

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393387 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.22

(51) Int. Cl. C07D 209/44 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07C 215/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.22

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА СYP11A1 И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

(31) 20215736

(32) 2021.06.23

(33) FI

(86) PCT/FI2022/050446

(87) WO 2022/269134 2022.12.29

(71) Заявитель:
ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Изобретатель:

Карьялайнен Оскари, Карджомаа
Миика (FI)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения обладающих 4Н-пираноновой структурой ингибиторов СYP11A1, таких как 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (1A), и ключевых его промежуточных продуктов, включая 5-(трифторметил)изоиндолин (V) и 5-гидрокси-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (III). Ингибиторы СYP11A1 применимы для лечения гормонально регулируемых раковых заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.

A1

202393387

202393387

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА CYP11A1 И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

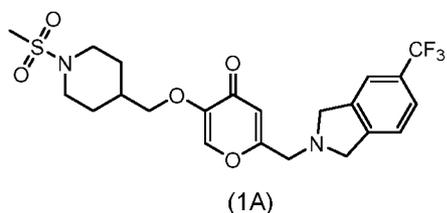
ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

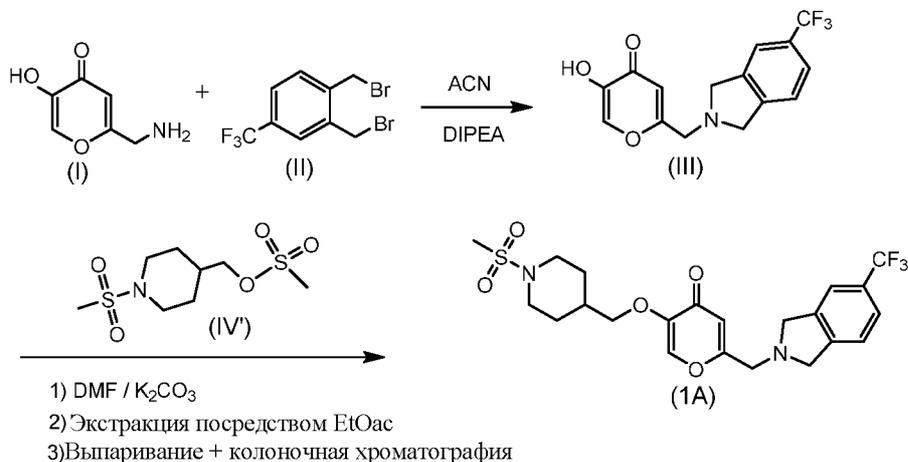
Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения обладающих 4H-пираноновой структурой ингибиторов CYP11A1, таких как 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (1A), и ключевых его промежуточных продуктов, включая 5-(трифторметил)изоиндолин (V) и 5-гидрокси-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (III).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Соединение 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он формулы (1A) и его производные раскрыты в WO 2018/115591. Соединение формулы (1A) является селективным ингибитором фермента CYP11A1 и применимы для лечения гормонально регулируемых раковых заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.



В WO 2018/115591 раскрыт способ получения соединения формулы (1A) в соответствии со схемой 1.



SCHEME 1.

Этот способ предусматривает взаимодействие 2-(аминометил)-5-гидрокси-4*H*-пиран-4-она (I) с 1,2-бис(бромметил)-4-(трифторметил)бензолом (II) в ацетонитриле в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) с получением 5-гидрокси-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4*H*-пиран-4-он (III) с последующей реакцией с (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонатом (IV') в диметилформамиде (DMF) в присутствии карбоната калия. Соединение формулы (1A) извлекают из реакционной смеси путем добавления воды, экстракции этилацетатом и выпаривания досуха с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии.

Указанный выше способ обладает несколькими недостатками. Соединение формулы (II) отсутствует в продаже и является сильным лакриматором и поэтому его затруднительно использовать. Соединение формулы (I) также отсутствует в продаже и его получение оказалось затруднительным. Его получали азидированием 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4*H*-пиран-4-она с последующей обработкой с помощью *NBr* в смеси уксусной кислоты с фенолом (Atkinson, J. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 1979, 22, 1, 99-106). Однако образующийся промежуточный азид взрывоопасен и поэтому способ неприменим для использования в крупном масштабе. Альтернативный путь, аминирование 5-(бензилокси)-2-[(*p*-толуолсульфонилокси)метил]-4*H*-пиран-4-она с последующим дебензилированием, дает соединение формулы (I), но с низким выходом (Atkinson, J. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 1979, 22, 1, 99-106).

Недостатком конечной стадии получения соединения формулы (1A) является необходимость выпаривания растворителя досуха для получения коричневатого неочищенного продукта, который необходимо очистить с помощью колоночной хроматографии, что приводит к низкому выходу. Способ не предоставляет возможности кристаллизации конечного продукта непосредственно из реакционной смеси.

Способы получения 5-(трифторметил)изоиндолина (V) раскрыты ранее в US 7345180, US 8299021, Van Goethem, S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 18 (2008), 4159-4162 и Pinard, E. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20 (2010), 6960-6965. Недостатками этих способов являются низкие выходы и отсутствие исходных веществ в продаже.

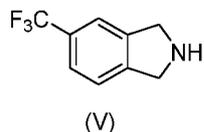
Таким образом, необходим более практичный и экономичный способ, который применим для получения соединения (1A) или его фармацевтически приемлемой соли, а также его промежуточных продуктов в крупном масштабе.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно изобретению было установлено, что соединение формулы (1A) или его фармацевтически приемлемую соль можно получить с использованием способа и пути синтеза, который является более практичным, экономичным и пригодным для применения

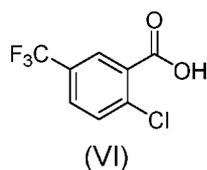
в крупном масштабе. Промежуточные соединения получают улучшенными способами с использованием имеющихся в продаже исходных веществ и приводят к приемлемым выходам. Кроме того, соединение формулы (1A) получают в виде продукта высокой чистоты и слабой окраской без необходимости очистки с помощью хроматографии.

