

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048131

(13) B1

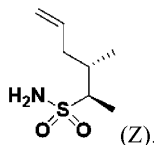
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07C 311/11</i> (2006.01) |
| 2024.10.28 | | <i>C07D 513/08</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 513/10</i> (2006.01) |
| 202293203 | | <i>C07C 29/36</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>C07C 67/08</i> (2006.01) |
| 2021.04.28 | | <i>C07D 213/71</i> (2006.01) |
| | | <i>C07D 303/04</i> (2006.01) |

(54) СИНТЕЗ СУЛЬФОАМИДНЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

- | | |
|---|--|
| (31) 63/020,951 | (56) US-B2-9562061 |
| (32) 2020.05.06 | Byström Styrbjörn ET AL: "CHIRAL SYNTHESIS OF (2S,3S,7S)-3,7-DIMETHYLPENTADECAN-2-YL ACETATE AND PROPIONATE, POTENTIAL SEX PHEROMONE COMPONENTS OF THE PINE SAW-FLY NEODIPRION SERTIFER (GEOFF.)", Tetrahedron, vol.37, 1981, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 2249-22, XP055821661, Retrieved from the Internet: URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402001979803?via%3Dihub [retrieved on 2021-07-06] preparation of pentenol 11 according to reference 14; page 1677 - page 1678 |
| (33) US | TAKLE ANDREW ET AL: "A synthesis of lacrimin a", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 30, no. 13, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 1675-1678, XP055821554, Amsterdam, NL ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)99551-0 page 1677; compound 11 see reference 14; page 1678 |
| (43) 2022.12.27 | |
| (86) PCT/US2021/029523 | |
| (87) WO 2021/225833 2021.11.11 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US) | |
| (72) Изобретатель:
Ланжилль Нил Фред, Тедроу
Джейсон С., Труонг Джонатан Винх-
Пху, Милберн Роберт Рональд, Арена
Алессандро (US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

(57) В настоящем изобретении представлен способ синтеза соединения Z



B1

048131

048131 B1

Предпосылки изобретения

Перекрестная ссылка на родственные заявки

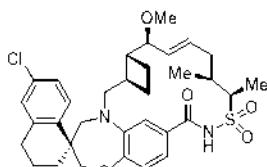
Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/020951, поданной 6 мая 2020 г., которая настоящим включена посредством ссылки в полном объеме и для всех целей, как если бы она была полностью изложена в настоящем документе.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам синтеза промежуточных соединений, применимых для получения (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2Н,15'Н-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]-тетраен]-15'-она-13',13'-диоксида (соединение А1; AMG 176), его соли или сольвата и для получения (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2Н,15'Н-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-она-13',13'-диоксида (соединение А2; AMG 397), его соли или сольвата. Такие соединения являются ингибиторами белка 1 миелоидно-клеточного лейкоза (Mcl-1).

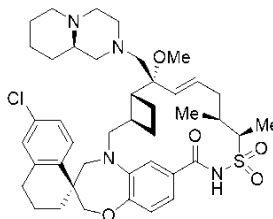
Описание известного уровня техники

Соединение (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2Н,15'Н-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]-тетраен]-15'-она-13',13'-диоксид (соединение А1) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидно-клеточного лейкоза (Mcl-1)



(A1).

Соединение (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2Н,15'Н-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-она-13',13'-диоксид (соединение А2) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидно-клеточного лейкоза (Mcl-1)



(A2).

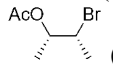
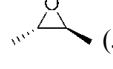
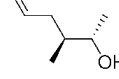
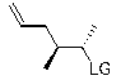
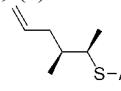
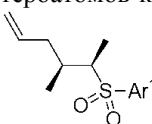
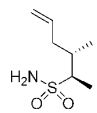
Одной общей характеристикой рака человека является сверхэкспрессия Mcl-1. Сверхэкспрессия Mcl-1 предотвращает прохождение раковыми клетками запрограммированной гибели клеток (апоптоза), что обеспечивает выживание клеток, несмотря на обширные генетические повреждения.

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

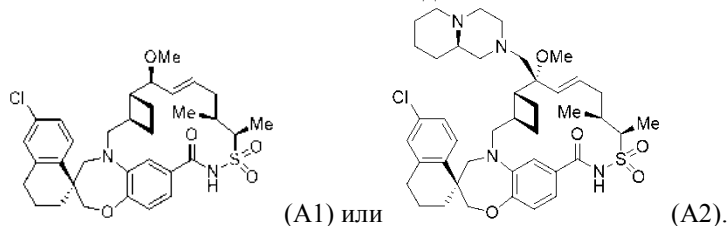
В патенте США № 9562061, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто соединение А1 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные синтетические способы, которые приводят к большому выходу и чистоте соединения А1, особенно для коммерческого получения соединения А1.

В патенте США № 10300075, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто соединение А2 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные синтетические способы, которые приводят к большому выходу и чистоте соединения А2, особенно для коммерческого получения соединения А2.

Сущность изобретения

В настоящем документе предусмотрены способы синтеза соединения Z или его соли, включающие (а) смешивание (2S,3S)-бутан-2,3-диола, источника бромидов и уксусной кислоты с образованием соединения I,  (I); (б) смешивание соединения I и ненуклеофильного основания с образованием соединения J,  (J); (в) смешивание соединения J и аллилового нуклеофила с образованием соединения K,  (K); (г) смешивание соединения K, реагента для введения уходящей группы и аминного основания с образованием соединения L,  (L), где LG представляет собой уходящую группу; (д) смешивание соединения L, ненуклеофильного основания и Ar^1-SH с образованием соединения M,  (M), где Ar^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S; (е) окисление соединения M с образованием соединения N,  (N); и (г) смешивание соединения N, основания и гидросиламин-О-сульфоновой кислоты с образованием соединения Z,  (Z).

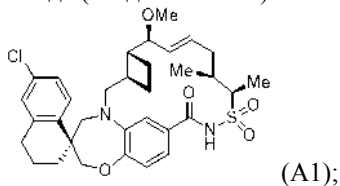
Также в настоящем документе представлены способы, включающие применение соединения Z для синтеза соединения A1 или его соли или сольвата или соединения A2 или его соли или сольвата

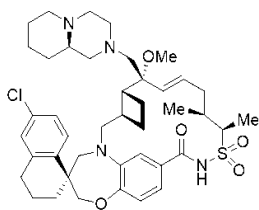


Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны специалистам в данной области при ознакомлении со следующим подробным описанием. Последующее описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего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

Подробное описание

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





(A2).

В патенте США №9562061, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто соединение A1 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. В патенте США №9562061 также раскрыт способ синтеза сульфонамидных промежуточных соединений ингибитора Mcl-1, применяемых в синтезе соединения A1.

В патенте США №10300075, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто соединение A2 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. В патенте США №10300075 также раскрыт способ синтеза сульфонамидных промежуточных соединений ингибитора Mcl-1, применяемых в синтезе соединения A2.

В частности, в патенте '061 описан способ синтеза сульфонамидного промежуточного соединения,

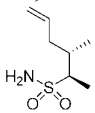
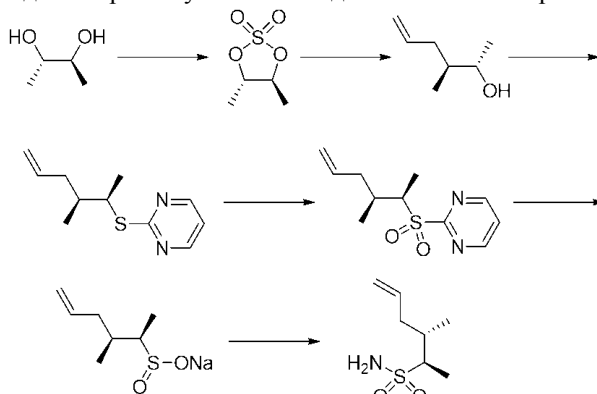
соединения Z:  (Z), показанного на схеме 1.

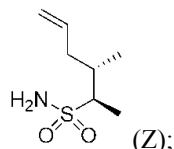
Схема 1

Синтез сульфонамидного промежуточного соединения ингибитора Mcl-1 из патента '061



В патенте '061 описано выделение каждого из промежуточных соединений перед применением на следующей стадии синтеза. Кроме того, в патенте '061 раскрыто, что в результате стадии превращения (4S,5S)-4,5-диметил-1,3,2-диоксатиолана 2,2-диоксида в (2S,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ол получают результаты синтеза с различными уровнями химической и хиральной чистотой, что может приводить к трудоемким стадиям обработки, таким как хроматография, что приводит к значительно более низким значениям выхода. Преимущественно, применение другой стратегии синтеза из исходного бутандиола, описанного в настоящем документе, приводит к большему выходу, лучшей эффективности и дает продукты с высокой чистотой посредством выделения кристаллического промежуточного соединения (например, соединение N, Ar¹=пиридил или пиримидинил) и кристаллического целевого соединения (Z). С помощью способов, описанных в настоящем документе, избегают образования димерных серосодержащих примесей, которые сложно удалять, получают улучшенную хиральную и химическую чистоту, улучшенную безопасность и получают гибкость для получения как в малом масштабе (например, <1 г), так и в большом масштабе (например, несколько кг).


