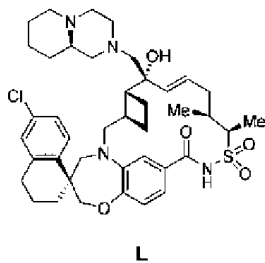
преобразование циклического енона I в эпексид J



взаимодействие эпексида J с бициклическим соединением K



с получением гидроксисое-



динения L

метилирование соединения L с получением соединения A2