Таким образом, одним объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли

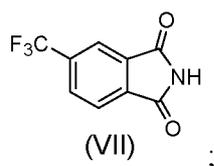


предусматривающий стадии

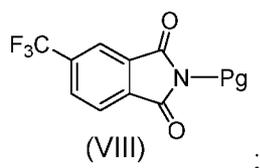
a) обработки соединения формулы (VI)



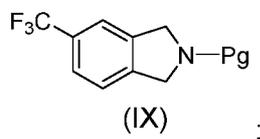
цианидом меди с получением соединения формулы (VII)



b) введения защитной группы в соединение формулы (VII) с получением соединения формулы (VIII), где Pg означает защитную группу

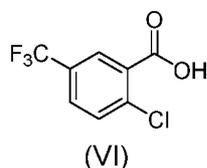


c) восстановления соединения формулы (VIII) с получением соединения формулы (IX)

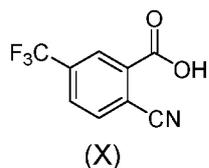


d) удаления защитной группы из соединения формулы (IX) с получением соединения формулы (V); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль; или

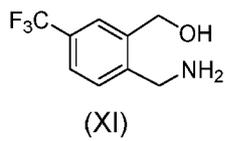
a') обработки соединения формулы (VI)



гексацианоферратом[II] в присутствии катализатора с получением соединения формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли

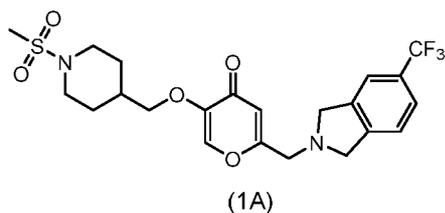


b') восстановления соединения формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли



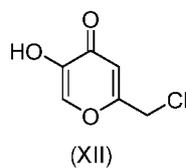
c') обработки соединения формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли тионилхлоридом с получением соединения формулы (V); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли

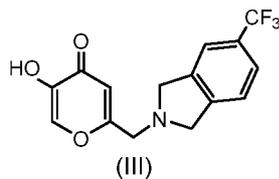


предусматривающий стадии

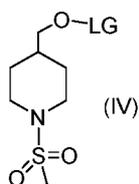
- i) получения гидрохлорида 5-(трифторметил)изоиндолина (V) любым из способов, определенных выше;
- ii) проведения реакции 5-(трифторметил)изоиндолина (V) с соединением формулы (XII)



с получением соединения формулы (III);

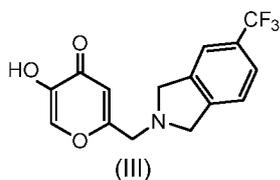


- iii) проведения реакции соединения формулы (III) с соединением формулы (IV)



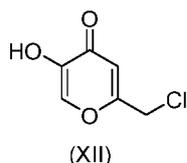
где LG означает отщепляющуюся группу, выбранную из группы, включающей мезильную или тозилльную группу,
с получением соединения формулы (1A) и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (III)



предусматривающий стадии

a'') проведения реакции соединения формулы (XII)

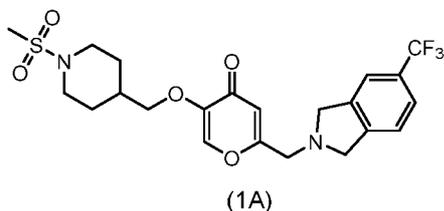


с гидрохлоридом 5-(трифторметил)изоиндолина (V) в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

b'') добавления изопропилового спирта и воды к смеси; и

c'') выделения соединения формулы (III).

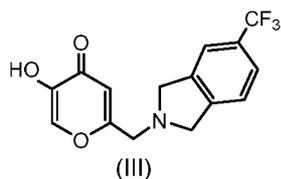
Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли



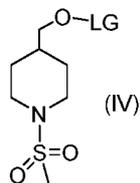
предусматривающий стадии

i') получения соединения формулы (III) любым из способов, определенных выше;

ii') проведения реакции соединения формулы (III)



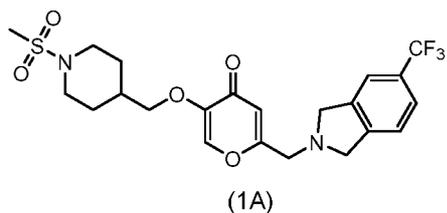
с соединением формулы (IV)



где LG означает отщепляющуюся группу, выбранную из группы, включающей мезильную или тозилльную группу,

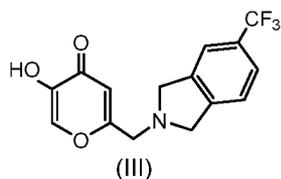
с получением соединения формулы (1A) и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли

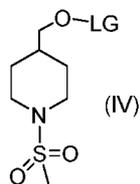


предусматривающий стадии

i'') проведения реакции соединения формулы (III)



с соединением формулы (IV);



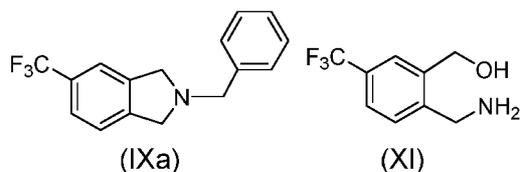
где LG означает отщепляющуюся группу, выбранную из группы, включающей мезильную или тозилльную группу,

в диметилсульфоксиде в присутствии карбоната цезия;

ii'') добавления ацетонитрила и воды к смеси; и

iii'') выделения соединения формулы (1A); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

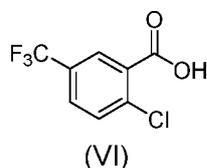
Еще одним объектом настоящего изобретения являются новые промежуточные соединения формулы (IXa) или формулы (XI), или их фармацевтически приемлемая соль



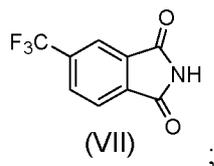
Подробное раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль получают способом, предусматривающим стадии

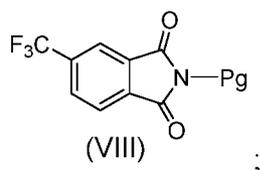
a) обработки соединения формулы (VI)



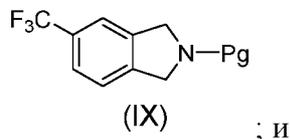
цианидом меди с получением соединения формулы (VII)



b) введения защитной группы в соединение формулы (VII) с получением соединения формулы (VIII), где Pg означает защитную группу



c) восстановления соединения формулы (VIII) с получением соединения формулы (IX)



d) удаления защитной группы из соединения формулы (IX) с получением соединения формулы (V); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

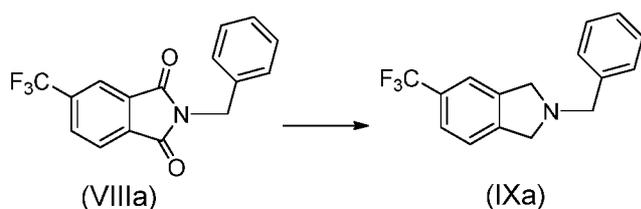
Для получения соединения формулы (VII) соединение формулы (VI) и цианид меди вместе с подходящим растворителем, таким как диметилацетамид помещают в реакционный сосуд предпочтительно в атмосфере азота. Если растворителем является диметилацетамид, количество растворителя предпочтительно равно примерно 1-3 л, например, 2 л на 1 кг исходного соединения (VI). Количество цианида меди