В настоящем документе предусмотрены способы синтеза соединения Z или его соли




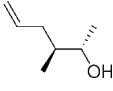
(Z);


Включающие

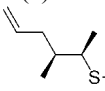
(a) смешивание (2S,3S)-бутан-2,3-диола, источника бромидов и уксусной кислоты с образованием

соединения I  (I);

(b) смешивание соединения I и ненуклеофильного основания с образованием соединения J,  (J);

(с) смешивание соединения J и аллилового нуклеофила с образованием соединения K,  (K);

(d) смешивание соединения K, реагента для введения уходящей группы и аминного основания с образованием соединения L,  (L), где LG представляет собой уходящую группу;

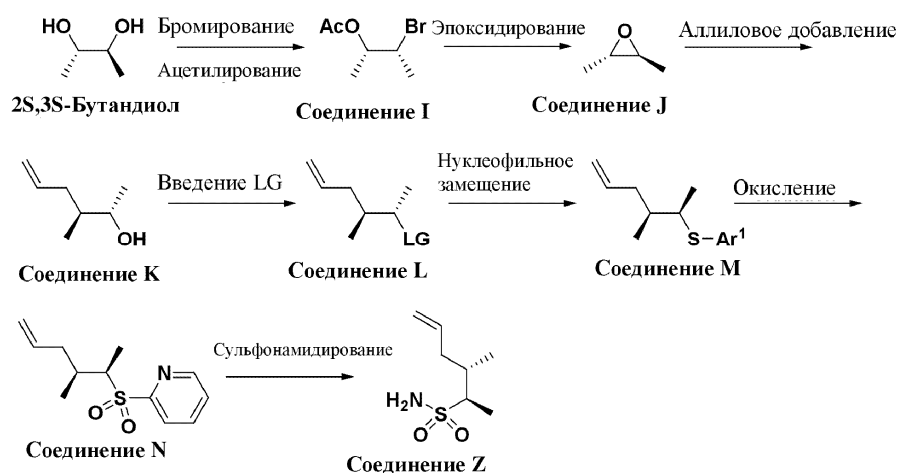
(e) смешивание соединения L, ненуклеофильного основания и Ar^1-SH с образованием соединения M,  (M), где Ar^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S;

(f) окисление соединения M с образованием соединения N,  (N);

(g) смешивание соединения N, основания и гидросиламин-О-сульфоновой кислоты с образованием соединения Z.

Общая схема реакций для способов, описанных в настоящем документе, представлена на схеме 2 ниже.

Схема 2
Общий способ синтеза сульфонамидных промежуточных соединений ингибитора Mcl-1



Бромирование и ацетилирование 2S,3S-бутандиола с образованием соединения I (стадия (a)).

Способы по настоящему изобретению включают бромирование и ацетилирование 2S,3S-бутандиола с получением соединения I, что предусматривает смешивание 2S,3S-бутандиола, источника бромидов и уксусной кислоты.

Термин "источник бромидов" при использовании в настоящем документе относится к источнику бромидов, используемому для замены гидроксильной группы в бутандиоле. В некоторых вариантах осуществления источник бромидов в настоящем документе предусматривает HBr , PBr_3 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления источник бромидов в настоящем документе предусматривает HBr .

В некоторых вариантах осуществления источник бромидов представлен в растворе уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления источник бромидов может присутствовать в уксусной кислоте в количестве от 20 до 50% вес./вес. Например, источник бромидов может присутствовать в уксусной кислоте в количестве от 25 до 40% вес./вес., от 25 до 35% вес./вес. или от 30 до 35% вес./вес., как, например, 20, 25, 30, 32, 33, 34, 35, 40, 45 или 50% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления HBr может присутствовать в уксусной кислоте. В некоторых вариантах осуществления HBr может присутствовать в виде раствора в уксусной кислоте с концентрацией 33% вес./вес.

2S,3S-Бутандиол и источник бромидов могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:6, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1, 1:0,5, 1:1,2, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:2,25, 1:2,5, 1:3, 1:4 и/или до 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2,75, 1:2,5, 1:2,25, 1:2, или 1:1,5, например 1:1 до 1:3,5, 1:2 до 1:4, 1:2 до 1:5, или 1:1,5 до 1:3,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения I и ненуклеофильного основания составляет 1:3,5.

Бромирование бутандиола можно выполнять при температуре от -20 до $10^\circ C$, например, по меньшей мере -20 , -15 , -10 , -5 , 0 , 5 или 10 и/или до 10 , 5 , 0 или -10 , например, от -15 до $10^\circ C$, от -10 до $10^\circ C$, от -5 до $10^\circ C$ или от 0 до $10^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления бромирование выполняют при температуре $10^\circ C$.

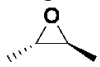
В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (а) можно выполнять в течение периода, составляющего от 1 до 24 ч. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (а) можно выполнять в течение периода, составляющего от 15 до 20 ч, или от 10 до 24 ч, или от 12 до 24 ч, или от 14 до 21 ч. Например, смешивание на стадии (а) можно выполнять в течение 1, 5, 10, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 24 ч.

Бромирование/ацелирование бутандиола дает соединение I, которое может быть обработано непосредственно на следующей стадии без необходимости в значительной очистке. При использовании в настоящем документе термин "значительная очистка" относится к любым способам очистки, отличным от промывания растворителем и/или дистилляции, как, например, хроматографии (например, колоночная хроматография), кристаллизации, фильтрации или их комбинации. В вариантах осуществления нейтрализации любой оставшейся кислоты (например, уксусная кислота и/или HBr) при образовании соединения I можно достигать смешиванием с основанием, таким как карбонат калия в воде, и соединение I можно экстрагировать органическим растворителем, таким как трет-бутилметилловый простой эфир (MTBE). В вариантах осуществления экстрагированное соединение I можно применять на стадии (b), обсуждаемом ниже, или применять после удаления растворителя, применяемого для экстракции (например, "чистое").

В некоторых вариантах осуществления, где соединение I обрабатывают непосредственно на следующей стадии, соединение I можно обеспечивать в растворе, содержащем органический растворитель. Органические растворители в общем известны в уровне техники. Неограничивающие примеры рассматриваемых органических растворителей включают ацетонитрил, толуол, бензол, ксилол, хлорбензол, фторбензол, нафталин, бензотрифторид, тетрагидрофуран (THF), тетрагидропиран, диметилформамид (DMF), тетрагидрофуруриловый спирт, диэтиловый эфир, дибутиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый простой эфир (MTBE), 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF), диметилсульфоксид (DMSO), 1,2-диметоксиэтан (1,2-DME), 1,2-дихлорэтан (1,2-DCE), 1,4-диоксан, циклопентилметилловый простой эфир (CPME), хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан (DCM), метанол, этанол, пропанол и 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает MTBE. Органический растворитель может присутствовать в количестве от 0,1 л/кг 2S,3S-бутандиола до 10 л/кг 2S,3S-бутандиола, например по меньшей мере 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5, 7,5 или 10 л/кг 2S,3S-бутандиола и/или до 10, 7,5, 5, 3,5, 1,5 или 0,5 л/кг 2S,3S-бутандиола, как, например, от 1 до 4 л/кг 2S,3S-бутандиола, от 1,5 до 10 л/кг 2S,3S-бутандиола или от 5 до 10 л/кг 2S,3S-бутандиола.

Эпоксидирование соединения I с образованием соединения J (стадия (b)).

Способы по настоящему изобретению могут включать эпоксидирование соединения I с получением соединения J. Способы в настоящем документе могут включать синтез соединения J путем смешивания соединения I и нуклеофильного основания с образованием соединения J. Как представлено в настоя-

щем документе, соединение J имеет структуру  (J).

Ненуклеофильное основание при использовании в настоящем документе может быть любым подходящим ненуклеофильным основанием, известным специалисту в данной области. Рассматриваемые ненуклеофильные основания предусматривают, например, гексаметилдисилазид ("HMDS") лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-амилат лития, трет-амилат натрия, трет-амилат калия, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), LiTMP, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание предусматривает трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание представляет собой трет-бутоксид калия. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание представляет собой трет-бутоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание представляет собой трет-амилат натрия. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание представляет собой трет-амилат калия.

Соединение I и ненуклеофильное основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:5, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1, 1:0,5, 1:1,2, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:2,25, 1:2,5, 1:3, 1:4 и/или до 1:5, 1:4, 1:3, 1:2,75, 1:2,5, 1:2,25, 1:2, или 1:1,5, например 1:1 до 1:2,5, 1:1 до 1:3, 1:1 до 1:4, 1:1,25 до 1:3, или 1:1,1 до 1:2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения I и ненуклеофильного основания составляет 1:2,5.

В некоторых вариантах осуществления на стадии (b) дополнительно предусматривают моноэтиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления на стадии (b) предусматривают моноэтиленгликоль и трет-бутоксид калия. В некоторых вариантах осуществления на стадии (b) предусматривают моноэтиленгликоль и трет-бутоксид натрия.

Моноэтиленгликоль может присутствовать в количестве, составляющем от 2 л/кг соединения I до 5 л/кг соединения I, например по меньшей мере 2, 2,5, 3, 5 л/кг соединения I и/или до 5, 3,5 или 3 л/кг соединения I, например от 2 до 4 л/кг соединения I, от 2,5 до 5 л/кг соединения I или от 3 до 4 л/кг соеди-

нения I.

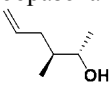
В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (b) можно выполнять в органическом растворителе. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает трет-бутилметиловый простой эфир, 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметиловый простой эфир, диметоксиэтан или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает трет-бутилметиловый простой эфир.


В некоторых вариантах осуществления моноэтиленгликоль и нуклеофильное основание смешивают вместе перед смешиванием с соединением I. Это смешивание моноэтиленгликоля и нуклеофильного основания можно выполнять так, что нуклеофильное основание добавляют в моноэтиленгликоль таким образом, чтобы поддерживать температуру полученной смеси от 20 до 40°C. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильное основание добавляют в моноэтиленгликоль в течение периода, составляющего от 3 до 7 ч, или в течение периода, составляющего от 4 до 6 ч. Затем все нуклеофильное основание добавляют в моноэтиленгликоль, смесь можно подвергать температуре от 70 до 120°C при пониженном давлении (например, давление 400 мм рт. ст.) с удалением побочного продукта протонированного нуклеофильного основания (например, если нуклеофильное основание представляет собой трет-бутоксид, полученный трет-бутанол) и оставляя депротонированный моноэтиленгликоль. Соединение I можно затем добавлять в депротонированный моноэтиленгликоль при температуре от 20 до 40°C (например, 30°C) и смешивать в течение периода, составляющего от 15 до 120 мин (например, от 15 до 60 мин или в течение 30 мин). В некоторых вариантах осуществления полученный эпоксид, соединение J, можно дистиллировать из реакционной смеси в изолят.