предпочтительно равно примерно 0,5-1 кг, например, 0,7 кг на 1 кг исходного соединения (VI). Реакцию предпочтительно проводят при повышенной температуре обычно в диапазоне от примерно 100 до примерно 140°C, предпочтительно от примерно 120 до примерно 135°C, например, примерно при 130°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение времени, обычно равного примерно 10 – 24 ч, обычно примерно 15 – 20 ч. Затем смесь можно охладить, например, до температуры ниже 45°C. Для облегчения завершения реакции затем можно добавить раствор хлорид железа(III) в воде и 30% водный раствор хлористоводородной кислоты. Количество хлорида железа(III) предпочтительно равно примерно 1-2 кг, например, примерно 1,5 кг на 1 кг исходного соединения (VI). Затем смесь можно нагреть, например, примерно до 65°C при перемешивании, например, в течение примерно 1 ч. Затем смесь можно охладить, например, примерно до 30°C. Затем можно добавить воду и смесь дополнительно охладить, например, примерно до 5°C, затем перемешивать, например, в течение примерно 1 ч. Неочищенный осадившийся продукт можно выделить, например, фильтрованием и промыть водой. Выделенный неочищенный продукт можно перенести в другой реакционный сосуд вместе с бикарбонатом натрия и водой, перемешать и профильтровать и затем промыть водой и высушить неочищенный продукт, например, при пониженном давлении примерно при 50-55°C. Высушенный неочищенный продукт можно дополнительно очистить путем его смешивания, например, с этилацетатом с последующим нагреванием смеси при перемешивании примерно до 45°C и охладить, например, примерно до 30°C. Затем смесь можно профильтровать и твердые вещества промыть этилацетатом. Фильтраты можно сконцентрировать, например, в вакууме при < 45°C. Полученную суспензию можно охладить, например, примерно до 25°C и можно добавить метанол и воду. Затем суспензию предпочтительно перемешивают и фильтруют и твердые вещества промывают водой. Полученные твердый продукт формулы (VII) можно высушить, например, при пониженном давлении примерно при 50-55°C.

Затем получают соединение формулы (VIII), где Rg означает защитную группу. Согласно одному предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения Rg означает бензильную группу. Таким образом, получение соединения формулы (VIII), где Rg означает бензильную группу (соединение VIIIa) можно провести путем добавления в реакционный сосуд в атмосфере азота соединения формулы (VII), бензилбромид и подходящего основания, такого как карбонат калия, вместе с подходящим растворителем, таким как диметилацетамид. Если растворителем является диметилацетамид, количество растворителя предпочтительно равно примерно 5 л на 1 кг исходного соединения (VII).

Количество карбоната калия предпочтительно равно примерно 1-2 кг, например, примерно 1,6 кг на 1 кг исходного соединения (VII). Реакцию предпочтительно проводят при температуре, равной примерно 20-40°C, например, примерно при 30°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение времени, достаточного для завершения реакции, обычно в течение примерно 8 – 15 ч. Затем смесь можно охладить, например, примерно до 20°C. Затем смесь можно добавить в другой реакционный сосуд, содержащий воду, затем перемешивать смеси в течение примерно 3 ч и отделить осадок, например, путем фильтрования, затем промыть водой и сушить, например, при пониженном давлении примерно при 55°C в течение примерно 6 ч. К охлажденному неочищенному продукту можно добавить н-гептан, затем перемешивать суспензию примерно при 10°C. Суспензию можно отфильтровать и промыть н-гептаном и сушить при пониженном давлении примерно при 55°C в течение примерно 8 ч и получить соединение формулы (VIIIa).

Восстановление соединения формулы (VIIIa) в соединение формулы (IXa)



предпочтительно проводят путем добавления в реакционный сосуд в атмосфере азота соединения формулы (VIIIa), борогидрида, например, борогидрида натрия, и комплекса трифторида бора с тетрагидрофураном вместе с подходящим растворителем, таким как тетрагидрофуран. Если растворителем является тетрагидрофуран, количество растворителя предпочтительно равно примерно 25 л на 1 кг исходного соединения (VIIIa). Реакцию предпочтительно проводят при температуре, равной примерно 20-40°C, например, примерно при 30°C. Количество борогидрида натрия предпочтительно равно примерно 0,5-1,5 кг, например, примерно 1 кг на 1 кг исходного соединения (VIIIa). Количество комплекса трифторида бора с тетрагидрофураном предпочтительно равно примерно 3-5 кг, например, примерно 4 кг на 1 кг исходного соединения (VIIIa). Смесь перемешивают при этой температуре в течение времени, достаточного для завершения реакции, например, в течение примерно 30 – 50 ч. Затем смесь можно охладить, например, примерно до 5°C и добавить метанол, затем перемешивать примерно при 60°C в течение примерно 2 ч. Затем смесь предпочтительно охлаждают примерно до 5°C, затем добавляют хлористоводородную кислоту и воду и смесь концентрируют. К полученной суспензии добавляют водный раствор гидроксида натрия, затем этилацетат. Суспензию

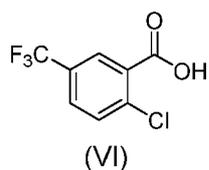
фильтруют и фильтрат предпочтительно помещают в чистый реакционный сосуд. Фазы разделяют и органическую фазу выпаривают досуха. К неочищенному продукту добавляют н-гептан и активированный древесный уголь, затем смесь перемешивают примерно при 30°C в течение примерно 1 ч. Твердые вещества отфильтровывают и фильтрат можно выпарить досуха и получить соединение формулы (IXa).

Удаление защитной группы из соединения формулы (IXa) с получением соединения формулы (V) можно провести, например, гидрированием смеси, содержащей соединение формулы (IXa), подходящий катализатор, например, палладиевый катализатор, такой как 10% Pd на угле, в подходящем растворителе, таком как метанол, с использованием при гидрировании давления, равного, например, 8-10 бар и температуры, равной примерно 40°C. Количество метанола предпочтительно равно примерно 8-12 л, например, 10 л на 1 кг исходного соединения (IXa). Гидрирование продолжают до завершения реакции например, примерно 8 ч. Затем смесь охлаждают, например, до примерно 30°C и фильтруют. Влажный осадок катализатора на фильтре можно промыть метанолом и фильтрат выпарить досуха при пониженном давлении при <40°C. К остатку можно добавить этанол, затем выпарить досуха и получить соединение формулы (V).

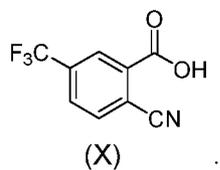
Соединение формулы (V) можно превратить в его фармацевтически приемлемую соль, например, в гидрохлорид, путем добавления подходящего растворителя, например, метил-трет-бутилового эфира, к соединению формулы (V), затем 25% этанольный раствор хлорида водорода. Смесь нагревают примерно при 40°C при перемешивании, затем охлаждают, например, примерно до 10°C. Смесь можно сконцентрировать в густую суспензию при пониженном давлении при <40°C и фильтровать, промыть и сушить например, примерно при 40°C в течение примерно 6 ч и получить гидрохлорид соединения формулы (V).

Указанный выше путь синтеза для получения соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли обладает тем преимуществом, что используются имеющиеся в продаже и легко обрабатываемые исходные вещества. Путь синтеза также является практичным, экономичным и пригодным для применения в крупном масштабе и дает конечный продукт с приемлемым выходом и высокой чистотой.

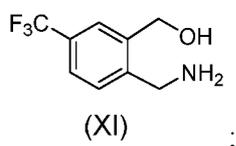
Альтернативно, соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль можно получить способом, предусматривающим стадии а') обработки соединения формулы (VI)



гексацианоферратом[II] в присутствии катализатора с получением соединения формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли



b') восстановления соединения формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли



c') обработки соединения формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли тионилхлоридом с получением соединения формулы (V); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

Для получения соединения формулы (X) подходящий растворитель, такой как смесь диметилацетамида, ксилола и воды, и подходящее основание, например, *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA), сначала добавляют в реакционный сосуд, предпочтительно в атмосфере азота. Тогда растворителями предпочтительно являются дегазированные несколько раз с помощью циклов вакуум-заполнение азотом. Затем добавляют подходящий катализатор, такой как палладиевый катализатор, например, ацетат палладия(II), и подходящий диалкилбиарилфосфиновый лиганд, например, ди-трет-бутил-(2-фенилфенил)фосфан (лиганд JohnPhos). После перемешивания добавляли соединение формулы (VI) и гексацианоферрат[II], например, тригидрат гексацианоферрата(II) калия, и смесь нагревают примерно при 90 -100°C и перемешивают до завершения реакции, обычно в течение примерно 2-4 ч. Затем смесь охлаждают и фильтруют, твердые вещества промывают ксилолом и собирают фильтрат.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (X) можно выделить из фильтрата, например, путем добавления к фильтрату дихлорметана (DCM) с последующим фильтрованием через целит. Затем pH фильтрата устанавливают равным <1 с помощью 30% водного раствора HCl, затем фазы разделяют. Затем к органической фазе можно добавить воду и повторно установить pH <1 помощью 30% водного раствора HCl и разделить фазы. Затем к органической фазе добавляют воду и после этого устанавливают

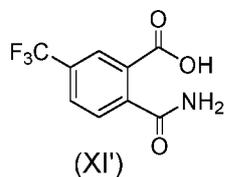
pH >12 с помощью 50% водного раствора NaOH и фазы разделяют. Затем pH водной фазы устанавливают равным <1 с помощью 30% водного раствора HCl. В заключение добавляют дихлорметан и фазы разделяют. Органическую фазу выпаривают досуха и получают соединение формулы (X).

Согласно другому варианту осуществления соединения формулы (X) можно выделить из фильтрата в виде его соли, например, натриевой соли путем установления pH фильтрата равным примерно 10-12 подходящим основанием, например, 50% водным раствором NaOH. Образовавшиеся твердые вещества можно отфильтровать, промыть ксилолом и высушить, например, при пониженном давлении примерно при 40°C и получить соединение формулы (X) в виде натриевой соли. При желании соединение формулы (X) можно выделить из его соли, например, натриевой соли путем растворения соли в подходящем растворителе, например, дихлорметане (DCM) или этилацетате. Затем добавляют воду и после этого водным раствором HCl устанавливают pH равным <3 и фазы разделяют. Соединение формулы (X) после этого можно выделить из органической фазы, например, выпариванием органической фазы досуха.

Восстановление соединения формулы (X) или его соли, например, натриевой соли, предпочтительно проводят путем добавления в реакционный сосуд в атмосфере азота соединения формулы (X) и подходящего растворителя, такого как тетрагидрофуран (THF). Смесь предпочтительно охлаждают, например, примерно до 10°C. Затем борогидрид, например, раствор борогидрида лития в тетрагидрофуране добавляют при температуре <15°C, затем добавляют комплекс трифторида бора с тетрагидрофураном (BF₃-THF) при температуре < 20°C. Смесь можно нагревать примерно при 50 – 70°C и перемешивать до завершения реакции, обычно в течение примерно 3-5 ч. Затем смесь можно охладить, например, примерно до 20°C, затем добавить метанол и воду при температуре <40°C. Значение pH реакционной смеси предпочтительно изменяют примерно до pH 11, например, путем добавления водного раствора NaOH. Раствор можно концентрировать в вакууме затем добавить дихлорметан (DCM) и воду. Затем фазы разделяют и в водную фазу добавляют этилацетат и сульфат натрия. Фазы разделяют и объединенные органические фазы можно выпарить досуха в вакууме и получить соединение формулы (XI).

Соединение формулы (XI) также можно выделить в виде его соли, например, гидрохлорида. В этом случае соединение формулы (X) или его соль восстанавливают, как описано выше, затем HCl в этаноле добавляли к органической фазе, которая содержит соединение формулы (XI). Последующее выпаривание органической фазы дает соединение формулы (XI) в виде его гидрохлорида.

Альтернативно, соединение формулы (XI) или его соль можно получить из соединения формулы (X) или его соли путем образования 2-карбамоил-5-(трифторметил)бензойной кислоты (XI') в качестве промежуточного продукта для восстановления.



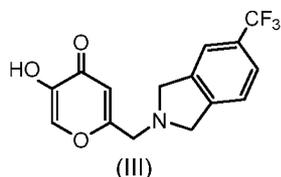
Соединение формулы (XI') можно получить путем растворения соединения формулы (X) или его соли, например, натриевой соли в подходящем растворителе, например, трет-бутаноле в присутствии подходящего основания, например, гидроксида калия или гидроксида натрия. Смесь можно нагревать примерно при 80 – 90°C и перемешивать до завершения реакции, обычно в течение примерно 1-3 ч. Затем смесь можно охладить и добавить водный раствор HCl до установления pH 2-3. Смесь можно экстрагировать, например, с помощью EtOAc и органические можно выпарить и получить соединение формулы (XI'). Восстановление соединения формулы (XI') в соединение формулы (XI) предпочтительно проводят путем обработки соединения формулы (XI') борогидридом, например, борогидридом лития и комплексом BF₃-THF в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF). Смесь можно нагревать примерно до 50 – 70°C и перемешивать до завершения реакции, обычно в течение примерно 3-5 ч. Затем смесь можно охладить, например, примерно до 0°C, затем добавить метанол и воду. Значение pH реакционной смеси предпочтительно доводят примерно до pH 10, например, путем добавления водного раствора NaOH. Раствор можно концентрировать в вакууме затем добавить дихлорметана (DCM) и воду. Фазы можно разделить и водную фазу экстрагировать с помощью DCM. Объединенные органические фазы можно выпарить досуха в вакууме и получить соединение формулы (XI). При желании соединение формулы (XI) можно выделить в виде гидрохлорида путем добавления HCl-EtOH к органической фазе и последующего выпаривания органической фазы досуха.