Эпоксидирование соединения I обеспечивает соединение J, которое можно обрабатывать непосредственно на следующей стадии без необходимости в разделении.

Аллиловое добавление в соединение J с образованием соединения K (стадия (C)).

Способы по настоящему изобретению включают аллиловое добавление к соединению J с получением соединения K. Способы по настоящему документу могут включать синтез соединения K путем смешивания соединения J и аллилового нуклеофила с образованием соединения K. Как представлено в на-

стоящем документе, соединение K имеет структуру  (K).

Аллиловый нуклеофил имел структуру X¹, где X¹ представляет собой MgCl, MgBr, MgI, Li, CuLi, ZnX³, In(I) или In(X²)₂; каждый X² независимо представляет собой Cl, Br или I, и X³ представляет собой Cl, Br, I, OTf, OTs, OAc или ACAS. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой MgCl, MgBr или MgI. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой MgCl. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой MgBr или MgI.

В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой Li. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой CuLi.

В вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnX³, где X³ представляет собой Cl, Br, I, OTf, OTs, OAc или ACAS. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnCl или ZnBr. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnCl. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnBr. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnOTf или ZnOTs. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnOAc или Zn(ACAS). В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой In(I), или InCl, или InBr, или InI.

Соединение J и аллиловый нуклеофил могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,05 до 1:3, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1, 1:0,5, 1:1,2, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:2,25, 1:2,5, и/или до 1:3, 1:2,75, 1:2,5, 1:2,25, 1:2, или 1:1,5, например 1:1 до 1:2,5, 1:1 до 1:2, 1:1 до 1:3, 1:1,25 до 1:2, или 1:1,1 до 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения J и аллилового нуклеофила составляет 1:1,2.

В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (c), аллиловое добавление, можно выполнять в органическом растворителе. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметиловый простой эфир (MTBE), циклопентилметиловый простой эфир, диметоксиэтан или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает трет-бутилметиловый простой эфир. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает THF. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает THF и MTBE.

В некоторых вариантах осуществления соединение J может быть добавлено к аллиловому нуклеофилу по каплям. В некоторых вариантах осуществления соединение J добавляют к аллиловому нуклеофилу по каплям в течение периода, составляющего от 1 до приблизительно 5 ч, например в течение 1, 2, 3, 4 или 5 ч. В некоторых вариантах осуществления соединение J добавляют к аллиловому нуклеофилу по каплям в течение 3 ч.

В некоторых вариантах осуществления после объединения соединения J и аллилового нуклеофила их смешивают в течение периода, составляющего от 1 до 6 ч, например 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5 или 6 ч. В

некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (с) выполняют в течение 3 ч.

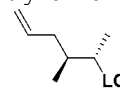
Смешивание на стадии (с) можно выполнять при температуре от -20 до 10°C, например по меньшей мере -20, -15, -10, -5, 0, 5 или 10 и/или до 10, 7, 5, 0 или -10, например от -15 до 10°C, от -10 до 10°C, от -5 до 10°C, от 0 до 10°C или от 7 до 10°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание выполняют при температуре от 7 до 10°C.

В некоторых вариантах осуществления реакцию соединения J и аллилового нуклеофила можно гасить путем добавления раствора лимонной кислоты в воде.

С помощью аллилового добавления получают соединение K, которое может быть обработано непосредственно на следующей стадии без необходимости в значительной очистке.

Добавление уходящей группы к соединению K с образованием соединения L (стадия (d)).

Способы по настоящему изобретению включают добавление уходящей группы (LG) к соединению K с получением соединения L. Способы по настоящему документу могут включать синтез соединения L путем смешивания соединения K, реагента для введения уходящей группы и аминного основания с получением соединения L. Как представлено в настоящем документе, соединение L имеет структуру



LG (L), где LG представляет собой уходящую группу.

Соединение K приводят в реакцию с реагентом для введения уходящей группы и аминным основанием, которое превращает гидроксильную группу соединения K в уходящую группу с получением соединения L. Уходящая группа при использовании в настоящем документе относится к любому подходящим атому или функциональной группе, которую можно заменять нуклеофилом при нуклеофильном замещении. Реагенты для введения уходящей группы, которые могут превращать гидроксильную группу в уходящую группу, чтобы сделать нуклеофильное замещение подходящим, хорошо известны в уровне техники. Неограничивающие примеры подходящих уходящих групп включают галогениды, такие как F, Cl, Br или I, или сульфонилы.

В некоторых вариантах осуществления LG представляют собой сульфонильную уходящую группу. При использовании в настоящем документе термин "сульфонильная уходящая группа" относится к уходящей группе, в которой атом кислорода из гидроксильной группы связывается с сульфонильной группой -

$\text{R-O-S(=O)}_2\text{LG}'$, где R-O получается из гидроксильной группы, которая превращается в уходящую группу, и LG' получается из остатка сульфонильной уходящей группы. В некоторых вариантах осуществления сульфонильная уходящая группа выбрана из группы, состоящей из мезила, тозила, нозила и трифила. В некоторых вариантах осуществления сульфонильная уходящая группа предусматривает мезил.

В целом, реагент для введения уходящей группы может быть любым подходящим реагентом для введения уходящей группой, известным специалисту в данной области, который применяют для превращения гидроксильной группы в уходящую группу. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группой может предусматривать мезилхлорид.

Соединение K и реагент для введения уходящей группы могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,2 до 1:2, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1,2, 1:1,5, 1:1,6 и/или до 1:2, 1:1,75, 1:1,5, например от 1:1,2 до 1:1,9, от 1:1,2 до 1:7 или от 1:1,2 до 1:1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения K и реагента для введения уходящей группы составляет 1:1,4.

Смешивание на стадии (d) может предусматривать аминоное основание (например, моно-, ди- или триалкиламины, замещенные или незамещенные пиперидины, замещенные или незамещенные пиридины). В некоторых вариантах осуществления аминоное основание предусматривает пиридин, триметиламин, триэтиламин, анилин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 2,6-лютидин или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления аминоное основание представляет собой триэтиламин.

Соединение K и аминоное основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,8 до 1:3,3, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1,8, 1:2, 1:2,5 и/или до 1:3,3, 1:3, 1:2,5, например от 1:1,8 до 1:3, от 1:2 до 1:3 или от 1:2 до 1:2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения K и реагента для введения уходящей группы составляет 1:2,3.

В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (d), добавление уходящей группы, можно выполнять в органическом растворителе, предусматривающем дихлорметан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметилэфир или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает трет-бутилметилэфир простой эфир. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает THF. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель не предусматривает дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы можно добавлять

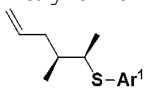
медленно в раствор соединения К и аминного основания. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор соединения К и аминного основания в течение периода, составляющего от 2 до 3 ч, например в течение 2, 2,5 или 3 ч. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор соединения К и аминного основания в течение периода, составляющего от 2 до 3 ч, и затем перемешивают в течение периода, составляющего от 10 мин до часа. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор соединения К и аминного основания в течение 2,5 ч. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор соединения К и аминного основания в течение 2,5 ч и затем перемешивают в течение 30 мин.

Смешивание на стадии (d) можно выполнять при температуре от -10 до 10°C, например по меньшей мере -10, -5, 0 или 5 и/или до 10, 7, 5, 0 или -10, например от -10 до 5°C, от -10 до 0°C, от -5 до 10°C, от 0 до 10°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание выполняют при температуре 5°C.

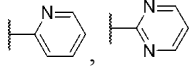
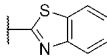

В результате добавления уходящей группы получают соединение L, которое может быть обработано на следующей стадии без необходимости в значительной очистке.

Нуклеофильное замещение соединения L с получением соединения М (стадия (e)).

Способы по настоящему изобретению включают нуклеофильное замещение соединения L с получением соединения М. Способы по настоящему документу включают синтез соединения М путем смешивания соединения L, ненуклеофильного основания и Ag^1-SH с получением соединения М. Как пред-

ставлено в настоящем документе, соединение М имеет структуру  (M), где Ag^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S.

При использовании в настоящем документе термин "гетероарил" относится к циклическому ароматическому кольцу, имеющему всего пять-двенадцать атомов кольца (например, моноциклическое ароматическое кольцо в целом с 5-6 атомами кольца) и содержащему один-три гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, в ароматическом кольце. Если не указано иное, то гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более и, в частности, одним-четырьмя, заместителями, выбранными, например, из галогена, алкила, алкенила, OCF_3 , NO_2 , CN, NC, OH, алкокси, amino, CO_2H , CO_2 алкила, арила и гетероарила. В некоторых случаях гетероарильная группа замещена одной или более алкильными группами и алкоксигруппами. Гетероарильные группы можно выделять (например, пиридил), или они могут быть слиты с другой гетероарильной группой (например, пуринил), циклоалкильной группой (например, тетрагидрохинолинил), гетероциклоалкильной группой (например, дигидронафтиридинил) и/или арильной группой (например, бензотиазолил и хинолил). Примеры гетероарильных групп включают без ограничения тиенил, фурил, пиридил, пирролил, оксазолил, хинолил, тиофенил, изохинолил, индолил, триазинил, триазолил, изотиазолил, изоксазолил, имидазолил, бензотиазолил, пирозинил, пиримидинил, тиазолил и тиadiaзолил. В случае, когда гетероарильная группа слита с другой гетероарильной группой, тогда каждое кольцо может содержать в целом пять или шесть атомов кольца и один-три гетероатома в своем ароматическом кольце.