Для получения соединения формулы (V) соединение формулы (XI) или его соль и подходящий растворитель, например, изопропилацетат добавляют в реакционный сосуд. Тионилхлорид в изопропилацетате медленно, например, за 1 ч добавляют к смеси примерно при 20°C. Реакционную смесь перемешивают до завершения реакции, обычно в течение примерно 1-4 ч. Затем медленно добавляют раствор NaOH, например, за 1 ч, примерно при 20°C. Образовавшиеся фазы разделяют и органическую фазу выпаривают досуха, например, при пониженном давлении и получают соединение формулы (V).

Соединение формулы (V) можно превратить в его фармацевтически приемлемую соль, например, в гидрохлорид, путем добавления подходящего растворителя, например, этилацетата к соединению формулы (V), последующим медленным добавлением этанольного раствора хлорида водорода до осаждения. Смесь фильтруют, промывают гексаном и этилацетатом и сушат, например, в вакууме при 40°C и получают гидрохлорид соединения формулы (V).

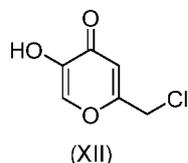
Указанный выше путь синтеза для получения соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли обладает тем преимуществом, что используются имеющиеся в продаже и легко обрабатываемые исходные вещества и предусматривает небольшое количество стадий синтеза, и дает конечный продукт высокой чистоты.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (III)



получают способом, предусматривающим стадии

a'') проведения реакции соединения формулы (XII)



с гидрохлоридом 5-(трифторметил)изоиндолина (V) в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

b'') добавления изопропилового спирта и воды к смеси; и

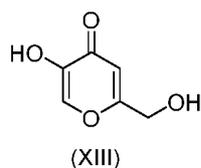
c'') выделения соединения формулы (III).

Этот способ можно провести путем добавления соединения формулы (XII), гидрохлорида 5-(трифторметил)изоиндолина (V), N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) и диметилсульфоксида в реакционный сосуд в атмосфере азота. Количество диметилсульфоксида предпочтительно равно примерно 350 - 450 мл, например, 400 мл на 100 г исходного соединения (XII). Количество DIPEA предпочтительно равно примерно 200-400 мл, например, 350 мл на 100 г исходного соединения (XII). Затем смесь перемешивают при температуре, которая обычно равна от примерно 30°C до примерно 50°C, например, 40 ± 5°C, в течение времени, достаточного для завершения реакции. Время реакции обычно находится в диапазоне от примерно 1 ч до примерно 6 ч, обычно примерно 2 - 4 ч. Затем к реакционной смеси добавляют смесь изопропилового спирта и

воды необязательно с уксусной кислотой. Отношение объема изопропилового спирта к объему воды предпочтительно составляет от примерно 1:2 до примерно 1:4, например, примерно 1:3. При желании в смесь можно внести затравку. Затем смесь перемешивают в течение примерно 1-2 ч при $40 \pm 5^\circ\text{C}$ и затем охлаждают до температуры, которая равна от примерно 0°C до примерно 20°C , например, $10 \pm 5^\circ\text{C}$. Охлаждение предпочтительно проводят в течение примерно от 2 до 4 ч, например, в течение примерно 2,5 ч. Смесь перемешивают в течение времени, достаточного для осаждения, например, примерно в течение 1 ч. Осадившуюся массу можно выделить, например, путем фильтрования, промывки водой и холодным изопропанолом. Продукт можно высушить при пониженном давлении примерно при $40 - 60^\circ\text{C}$ и получить соединение формулы (III).

Указанный выше способ получения соединения формулы (III) обладает преимуществом простой обработки и превосходного выхода.

Соединение формулы (XII) надлежащим образом можно получить по реакции соединения формулы (XIII)

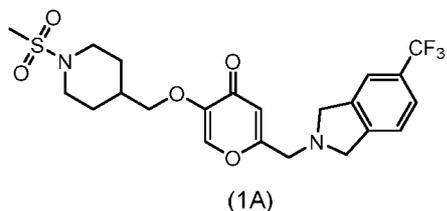


с тионилхлоридом в ацетонитриле с добавлением воды, охлаждением смеси и выделением соединения формулы (XIII).

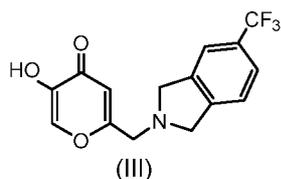
Для проведения этого способа ацетонитрил и койевую кислоту (XIII) помещают в реакционный сосуд в атмосфере азота. Количество ацетонитрила предпочтительно равно примерно 350 мл на 100 г исходного соединения (XIII). Смесь предпочтительно нагревают при температуре, которая равна от примерно 30°C до примерно 60°C , например, $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Затем медленно добавляют тионилхлорид, например, в течение примерно 0,5 – 1 ч, поддерживая температуру примерно при $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивают в течение времени, достаточного для завершения реакции, например, примерно 0,5 - 1 ч. Затем медленно добавляют воду, например, в течение примерно 0,5 – 1 ч, поддерживая температуру примерно при $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Отношение количества воды к количеству ацетонитрила предпочтительно составляет от примерно 1 : 1,5 до примерно 1 : 2, например, примерно 1 : 1,75. Смесь перемешивают при этой температуре в течение не менее 0,5 ч, затем охлаждают, например, до температуры, которая равна от примерно 0°C до примерно 10°C . Охлаждение проводят медленно, например, в течение от 2 до 8 ч. Осадившуюся массу затем можно выделить, например, путем фильтрования, промывки

водой и ацетонитрилом и высушить, например, при пониженном давлении примерно при 40 – 60°C, и получить соединение формулы (XII).

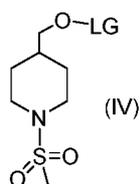
Соединение формулы (1A) или его фармацевтически приемлемую соль



можно получить по реакции соединения формулы (III)



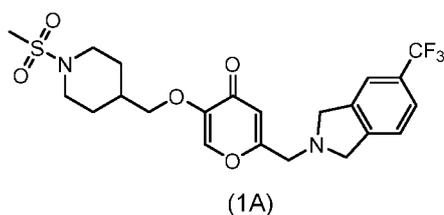
с соединением формулы (IV)



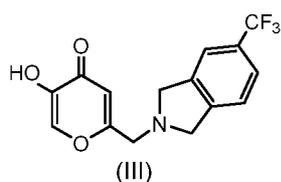
где LG означает отщепляющуюся группу, выбранную из группы, включающей мезильную или тозилльную группу,

с получением соединения формулы (1A) и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

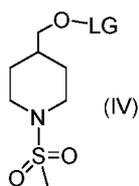
Согласно одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (1A) или его фармацевтически приемлемую соль



получают способом, предусматривающим стадии i'') проведения реакции соединения формулы (III)



с соединением формулы (IV);



где LG означает отщепляющуюся группу, выбранную из группы, включающей мезильную или тозилльную группу,

в диметилсульфоксиде в присутствии карбоната цезия;

ii'') добавления ацетонитрила и воды к смеси; и

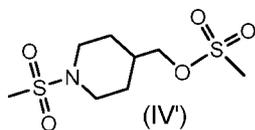
iii'') выделения соединения формулы (1A); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

Этот способ можно провести путем добавления в реактор в атмосфере азота диметилсульфоксида, соединения формулы (III), соединения формулы (IV) и карбоната цезия. Количество диметилсульфоксида предпочтительно равно 5 л на 1 кг исходного соединения (III). Реакцию предпочтительно проводят при повышенной температуре, например, при температуре от примерно 40°C до примерно 80°C, например, примерно при 50 - 75°C. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре до завершения реакции. Время реакции обычно находится в диапазоне от примерно 1 ч до примерно 6 ч, обычно от примерно 2 ч до примерно 3 ч. Затем добавляют ацетонитрил и воду при температуре от примерно 40°C до примерно 80°C, например, примерно при 50 - 75°C. Смесь охлаждают и при желании вносят затравку, например, примерно при температуре от 50 до 70°C. Кроме того, можно добавить воду и суспензию перемешивают в течение примерно 1-2 ч, например, примерно при температуре от 50 до 70°C. Отношение объема ацетонитрила к объему воды в конце добавления воды предпочтительно находится в диапазоне примерно от 1:1,5 до 1:2. Затем смесь медленно охлаждают до температуры, которая обычно может находиться в диапазоне от примерно 5°C до примерно 25°C, например, 20 ± 5°C. Охлаждение предпочтительно проводят в течение примерно от 2 до 4 ч, например, в течение примерно 3,0 ± 0,5 ч. Затем смесь перемешивают в течение времени, достаточного для осаждения, например, в течение примерно 2-8 ч, затем выделяют конечный продукт, например, путем фильтрования. Продукт можно промыть водой и холодным изопропанолом. Выделенные влажные твердые вещества можно высушить, например, при пониженном давлении примерно при 40 - 60°C и получить соединение формулы (1A).

При желании соединение (1A) можно превратить в его фармацевтически приемлемую соль по методикам, известным в данной области техники.

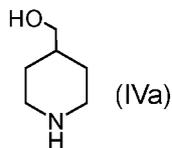
Указанный выше способ получения соединения формулы (1A) обладает тем преимуществом, что имеется возможность кристаллизации конечного продукта прямо из реакционного растворителя с хорошим выходом, слабой окраской и высокой чистотой без необходимости очистки конечного продукта с помощью колоночной хроматографии.

Соединение формулы (IV')



можно получить способом, предусматривающим стадии

a) проведения реакции соединения формулы (IVa)



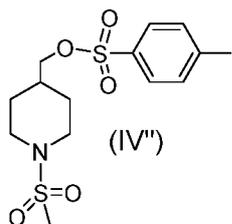
с метансульфонилхлоридом в растворителе ацетонитриле-пиридине;

b) добавления воды и уксусной кислоты к смеси; и

c) выделения соединения формулы (IV').

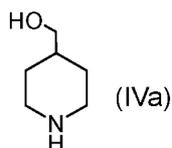
Способ можно провести путем добавления в реакционный сосуд в атмосфере азота ацетонитрила, пиридина и пиперидин-4-илметанола (IVa). Отношение объема ацетонитрила к объему пиридина на стадии a) обычно составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1, например, примерно 1:1. Количество смеси ацетонитрил/пиридин предпочтительно равно от примерно 600 мл до примерно 700 мл на 100 г исходного соединения (IVa). Метансульфонилхлорид добавляют медленно, например, в течение 0,5 – 1 ч, поддерживая температуру ниже 35°C. Затем температуру смеси можно установить равной примерно 25 - 50°C, например, равной 35 ± 5°C, и перемешивать в течение времени, достаточного для завершения реакции. Время реакции обычно равно от примерно 1 ч до примерно 6 ч, обычно примерно 2 - 3 ч. Затем к смеси быстро добавляют воду, затем уксусную кислоту. Отношение объема воды к объему уксусной кислоты может составлять от примерно 5:1 до примерно 10:1, например, примерно 7:1. Затем смесь охлаждают до температуры, которая равна от примерно -10°C до примерно 10°C, например, 0 ± 5°C. Охлаждение можно провести в течение примерно от 1 до 6 ч, например, в течение примерно 3 ч, затем перемешивать в течение времени, достаточного для полного осаждения, например, в течение примерно 1 ч, затем выделить конечный продукт, например, путем фильтрования. Осадившийся продукт можно промыть водой и высушить, например, при пониженном давлении примерно при 40 – 60°C и получить кристаллическое соединение формулы (IV).

Соединение формулы (IV'')

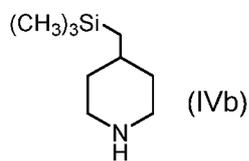


можно получить способом, предусматривающим стадии

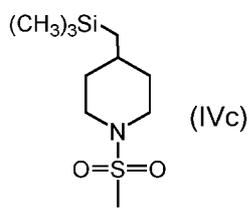
a) проведения реакции соединения формулы (IVa)



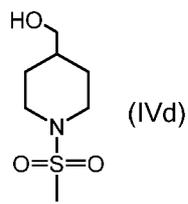
с хлортриметилсиланом с получением соединения формулы (IVb)



b) проведения реакции соединения формулы (IVb) с метансульфонилхлоридом с получением соединения формулы (IVc)



c) обработки соединения формулы (IVc) п-толуолсульфоновой кислотой в присутствии метанола с получением соединения формулы (IVd)



d) проведения реакции соединения формулы (IVd) с п-толуолсульфонилхлоридом с получением соединения формулы (IV'').