В определенном варианте осуществления Ag^1 выбран из группы, состоящей из  и . В некоторых вариантах осуществления Ag^1 представляет собой .

Соединение L и Ag^1-SH могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,05 до 1:2,5, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1,05, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,6 и/или до 1:2,5, 1:2, 1:1,75, 1:1,5, например от 1:1,05 до 1:2,25, от 1:1,1 до 1:2 или от 1:1,05 до 1:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения L и Ag^1-SH составляет 1:1,08.

Ненуклеофильное основание при использовании в настоящем документе может быть любым подходящим ненуклеофильным основанием, известным специалисту в данной области. Подходящие ненуклеофильные основания могут предусматривать, например, гексаметилдисилазид ("HMDS") лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-амилат лития, трет-амилат натрия, трет-амилат калия, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), LiTMP, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ен и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание предусматривает гексаметилдисилазид ("HMDS") лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-амилат лития, трет-амилат натрия, трет-амилат калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание предусматривает трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия или трет-амилат натрия.

Соединение L и ненуклеофильное основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,1 до 1:4, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1,1,

1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:2,5 и/или до 1:4, 1:3,5, 1:3, 1:2,5, например от 1:1,1 до 1:3, от 1:1,1 до 1:2 или от 1:1,1 до 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения L и ненуклеофильного основания составляет 1:1,2.

В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (е) можно выполнять в органическом растворителе, предусматривающем тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметиловый эфир, толуол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает THF.

Органический растворитель может присутствовать в количестве, составляющем от 10 л/кг соединения L до 25 л/кг соединения L, например по меньшей мере 10, 15, 20 л/кг соединения L и/или до 25, 20 или 15 л/кг соединения L, например от 10 до 20 л/кг соединения L, от 10 до 15 л/кг соединения L или от 15 л/кг до 22 л/кг соединения L.

В некоторых вариантах осуществления соединение L можно добавлять медленно в смесь, содержащую Ag^1-SH и ненуклеофильное основание. В некоторых вариантах осуществления соединения L добавляю по каплям в смесь, содержащую Ag^1-SH и ненуклеофильное основание, в течение периода, составляющего от 3 до 6 ч, как, например, в течение 3, 3,5, 4, 5, 5,5 или 6 ч. В некоторых вариантах осуществления соединения L добавляют по каплям в смесь, содержащую Ag^1-SH и ненуклеофильное основание, в течение 5 ч.

В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (е) выполняют в течение периода, составляющего от 3 до 5 ч, как, например, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 ч. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (е) выполняют в течение 4 ч.

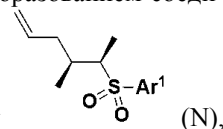
Смешивание на стадии (е) можно выполнять при температуре от 60 до 80°C, например по меньшей мере 60 или 65°C и/или до 80, 75, 70 или 68, как, например, от 60 до 75°C, от 65 до 75°C или от 65 до 80°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание выполняют при температуре 68°C.

Материал, полученный в результате образования соединения M на стадии (е) можно обрабатывать непосредственно на следующей стадии без необходимости в значительной очистке. В некоторых вариантах осуществления соединения M промывали три-пять раз с помощью водного гидроксида натрия перед окислением на стадии (f). Преимущественно, с помощью промывания соединения M три-пять раз (например, пять раз) удаляют остаточный Ag^1-SH , в результате чего получают улучшенные профиль чистоты и выход, а также избегают дополнительной очистки (например, хроматографической очистки).

Окисление соединения M с получением соединения N (стадия (f)).

Способы по настоящему изобретению включают окисление соединения M с получением соединения N. Окисление включает смешивание соединения M и окисляющего средства с образованием соеди-

нения N. Как представлено в настоящем документе, соединение N имеет структуру



где Ar^1 является таким, как определено выше.

Подходящие окисляющие средства в целом известны из уровня техники. Неограничивающие примеры окисляющих средств включают перкислоты, такие как м-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и т.п.; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и т.п.; хлораты, такие как хлорат натрия и т.п.; хлориты, такие как хлорит натрия и т.п.; гипохлориты, такие как хлорная известь и т.п., периодаты, такие как периодат натрия и т.п.; реагенты, содержащие высоковалентный йод, такие как йодозилбензол, йодбензолдиацетат и т.п.; реагент, содержащий марганец, такой как диоксид марганца, перманганат калия и т.п.; соединения свинца, такие как тетраацетат свинца и т.п.; реагент, содержащий хром, такой как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC), реактивы Джонса и т.п.; галогенсодержащие соединения, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и т.п.; кислород; озон; комплекс триоксида серы и пиридина; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ). В некоторых вариантах осуществления окисляющее средство представляет собой пероксид водорода.

Соединение M и окисляющее средство могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,3 до 1:5, например по меньшей мере 1:1,3, 1:1,5, 1:2 или 1:3 и/или до 1:3, 1:2, 1:1,8 или 1:1,5, например от 1:1,3 до 1:4, от 1:1,3 до 1:3, от 1:1,3 до 1:2 или от 1:1,3 до 1:1,8. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения M и окисляющего средства составляет 1:1,5.

Окисление соединения M может дополнительно включать смешивание соединения M и окисляющего реагента с катализатором окисления. Неограничивающие примеры катализаторов окисления включают 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданил (TEMPO), перрутенат тетрапропиламмония (TPAP), 9-азабицикло[3.3.1]нонан-N-оксил (ABNO), металлические катализаторы (например, на основе меди, железа и т.д.), 2-азаадамantan-N-оксил, 1-метил-2-азаадамantan-N-оксил, 1,3-диметил-2-азаадамantan-N-оксил, тетрафторборат 4-ацетиамидо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксоаммония, дегидрат вольфрамата натрия и 3-хлорпербензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления катализатор окисления представляет собой дегидрат вольфрамата натрия, 3-хлорпербензойную кислоту или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления катализатор окисления представляет собой дегидрат вольфрамата

натрия. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (f) может включать пероксид водорода и дегидрат вольфрамата натрия.

Если присутствует катализатор окисления, то соединение M и катализатор окисления могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:0,05 до 1:0,5, например по меньшей мере 1:0,05, 0,04, 1:0,1, 1:0,2, 1:0,3 или 1:0,5 и/или до 1:0,5, 1:0,4, 1:0,3, 1:0,2 или 1:0,1, например от 1:0,05 до 1:0,4, от 1:0,05 до 1:0,3 или от 1:0,05 до 1:0,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения M и катализатора окисления составляет 1:0,1.

В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f) дополнительно предусматривает уксусную кислоту. Преимущественно, в случаях, когда уксусную кислоту примешивают на стадии окисления, тогда уксусная кислота может способствовать повышению безопасности путем обеспечения более низких используемых количеств пероксида водорода, улучшению профиля чистоты соединения N и повышению степени превращения в продукт, поскольку уксусная кислота стабилизирует реагент, представляющий собой пероксид водорода.

В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f), реакцию окисления, можно выполнять в растворителе, как, например, спиртовом растворителе (например, метаноле, этаноле, изопропанол). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

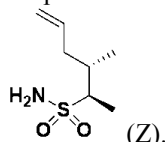
В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f) выполняют в течение периода, составляющего от 12 до 48 ч, например 12, 15, 20, 24, 30, 35, 40 или 48 ч. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (f) выполняют в течение 24 ч.

В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f) можно выполнять при температуре, которую поддерживают на уровне $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f) выполняют при температуре от 20 до 25°C .

В некоторых вариантах осуществления соединение N может кристаллизоваться в результате окисления на стадии (f). В некоторых вариантах осуществления кристаллизацию соединения N можно выполнять путем добавления воды в реакцию окисления на стадии (f). Преимущественно, кристаллизацию соединения N выполняют путем добавления воды в реакцию окисления на стадии (f), где прямая кристаллизация перед экстрагированием соединения N улучшает коэффициент использования и выход, а также улучшает профиль чистоты реакционной смеси.

Сульфонамидирование соединения N с образованием соединения Z.

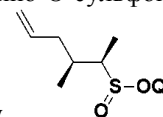
Способы по настоящему изобретению включают сульфонамидирование соединения N с получением соединения Z, стадия (g). Сульфонамидирование включает смешивание соединения N, основания и гидросиламин-О-сульфоновой кислоты с образованием соединения Z. Как представлено в настоящем



документе, соединение Z имеет структуру

(Z).

В некоторых вариантах осуществления соединение N и основание смешивают вместе в растворителе с образованием промежуточного соединения O перед смешиванием с гидросиламино-О-сульфоновой



кислотой. Как представлено в настоящем документе, соединение O имеет структуру

(O),

где Q представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой литий, натрий, калий или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой натрий. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания происходит в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир, метанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир и метанол.

В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает тиометоксид натрия, метоксид натрия, карбонат калия и метанол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает тиометоксид натрия.

В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания выполняют в течение периода, составляющего от 6 до 18 ч, например 6, 8, 10, 12, 14, 15 или 18 ч. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания выполняют в течение 12 ч.

В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания можно выполнять при температуре от 25 до 50°C , например по меньшей мере 25, 30, 35, 40°C и/или до 50, 45, 40 или 35°C , как, например, от 25 до 45°C , от 30 до 45°C или от 30 до 40°C . В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания выполняют при температуре 35°C .

В некоторых вариантах осуществления в результате смешивания соединения N и основания получают промежуточное соединение O, которое можно обрабатывать непосредственно при добавлении гид-

роксиламин-О-сульфонової кислоти без необхідності в значительній очистці. В деяких варіантах здійснення гідроксиламин-О-сульфонової кислоти додають з ацетатом натрія, ацетатом калія, формиатом натрія, формиатом калія або їх комбінацією до проміжного сполучення О. В деяких варіантах здійснення гідроксиламин-О-сульфонової кислоти додають з ацетатом натрія до проміжного сполучення О. В деяких варіантах здійснення гідроксиламин-О-сульфонової кислоти додають з тригідратом ацетату натрія до проміжного сполучення О.

В деяких варіантах здійснення змішування проміжного сполучення О, гідроксиламин-О-сульфонової кислоти і ацетату натрія виконують в розчиннику. В деяких варіантах здійснення розчинник передбачає трет-бутилметилловий простий ефір, метанол, 2-метилтетрагідрофуран або їх комбінацію. В деяких варіантах здійснення розчинник передбачає трет-бутилметилловий простий ефір і метанол. В деяких варіантах здійснення розчинник може бути двофазною сумішшю. В деяких варіантах здійснення двофазна суміш містить воду і органічний розчинник, такою як трет-бутилметилловий простий ефір.

В деяких варіантах здійснення змішування проміжного сполучення О, гідроксиламин-О-сульфонової кислоти і ацетату натрія виконують в певний період, що складається від 30 хв до 4 ч, наприклад, 30 хв, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 або 4 ч. В деяких варіантах здійснення змішування проміжного сполучення О, гідроксиламин-О-сульфонової кислоти і ацетату натрія виконують в певний час.

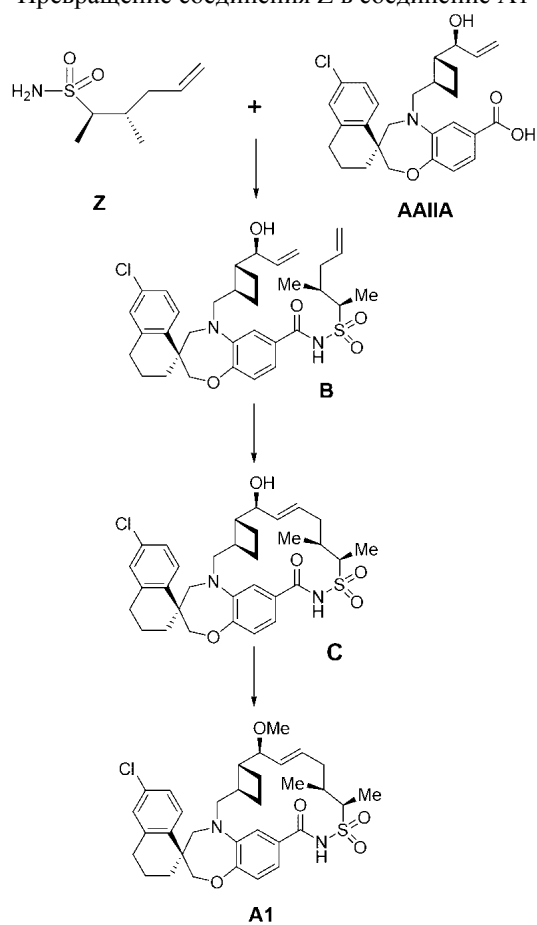
В деяких варіантах здійснення змішування проміжного сполучення О, гідроксиламин-О-сульфонової кислоти і ацетату натрія можна виконувати при температурі від 25 до 50°C, наприклад по меншій мірі 25, 30, 35, 40°C і/або до 50, 45, 40 або 35°C, наприклад, від 25 до 45°C, від 30 до 45°C або від 30 до 40°C. В деяких варіантах здійснення змішування проміжного сполучення О, гідроксиламин-О-сульфонової кислоти і ацетату натрія виконують при температурі 35°C.

В деяких варіантах здійснення сполучення Z може кристалізуватися при сульфонамідированні на стадії (g). В деяких варіантах здійснення кристалізація сполучення Z включає нагрівання розчину сполучення Z, потім охолодження розчину і додавання розчинника для кристалізації в охолоджений розчин з отриманням кристалів сполучення Z. В деяких варіантах здійснення кристалізація включає нагрівання розчину сполучення Z до температури від 40 до 45°C, потім охолодження розчину до температури від 10 до 15°C і додавання розчинника для кристалізації в охолоджений розчин з отриманням кристалів сполучення Z. В деяких варіантах здійснення розчинник передбачає трет-бутилметилловий простий ефір, а розчинник для кристалізації передбачає гептан. В деяких варіантах здійснення розчинник містить метанол, а розчинник для кристалізації містить воду. Переважно, кристалізація сполучення Z включає нагрівання розчину сполучення Z до температури від 40 до 45°C, що перетворює плавлення сполучення Z, забезпечує контрольовану кристалізацію, підвищує вихід і покращує профіль примісей. Крім того, кристалізація сполучення Z включає нагрівання розчину сполучення Z до температури, що складається від 40 до 45°C, що дозволяє підвищити чистоту продукту, видалити хіральні приміси і усунювати кристалізацію альтернативних хіральних примісей. З допомогою кристалізації сполучення Z, переважно очищують продукт без хроматографії і пов'язаної з нею втрати виходу.

Сполучення Z, отримане способами, описаними в цьому документі, можна застосовувати для синтезу сполучень A1 і A2. Як показано на схемі 3, сполучення Z можна застосовувати для синтезу сполучення A1 і його солей і сольватів, і, як показано на схемі 4, сполучення Z також можна застосовувати для синтезу сполучення A2 і його солей і сольватів.

Схема 3

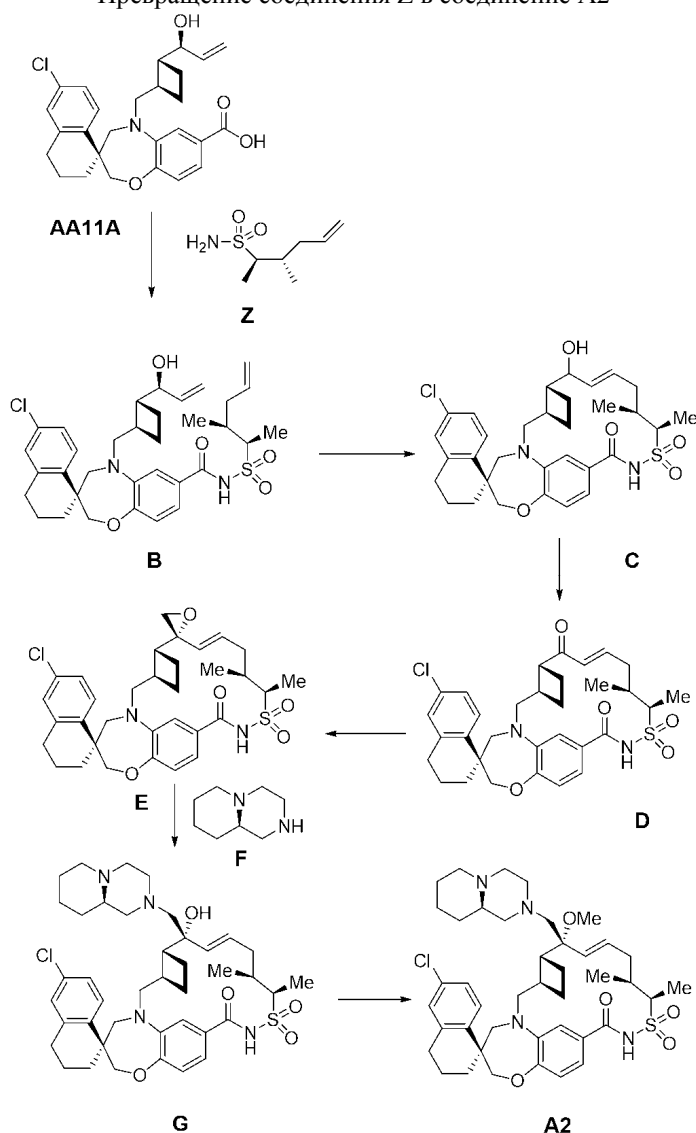
Превращение соединения Z в соединении A1



Как показано на схеме 3 и описано в патенте США №9562061, соединение Z можно применять для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов. Синтез AA11A раскрыт в патенте США № 9562061. Как изложено в патенте США №9562061, соединения Z и AA11A могут вступать в реакцию с образованием соединения B. Циклизация соединения B обеспечивает гидрокси-соединение C, которое можно затем подвергать метилированию с получением соединения A1, которое описано в патенте США № 9562061.

Схема 4

Превращение соединения Z в соединение A2



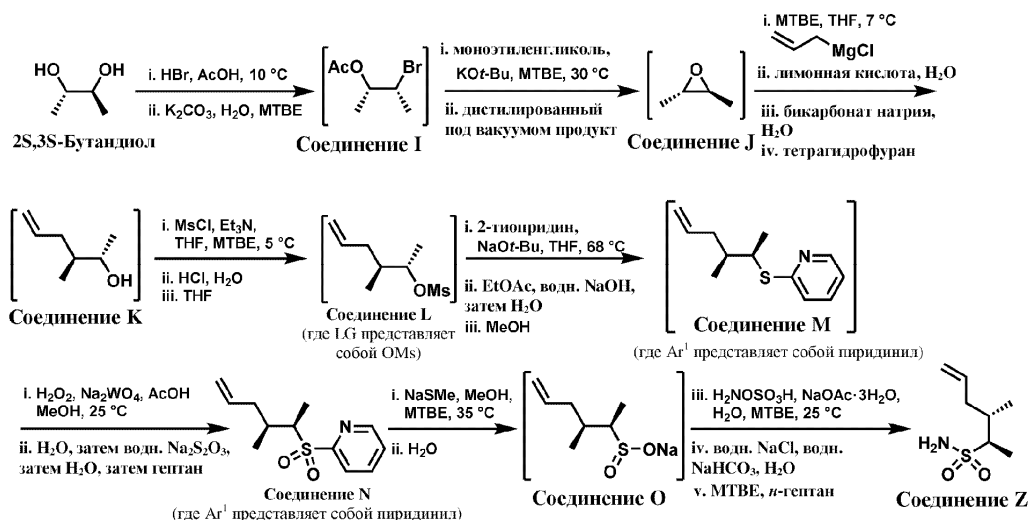
Как показано на схеме 4 и описано в патенте США №10300075, соединение Z можно применять для синтеза соединения A2 и его солей и сольватов. Как описано выше касательно схемы 3, синтез AA11A раскрыт в патенте США №9562061. Как описано выше и изложено в патенте США №9562061, сульфонамид Z и AA11A могут вступать в реакцию с получением соединения B, которое можно подвергать циклизации в продукт-гидрокси-соединение C. Соединение C можно затем окислять с получением циклического енона D, который раскрыт в патенте США №10300075. В качестве альтернативы, соединение B можно подвергать окислению с получением версии нециклизованного енона соединения C и затем подвергать циклизации с получением циклического енона D. Енон D можно затем превращать в эпоксид E, используя процедуры, раскрытые в патенте США №10300075. Эпоксид E можно затем приводить в реакцию с бициклическим соединением F с получением гидрокси-соединения G. Наконец, в результате метилирования соединения G получают соединение A2, которое раскрыто в патенте США № 10300075.