Способ можно провести путем добавления в реакционный сосуд в атмосфере азота пиперидин-4-илметанола, подходящего растворителя, такого как дихлорметан, и основания, такого как 1,1,3,3-тетраметилгуанидин. Затем хлортриметилсилан постепенно добавляют, например, в течение 1 ч, поддерживая температуру равной ниже 25°C. После перемешивания, например, в течение примерно 1 ч добавляют основание, такое как N-метилморфолин, затем смесь охлаждают, например, до температуры ниже 10°C. Затем

метансульфонилхлорид добавляют медленно, например, в течение примерно 2 ч, поддерживая температуру равной ниже 25°C. После завершения реакции реакцию можно остановить, например, путем добавления 5% водного раствора аммиака. Органический слой выделяют и объединяют с водой, затем устанавливают значение pH, равное 5-6, например, лимонной кислотой. Органический слой отделяют и добавляют п-толуолсульфоновую кислоту, например, в виде моногидрата и метанол. Часть растворителя можно отогнать, предпочтительно добавляют ацетонитрил и затем дополнительно отгоняют растворитель. Остатку дают охладиться и добавляют пиридин. Затем смесь добавляют медленно, например, в течение примерно 1,5 ч, к смеси пиридина и п-толуолсульфонилхлорида, поддерживая температуру равной ниже 40°C, затем перемешивают. Затем добавляют воду и суспензию охлаждают, например, примерно до 0°C в течение нескольких часов, например, в течение примерно 3 ч. Затем смесь можно перемешивать в течение в течение времени, достаточного для полного осаждения, например, в течение примерно 2 ч, затем выделить конечный продукт, например, путем фильтрации. Осадок можно промыть водой и охлажденным льдом изопропанолом и высушить, например, при пониженном давлении примерно при 40 – 50°C и получить соединение формулы (IV'').

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими неограничивающими примерами.

Пример 1. Получение 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4*H*-пиран-4-она (XII)

В реактор в атмосфере азота добавляли ацетонитрил (525 мл) и койевую кислоту (XIII) (150 г). Смесь нагревали при $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Тионилхлорид (85 мл) добавляли в течение примерно 30 мин, поддерживая температуру равной $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали до завершения реакции, в течение примерно 30 мин. Воду (300 мл) медленно добавляли в течение примерно 30 мин, поддерживая температуру равной $45 \pm 5^\circ\text{C}$, затем перемешивали в течение примерно 1 ч. Суспензию охлаждали до $5 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение нескольких часов, затем перемешивали в течение примерно 1 ч. Продукт собирали и промывали водой (450 мл) и ацетонитрилом (375 мл). Продукт сушили при 40 - 60°C в вакууме и получали 143,7 г (84,8%) искомого соединения.

Пример 2. Получение 5-(трифторметил)изоиндолин-1,3-диона (VII)

В реактор в атмосфере азота помещали диметилацетамид (425 л), 2-хлор-5-(трифторметил)бензойную кислоту (212 кг) и цианид меди (146 кг). Реакционную смесь нагревали при 128°C и перемешивали в течение примерно 17 ч. Смесь охлаждали до < 45°C и раствор хлорид железа(III) (308 кг) в воде (531 л) добавляли при < 50°C, затем

добавляли 30% водный раствор хлористоводородной кислоты (122 кг) при $< 50^{\circ}\text{C}$. Смесь нагревали при 65°C и перемешивали в течение примерно 1 ч. Смесь охлаждали до 30°C и добавляли воду (2124 л). Смесь дополнительно охлаждали до 5°C , перемешивали в течение примерно 1 ч и неочищенный продукт фильтровали и промывали водой (212 л). В реактор в атмосфере азота помещали бикарбонат натрия (53 кг), воду (1062 л) и выделенный неочищенный продукт. Смесь перемешивали в течение примерно 0,5 ч, фильтровали, промывали водой (212 л) и сушили в вакууме при $50-55^{\circ}\text{C}$. Высушенный неочищенный продукт и этилацетат (2124 л) помещали в реактор и смесь нагревали при 45°C и перемешивали в течение примерно 0,5 ч. Смесь охлаждали до 30°C , фильтровали и твердые вещества промывали этилацетатом (425 л). Фильтраты концентрировали в вакууме при $< 45^{\circ}\text{C}$. После отгонки суспензию охлаждали до 25°C и добавляли метанол (956 л) и воду (956 л). Суспензию перемешивали в течение примерно 1 ч при 25°C и фильтровали. Твердые вещества промывали водой (106 л) и сушили в вакууме при $50-55^{\circ}\text{C}$. Выход 156 кг (74%) искомого соединения.

Пример 3. Получение 2-бензил-5-(трифторметил)изоиндолин-1,3-диона (VIIIa)

В реактор в атмосфере азота помещали диметилацетамид (250 л), 5-(трифторметил)изоиндолин-1,3-дион (49,9 кг), карбонат калия (80 кг) и бензилбромид (60 кг). Реакционную смесь нагревали при 30°C , перемешивали до завершения реакции в течение примерно 11 ч и охлаждали до 20°C . Реакционную смесь добавляли в другой реактор, содержащий воду (749 л), при 25°C . Смесь перемешивали в течение примерно 3 ч при 25°C , фильтровали через фильтр-осушитель, промывали водой (50 л), сушили в течение примерно 6 ч при 55°C и охлаждали до 10°C . В фильтр-осушитель добавляли н-гептан (200 л) и суспензию перемешивали в течение примерно 1 ч при 10°C . Суспензию фильтровали и промывали н-гептаном (50 л) и сушили в вакууме при 55°C в течение примерно 8 ч. Выход 58 кг (83%) искомого соединения.

Пример 4. Получение 2-бензил-5-(трифторметил)изоиндолина (IXa)

В реактор, продуваемый азотом, помещали тетрагидрофуран (5000 л), 2-бензил-5-(трифторметил)изоиндолин-1,3-дион (200 кг), борогидрид натрия (206 кг) и комплекс трифторида бора с тетрагидрофураном (828 кг) при 30°C . Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции в течение примерно 40 ч. Смесь охлаждали до 5°C и добавляли метанол (1000 л). Смесь нагревали при 60°C , перемешивали в течение примерно 2 ч и охлаждали до 5°C . Добавляли хлористоводородную кислоту (530 л) и воду (1100 л) и смесь концентрировали и получали густую суспензию. К суспензии добавляли гидроксид натрия (400 кг), растворенный в воде (1500 л), затем этилацетат (1000 л).

Суспензию фильтровали и твердые вещества дважды промывали этилацетатом (2×400 л). Фильтраты помещали в чистый реактор, фазы разделяли и водный слой подвергали обратной экстракции промывочными растворами этилацетата. Все органические фазы объединяли и выпаривали досуха. К неочищенному веществу добавляли н-гептан (200 л) и смесь выпаривали досуха. К неочищенному веществу добавляли н-гептан (200 л) и активированный древесный уголь (20 кг) и смесь перемешивали при 30°C в течение примерно 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали и осадок на фильтре промывали н-гептаном (200 л). Фильтрат и промывочные растворы объединяли и выпаривали досуха. Выход 134 кг (67%) искомого соединения.