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.

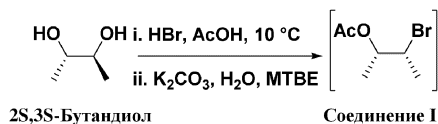
Примеры

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

Пример 1. Образование соединения Z.



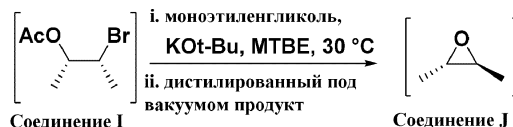
Синтез соединения I.



(2S,3R)-3-бромбутан-2-илацетат (соединение I). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали бромоводород (33% вес./вес. раствор в уксусной кислоте; 3,5 кг, 14,3 моль, 3,5 экв.). Раствор охлаждали до +10°C и (2S,3S)-бутан-2,3-диол (368 г, 4,08 моль, 1,0 экв.) медленно добавляли при поддержании температуры не более чем +10°C (NMT +10°C). Смесь перемешивали при +10°C в течение 15-20 ч. Реакционную смесь затем медленно добавляли в предварительно охлажденный перемешанный раствор карбоната калия (1,84 кг, 3,26 экв.) в воде (3,68 л, 10,0 л/кг) в течение 8 ч, поддерживая температуру менее +10°C. Смесь разбавляли трет-бутилметилловым простым эфиром (1,84 л, 5,00 л/кг), нагревали до температуры от +20 до +25°C и перемешивали по меньшей мере 30 мин. Фазы разделяли и полученный водный слой промывали трет-бутилметилловым простым эфиром (1,10 л, 3,00 л/кг). Объединенные органические слои промывали раствором карбоната калия (644 г, 1,14 экв.) в воде (2,4 л, 6,5 л/кг). Органический слой промывали водой (740 мл, 2,0 л/кг) и дистиллировали при пониженном давлении при 45°C. В конце дистилляции отбирали образец раствора для подтверждения низкого содержания воды и разбавляли трет-бутилметилловым простым эфиром до общего объема ~1,10 л (3 л/кг). Выход согласно анализу с поправкой в отношении эффективности составлял 95-97%, обычно чистота согласно GC составляла >95,0% площади. Полученный раствор соединения I в трет-метилметилловом простом эфире был подходящим для непосредственного использования на следующей стадии способа.

Образец соединения I концентрировали под вакуумом для определения характеристик с помощью ЯМР. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,84-4,78 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,9 Гц, 3H); LRMS (ESI): расч. для C₆H₁₁BrO₂+Na: 217,0, найденное значение: 217,0.

Синтез соединения J.



(2S,3S)-2,3-диметилоксиран (соединение J). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали моноэтиленгликоль (1,22 л, 2,88 л/кг). Твердый трет-бутоксид калия (612 г, 5,45 моль, 2,50 экв.) добавляли порционно в течение ~5 ч, поддерживая температуру ниже +40°C. Полученную смесь дистиллировали при пониженном давлении при +90-120°C с удалением приблизительно 500 мл трет-бутанола. Добавляли растворитель, представляющий собой трет-бутилметилловый простой эфир (2,13 л, 5,0 л/кг), и смесь дистиллировали при пониженном давлении до получения измерения содержания трет-бутанола менее 0,4% вес./вес. с помощью GC. После охлаждения до +30°C раствор соединения I (425 г, 2,18 моль, 1,0 экв.) в трет-бутилметилловом простом эфире (425 мл, 1,00 л/кг) добавляли в течение 30 мин, с последующим промыванием линии с помощью трет-бутилметилового простого эфира (425 мл, 1,00 л/кг). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при +30°C. Реакционную смесь дистиллировали непосредственно при пониженном давлении (установка конденсатора -15°C). Продукт-соединение J

получали с выходом, полученным с поправкой в отношении эффективности, 75-80% с обычной чистотой согласно GC >98,0% площади. Полученный раствор SS-DMO, содержащий остаточный трет-бутилметилловый простой эфир, был подходящим для использования непосредственно на следующей стадии способа.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,64-2,58 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 6H).

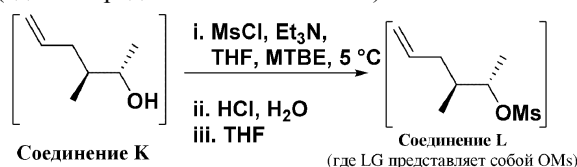
Синтез соединения К.



(2S,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ол (соединение К). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали раствор хлорида аллилмагния в тетрагидрофуране (18% вес./вес. раствор, 7,28 моль, 1,20 экв.) и охлаждали до температуры от +7 до +10°C. Раствор соединения J (438 г, 6,07 моль, 1,00 экв.) в трет-бутилметилловом простом эфире (657 мл, 1,5 л/кг) добавляли по каплям в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже +7°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от +7 до +10°C в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь добавляли по каплям в течение периода, составляющего от 2 до 3 ч, в предварительно охлажденный перемешанный раствор моногидрата лимонной кислоты (1,68 кг, 7,89 моль, 1,3 экв.) в воде (3,50 л, 8,00 л/кг) с поддержанием температуры на уровне от +5 до +10°C. Полученную смесь нагревали до +25°C и перемешивали в течение 30 мин. Фазы разделяли, и водный слой промывали дважды трет-бутилметилловым простым эфиром (2×876 мл, 2×2,00 л/кг). Органические слои объединяли, промывали дважды водным раствором бикарбоната натрия (раствор с концентрацией 0,8 моль/л; 2×2,63 л, 2×6,0 л/кг) и затем дважды промывали водным раствором хлорида натрия (раствор с концентрацией 5,3 моль/л; 2×876 мл, 2×2,0 л/кг). Органический слой дистиллировали при пониженном давлении при +30°C до общего объема, составляющего 1,3 л (3,0 л/кг). Трижды добавляли растворитель, представляющий собой тетрагидрофуран (3×1,3 л, 3×3,0 л/кг), и смесь дистиллировали при пониженном давлении при +30°C до конечного объема 1,3 л (3,0 л/кг). Выход согласно анализу с поправкой в отношении эффективности составлял 90-95%, обычно чистота согласно GC составляла >88,0% площади. Полученный раствор соединения К в тетрагидрофуране был подходящим для использования непосредственно на следующей стадии способа.

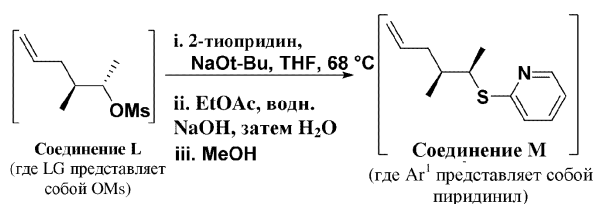
Образец соединения К концентрировали под вакуумом для определения характеристик с помощью ЯМР. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,81-5,67 (m, 1H), 5,02-4,89 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,15 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,82 (d, J=6,9 Гц, 3H). LRMS (ESI): Рассч. для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_1+\text{Na}$: 137,1, найденное значение: 137,1.

Синтез соединения L (где LG представляет собой OMs).



(2S,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-илметансульфонат (соединение L, где LG представлял собой OMs). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали раствор соединения К (717 г, 4,97 моль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (700 мл, 1,0 л/кг) и растворителе, представляющем собой трет-бутилметилловый простой эфир (5,7 л, 8,0 л/кг). Смесь охлаждали до 0°C и загружали триэтиламин (2,01 л, 11,4 моль, 2,30 экв.) с последующим трет-бутилметилловым простым эфиром (700 мл, 1 л/кг). При температуре от 0 до +5°C метансульфонилхлорид (680 мл, 6,96 моль, 1,40 экв.) медленно добавляли в течение 2,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при +5°C в течение 30 мин. Водную хлористоводородную кислоту (раствор с концентрацией 1 моль/л; 5,0 л, 7,0 л/кг, 1,0 экв.) затем добавляли в течение 30 мин, при <15°C. Двухфазную смесь нагревали при +25°C и перемешивали в течение 6 ч и затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром (2,9 л, 4,0 л/кг). Объединенные органические фазы промывали водной хлористоводородной кислотой (раствор с концентрацией 1 моль/л; 2,9 л, 4,0 л/кг, 0,6 экв.), дважды промывали водным хлоридом натрия (раствор с концентрацией 5,7 моль/л; 2×1,4 л, 2×3,0 л/кг) и промывали водой (1,4 л, 2,0 л/кг). Органическую фазу дистиллировали при пониженном давлении до общего объема 2,9 л (4,0 л/кг). Добавляли тетрагидрофуран (2,9 л, 4,0 л/кг) и смесь снова дистиллировали при пониженном давлении до общего объема 2,9 л (4,0 л/кг). Выход согласно анализу с поправкой в отношении эффективности составлял 93-97%, обычно чистота согласно GC составляла >98,0% площади. Полученный раствор соединения L (где LG представляет собой OMs) в тетрагидрофуране был подходящим для использования непосредственно на следующей стадии способа.

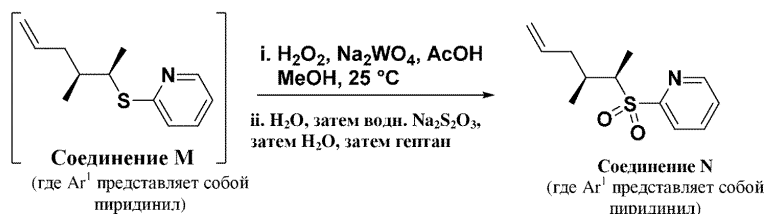
Синтез соединения М (где Ag¹ представляет собой пиридинил).



2-(((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)тио)пиридин (соединение M, где Ar¹ представляет собой пиридинил). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали 2-тиопиридин (637 г, 5,73 моль, 1,08 экв.) и тетрагидрофуран (10,0 л, 9,0 л/кг) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 15°C. трет-Бутоксид натрия (612 г, 6,37 моль, 1,20 экв.) добавляли порциями в течение 1 ч с поддержанием температуры NMT +30°C. После добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до умеренного кипения при +68°C в течение 1 ч. При этой температуре раствор соединения L (где LG представляет собой OMs) (1020 г, 5,31 моль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуран (1,0 л, 1,0 л/кг) добавляли по каплям в течение 5 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь дистиллировали при атмосферном давлении при температуре от +65 до +75°C с удалением приблизительно 6 л растворителя. Смесь охлаждали до +20°C и добавляли воду (3,0 л, 3,0 л/кг) и этилацетат (5,0 л, 5,0 л/кг). Смесь перемешивали в течение 30 мин при +25°C до растворения всех твердых веществ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3,0 л, 3,0 л/кг). Объединенные органические фазы промывали пять раз водным гидроксидом натрия (раствор с концентрацией 1 моль/л; 5×2,2 л, 5×2,2 л/кг), затем один раз водой (4,0 л, 4,0 л/кг). Органический слой дистиллировали под вакуумом до общего объема 3 л. Дважды добавляли метанол (2×5,0 л, 2×5,0 л/кг) и смесь дистиллировали до общего объема 3 л. Выход согласно анализу с поправкой в отношении эффективности составлял 68-75%, обычно чистота согласно LC составляла >95,0% площади. Полученный раствор соединения M (где Ar¹ представляет собой пиридинил) в метаноле был подходящим для использования непосредственно на следующей стадии способа.

Образец соединения M (где Ar¹ представляет собой пиридинил) концентрировали под вакуумом для определения характеристик с помощью ЯМР. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (dd, J=1,2, 5,1 Гц, 1H), 7,36 (ddd, J=1,2, 7,9, 8,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=5,1, 8,2 Гц, 1H). LRMS (ESI): расч. для C₁₂H₁₇N₁S₁+Na: 230,1, найденное значение: 230,1.

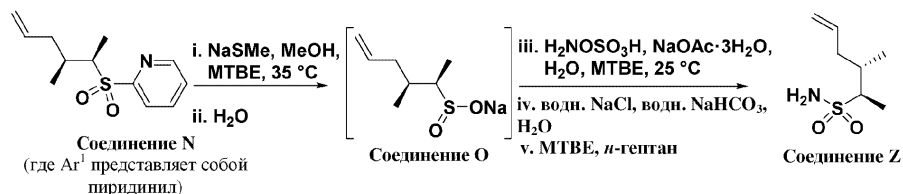
Синтез соединения N (где Ar¹ представляет собой пиридинил).



2-(((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)сульфонил)пиридин (соединение N, где Ar¹ представляет собой пиридинил). В 10 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали соединение M (где Ar¹ представляет собой пиридинил) (468 г, 2,26 моль, 1,00 экв.) и смесь разбавляли метанолом (1,4 л, 3,0 л/кг). Добавляли уксусную кислоту (136 г, 2,26 моль, 1,00 экв.) и затем добавляли дегидрат вольфрамата натрия (75 г, 0,23 моль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при +25°C и пероксид водорода (276 г, 2,94 моль, 1,3 экв.) добавляли в течение 4,5 ч с поддержанием температуры NMT +25°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Воду (2,34 л, 5,0 л/кг) добавляли в течение 1 ч для активации кристаллизации. Смесь для кристаллизации охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Продукт затем фильтровали при 0°C и затем влажный остаток промывали при перемешивании с водным тиосульфатом натрия (раствор с концентрацией 1,2 моль/л; 1,87 л, 4,0 л/кг, 2,26 моль, 1,00 экв.) при +25°C. Влажный остаток промывали при перемешивании водой (1,87 л, 4,0 л/кг) и затем промывали гептаном (1,87 л, 4,0 л/кг). Продукт сушили под вакуумом при +30°C с выходом 530 г соединения N (где Ar¹ представляет собой пиридинил) в виде белого кристаллического твердого вещества (выход: 98%, чистота: 98,6% площади LC, анализ 99,8% вес./вес.).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (dd, J=1,2, 5,1 Гц, 1H), 8,18 (ddd, J=1,2, 7,9, 8,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=5,1, 8,2 Гц, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,09 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,98 (d, J=7,2 Гц, 3H). LRMS (ESI): расч. для C₁₂H₁₇N₁S₁+H: 208,3, найденное значение: 208,3. IR (чистый) vmax. 3086, 2980, 2966, 2934, 1450, 1428, 1304, 1108, 794, 593, 541.

Синтез соединения Z.

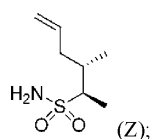


(2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонамид (соединение Z). В 10 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали соединение N (где Ag¹ представляет собой пиридинил) (300 г, 1,25 моль, 1,00 экв.) и тиометоксид натрия (105 г, 1,50 моль, 1,20 экв.). Добавляли дегазированные растворители, представляющие собой трет-бутилметилловый простой эфир (3,30 л, 11,0 л/кг) и метанол (3,00 л, 1,00 л/кг), и полученную смесь перемешивали при +35°C в течение 12 ч до полного образования соединения O, что измерено с помощью HPLC. Реакционную смесь охлаждали до +25°C и добавляли воду (3,0 л, 10 л/кг). Фазы разделяли и водную фазу дважды промывали трет-бутилметилловым простым эфиром (2×1,5 л, 2×5,0 л/кг). Органическую фазу отбрасывали. Воздух барботировали в обогащенный продуктом водный слой в течение 4 ч при +25°C для потребления остаточного тиометоксида натрия. Водный слой разбавляли трет-бутилметилловым простым эфиром (1,5 л, 5,0 л/кг). В двухфазную смесь добавляли тригидрат ацетата натрия (200 г, 1,5 моль, 1,2 экв.) и гидроксиламин-О-сульфоновую кислоту (170 г, 1,5 моль, 1,2 экв.). Двухфазную смесь перемешивали при +25°C в течение 2 ч до полного превращения сульфината в продукт, представляющий собой соединение Z, что измерено с помощью LC. Добавляли водный хлорид натрия (раствор с концентрацией 5,5 моль/л, 1,35 л, 4,5 л/кг) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью трет-бутилметилового простого эфира (2×1,35 л, 2×4,50 л/кг). Объединенные органические фазы промывали последовательно водным бикарбонатом натрия (раствор с концентрацией 1 моль/л; 900 мл, 3,0 л/кг), водным хлоридом натрия (раствор с концентрацией 5,5 моль/л, 600 мл, 2,0 л/кг) и водой (600 мл, 2,0 л/кг). Органическую фазу дистиллировали под пониженным вакуумом при температуре от +40 до +45°C до общего объема 600 мл. Добавляли растворитель трет-бутилметилловый простой эфир (1,35 л, 4,50 л/кг) и смесь дистиллировали под пониженным вакуумом при температуре от +40 до +45°C до общего объема 600 мл. Раствор охлаждали до +15°C и n-гептан (1,5 л, 5,0 л/кг) медленно добавляли в течение 2 ч для активации кристаллизации. Суспензию охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 3 ч. Продукт фильтровали и влажный осадок промывали n-гептаном (600 мл, 2,0 л/кг). Продукт сушили под вакуумом при +30°C с выходом 168 г соединения Z в виде белого кристаллического твердого вещества (выход: 76%, чистота: 99,8% площади по LC, чистота по GC 99,5%, анализ 100,0% вес./вес., 99,8% согласно хиральной GC).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 6,69 (s, 2H), 5,75 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,17 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,92 (d, J=7,2 Гц, 3H). LRMS (ESI): расщ. для C₇H₁₅N₁O₂S₁+Na: 200,1, найденное значение: 200,1. IR (чистый) vmax. 3323, 3255, 2980, 2962, 1556, 1452, 1312, 1165, 11137, 900, 593, 548, 511.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

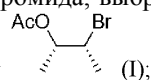
1. Способ синтеза соединения Z



включающий

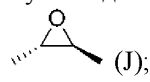
(a) смешивание (2S,3S)-бутан-2,3-диола, источника бромидов, выбранного из HBr, PBr₃ или их ком-

бинации, и уксусной кислоты с образованием соединения I

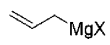


(b) смешивание соединения I и нуклеофильного основания, выбранного из трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-амилата натрия, амилата калия или их комбинации, с

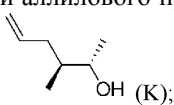
образованием соединения J,



(c) смешивание соединения J и аллилового нуклеофила

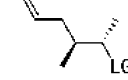


ид, с образованием соединения K,

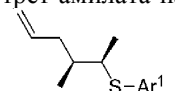


(d) смешивание соединения K, реагента для введения уходящей группы, выбранного из мезилхлорида, тозилхлорида, нозилхлорида, метансульфонового ангидрида, пара-толуолсульфонового ангидрида

или их комбинации, и аминного основания, выбранного из триметиламина, пиридина, триэтиламина, анилина, диизопропилэтиламина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана,

2,6-лютидина или их комбинации, с образованием соединения L,  (L), где LG представляет собой уходящую группу, выбранную из F, Cl, Br, I, мезила, тозила, нозила или трифлила;

(е) смешивание соединения L, ненуклеофильного основания, выбранного из гексаметилдисилазида ("HMDS") лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламида лития, диизопропиламида натрия, диизопропиламида калия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-амилата лития, трет-амилата натрия, трет-амилата калия или их комбинации, и Ar^1-SH с образованием соедине-

ния M,  (M), где Ar^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S;

(f) окисление соединения M с образованием соединения N,  (N); и

(g) смешивание соединения N, основания и гидросиламин-О-сульфоновой кислоты.

2. Способ по п.1, где концентрация HBr в уксусной кислоте составляет от 20% вес./вес. до 50% вес./вес.

3. Способ по п.2, где HBr присутствует в виде раствора в уксусной кислоте с концентрацией 33% вес./вес.

4. Способ по п.1, где смешивание на стадии (а) выполняют при температуре от -20 до 10°C.

5. Способ по п.1, где смешивание на стадии (а) выполняют в течение периода, составляющего от 1 до 24 ч.

6. Способ по п.5, где смешивание на стадии (а) выполняют в течение периода, составляющего от 15 до 20 ч.

7. Способ по п.1, где на стадии (b) дополнительно добавляют моноэтиленгликоль.

8. Способ по п.7, где для стадии (b) ненуклеофильное основание и моноэтиленгликоль перемешивают вместе перед смешиванием с соединением I.

9. Способ по п.8, где ненуклеофильное основание и моноэтиленгликоль перемешивают вместе при температуре от 25 до 40°C.

10. Способ по п.1, где ненуклеофильное основание представляет собой трет-бутоксид калия.

11. Способ по п.1, где смешивание на стадии (b) выполняют в органическом растворителе, который представляет собой трет-бутилметилловый простой эфир, 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметилловый простой эфир, диметоксизтан или их комбинацию.

12. Способ по п.11, где органический растворитель представляет собой трет-бутилметилловый простой эфир.

13. Способ по п.1, где смешивание на стадии (b) выполняют в течение периода, составляющего от 10 мин до 2 ч.

14. Способ по п.13, где смешивание на стадии (b) выполняют в течение 30 мин.

15. Способ по п.1, где смешивание на стадии (b) выполняют при температуре от 70 до 120°C.

16. Способ по п.1, где X представляет собой Cl.

17. Способ по п.1, где смешивание на стадии (c) выполняют в органическом растворителе, который представляет собой тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметилловый простой эфир (МТВЕ), циклопентилметилловый простой эфир, диметоксизтан или их комбинацию.

18. Способ по п.17, где органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран и МТВЕ.

19. Способ по п.1, где соединение J добавляют к аллиловому нуклеофилу по каплям в течение периода, составляющего от 1 до 5 ч.

20. Способ по п.1, где смешивание на стадии (c) выполняют в течение периода, составляющего от 1 до 6 ч.

21. Способ по п.20, где смешивание на стадии (c) выполняют в течение 3 ч.

22. Способ по п.1, где смешивание на стадии (c) выполняют при температуре от -20 до 10°C.

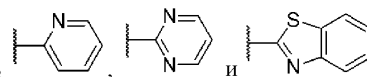
23. Способ по п.1, где соединение J и аллиловый нуклеофил присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,05 до 1:3.





24. Способ по п.1, где уходящая группа представляет собой мезил.

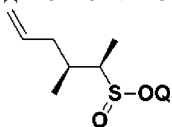
25. Способ по п.1, где реагент для введения уходящей группы представляет собой мезилхлорид.


26. Способ по п.1, где смешивание на стадии (d) выполняют в органическом растворителе, который представляет собой дихлорметан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметилловый простой эфир или их комбинацию.

27. Способ по п.26, где органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран.
 28. Способ по п.26, где органический растворитель не предусматривает дихлорметан.
 29. Способ по п.1, где реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор, содержащий соединение К и аминное основание.
 30. Способ по п.29, где реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор в течение периода, составляющего от 2 до 3 ч, затем перемешивают в течение периода, составляющего от 10 мин до 1 ч.
 31. Способ по п.1, где аминное основание представляет собой триэтиламин.
 32. Способ по п.1, где смешивание на стадии (d) выполняют при температуре от -10 до 10°C.
 33. Способ по п.1, где уходящая группа присутствует в количестве, составляющем от 1,2 до 2 молярных эквивалентов в пересчете на соединение К.
 34. Способ по п.1, где аминное основание присутствует в количестве, составляющем от 1,8 до 3,3 молярных эквивалентов в пересчете на соединение К.
 35. Способ по п.1, где на стадии (e) соединение L добавляют в смесь, содержащую Ag^1-SH и нуклеофильное основание.
 36. Способ по п.35, где соединение L добавляют по каплям в течение периода, составляющего от 3 до 6 ч.
 37. Способ по п.1, где нуклеофильное основание на стадии (e) представляет собой трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия или трет-амилат натрия.
 38. Способ по п.1, где соединение L и нуклеофильное основание со стадии (e) присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,1 до 1:4.



39. Способ по п.1, где Ag^1 выбран из группы, состоящей из ,  и .
40. Способ по п.39, где Ag^1 представляет собой .
41. Способ по п.1, где соединение L и Ag^1-SH присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,05 до 1:2,5.
 42. Способ по п.1, где смешивание на стадии (e) соединения L, Ag^1-SH и нуклеофильного основания выполняют в течение периода, составляющего от 3 до 5 ч.
 43. Способ по п.1, где смешивание на стадии (e) выполняют при температуре от 60 до 80°C.
 44. Способ по п.1, где соединение M промывают три-пять раз водным гидроксидом натрия перед окислением на стадии (f).
 45. Способ по п.1, где окисление на стадии (f) предусматривает смешивание соединения M с катализатором окисления и пероксидом водорода, где катализатор окисления представляет собой дегидрат вольфрамата натрия, 3-хлорпербензойную кислоту или их комбинацию.
 46. Способ по п.45, где катализатор окисления представляет собой дегидрат вольфрамата натрия.
 47. Способ по п.45, где соединение M и катализатор окисления присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:0,05 до 1:0,5.
 48. Способ по п.45, где окисление дополнительно предусматривает примешивание уксусной кислоты.
 49. Способ по п.45, где соединение M и пероксид водорода присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,3 до 1:5.
 50. Способ по п.1, где окисление на стадии (f) выполняют в метаноле или этаноле.
 51. Способ по п.45, где соединение M, катализатор окисления и уксусную кислоту смешивают перед добавлением пероксида водорода.
 52. Способ по п.51, где пероксид водорода добавляют в течение периода, составляющего от 3 до 5 ч.
 53. Способ по п.1, где окисление на стадии (f) выполняют при температуре от 20 до 25°C.
 54. Способ по п.1, где на стадии (g) соединение N и основание смешивают вместе в растворителе с



получением промежуточного соединения O,  (O), перед смешиванием с гидросиламино-О-сульфоновой кислотой, где Q представляет собой катион щелочного металла.

55. Способ по п.54, где смешивание соединения N и основания выполняют в растворителе, который представляет собой трет-бутилметилловый простой эфир, метанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или их комбинацию.
 56. Способ по п.55, где растворитель представляет собой трет-бутилметилловый простой эфир и метанол.
 57. Способ по п.54, где смешивание соединения N и основания выполняют при температуре от 25

до 50°C.

58. Способ по п.54, где основание представляет собой тиометоксид натрия, метоксид натрия, метанол и карбонат калия или их комбинацию.

59. Способ по п.58, где основание представляет собой тиометоксид натрия.

60. Способ по п.54, где гидроксилламин-О-сульфовую кислоту добавляют с ацетатом натрия, ацетатом калия, формиатом натрия, формиатом калия или их комбинацией к промежуточному соединению О.

61. Способ по п.60, где гидроксилламин-О-сульфовую кислоту добавляют с тригидратом ацетата натрия к промежуточному соединению О.

62. Способ по п.60, где смешивание промежуточного соединения О, гидроксилламин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют в растворителе, который представляет собой трет-бутилметилловый простой эфир, метанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или их комбинацию.

63. Способ по п.54, где смешивание промежуточного соединения О, гидроксилламин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют в течение периода, составляющего от 30 мин до 4 ч.

64. Способ по п.63, где смешивание промежуточного соединения О, гидроксилламин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют в течение 2 ч.

65. Способ по п.1, где смешивание промежуточного соединения О, гидроксилламин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют при температуре от 25 до 50°C.

66. Способ по п.1, дополнительно включающий кристаллизацию соединения Z.

67. Способ по п.66, где кристаллизация предусматривает нагревание раствора соединения Z до температуры от 40 до 45°C, затем охлаждение раствора до температуры от 10 до 15°C и добавление растворителя, обеспечивающего кристаллизацию, в охлажденный раствор с получением кристаллов соединения Z.

68. Способ по п.67, где раствор соединения Z содержит трет-бутилметилловый простой эфир, и растворитель, обеспечивающий кристаллизацию, представляет собой гептан.

69. Способ по п.67, где раствор соединения Z содержит метанол, и растворитель, обеспечивающий кристаллизацию, представляет собой воду.