Пример 5. Получение гидрохлорида 5-(трифторметил)изоиндолина (V)

В реактор в атмосфере азота добавляли метанол (1090 л), 2-бензил-5-(трифторметил)изоиндолин (109 кг) и 10% Pd/C (11 кг). Реакционную смесь гидрировали при 40°C и 8-10 бар до завершения реакции в течение примерно 8 ч. Смесь охлаждали до 30°C и фильтровали. Влажный осадок катализатора на фильтре промывали метанолом (218 л) и фильтрат выпаривали досуха в вакууме при <40°C. К остатку добавляли этанол (218 л) и смесь выпаривали досуха в вакууме при <40°C. К остатку добавляли метил-трет-бутиловый эфир (763 л). Смесь охлаждали до 10°C и добавляли 25% этанольный раствор хлорида водорода (109 л). Смесь нагревали при 40°C, перемешивали в течение примерно 15 мин, охлаждали до 10°C и перемешивали в течение примерно 1,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме при <40°C и получали густую суспензию, и фильтровали. Влажный осадок на фильтре промывали метил-трет-бутиловым эфиром (109 л) и сушили при 40°C в течение примерно 6 ч. Выход 36,5 кг (34%) искомого соединения.

Пример 6. Получение натриевой соли 2-циано-5-(трифторметил)бензойной кислоты (X)

В реактор в атмосфере азота помещали диметилацетамид (20 мл), ксилол (40 мл), воду (3,8 мл) и DIPEA (6,3 мл). Растворители дегазировали тремя циклами вакуум-заполнение азотом. К дегазированным растворителям добавляли ацетат палладия(II) (0,34 г) и лиганд JohnPhos (0,98 г). Смесь перемешивали в течение примерно 0,5 ч, затем добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)бензойную кислоту (5 г) и тригидрат гексацианоферрата(II) калия (7,26 г). Смесь нагревали при 95°C и перемешивали до завершения реакции в течение примерно 3 ч. Смесь охлаждали до 20°C, фильтровали и твердые вещества промывали ксилолом (15 мл). Значение pH фильтрата устанавливали равным 10-12 помощью 50% раствора NaOH (3 мл). Образовавшиеся твердые вещества

фильтровали, промывали ксилолом (10 мл) и сушили в вакууме при 40°C. Выход 2,3 г (46,5%) искомого соединения.

Пример 7. Получение 2-циано-5-(трифторметил)бензойной кислоты (X)

В реакционный сосуд добавляли натриевую соль 2-циано-5-(трифторметил)бензойной кислоты (0,20 г), воду (3 мл) и дихлорметан (5 мл), затем смесь перемешивали при КТ. Затем добавляли 3% водный раствор HCl до установления pH водной фазы, равного 2-3. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Органические фазы объединяли и выпаривали и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (0,14 г, 79%).

Пример 8. Получение (2-(аминометил)-5-(трифторметил)фенил)метанола (XI)

В реактор в атмосфере азота помещали тетрагидрофуран (7 мл) и 2-циано-5-(трифторметил)бензойную кислоту (1 г). Смесь охлаждали до 10°C и добавляли 2 М раствор борогидрида лития в тетрагидрофуране (10,2 мл) при <15°C, затем добавляли комплекс BF₃-THF (15,3 мл) при < 20°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали до завершения реакции в течение примерно 4 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и добавляли метанол (5 мл) и воду (8 мл) при <40°C. Раствор концентрировали в вакууме и добавляли дихлорметан (15 мл) и воду (15 мл). Фазы разделяли и в водную фазу добавляли этилацетат (15 мл) и сульфат натрия (20 г). Фазы разделяли и органические фазы объединяли и выпаривали досуха в вакууме. Выход 0,7 г (76%) искомого соединения.

Пример 9. Получение (2-(аминометил)-5-(трифторметил)фенил)метанола (XI) (альтернативный способ)

В реакционный сосуд в атмосфере азота добавляли натриевую соль 2-циано-5-(трифторметил)бензойной кислоты (0,50 г) и тетрагидрофуран (9,0 мл) при 0°C, затем по каплям добавляли 2 М раствор борогидрида лития в тетрагидрофуране (THF) (4,3 мл) и комплекс BF₃-THF (1,4 мл). Смесь нагревали при комнатной температуре (RT) и перемешивали в течение 30 мин. Для завершения реакции смесь нагревали при 70°C в течение примерно 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C, затем осторожно добавляли метанол (5,0 мл) и воду (5,0 мл). Значение pH смеси устанавливали равным ~11 путем добавления нескольких капель 50% NaOH. Затем смесь нагревали до 55°C в течение 30 мин, затем охлаждали до RT. Смесь фильтровали через фильтрующий слой и промывали небольшим количеством тетрагидрофурана. Летучие вещества выпаривали и остаток перемешивали с дихлорметаном (15 мл) и водой (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу

экстрагировали дихлорметаном (15 мл). Органические фазы объединяли и выпаривали досуха в вакууме и получали неочищенный искомый продукт (0,41 г, 95%).

Пример 10. Получение гидрохлорида (2-(аминометил)-5-(трифторметил)фенил)метанола (XI)

В реакционный сосуд в атмосфере азота добавляли натриевую соль 2-циано-5-(трифторметил)бензойной кислоты (0,50 г) и THF (9,0 мл). Суспензию охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли 2 М раствор борогидрида лития в THF (4,3 мл) и комплекс BF₃-THF (1,4 мл). Смесь нагревали при КТ и перемешивали в течение 30 мин. Для завершения реакции смесь нагревали при 70°C в течение примерно 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C, затем осторожно добавляли метанол (5,0 мл) и воду (5,0 мл). Значение рН смеси устанавливали равным ~11 путем добавления нескольких капель 50% NaOH. Затем смесь нагревали при КТ и летучие вещества выпаривали. Остаток смешивали с DCM (15 мл) и водой (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (15 мл). Органические фазы объединяли и охлаждали до 0°C, затем добавляли HCl-EtOH (2,0 мл). Летучие вещества выпаривали и получали неочищенное искомое соединение (0,43 г, 84%).

Пример 11. Получение гидрохлорида (2-(аминометил)-5-(трифторметил)фенил)метанола (XI) (альтернативный способ)

В реакционный сосуд в атмосфере азота добавляли неочищенную 2-циано-5-(трифторметил)бензойную кислоту (0,14 г) и THF (3,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли 2 М раствор борогидрида лития в THF (1,3 мл) и комплекс BF₃-THF (0,43 мл). Смесь нагревали при КТ и перемешивали в течение 1 ч. Для завершения реакции смесь нагревали при 70°C в течение примерно 1,5 ч. Затем смесь охлаждали до RT в течение 1 ч и затем до 0°C, затем осторожно добавляли метанол (2,0 мл) и воду (2,0 мл). Значение рН смеси устанавливали равным ~11 путем добавления нескольких капель 50% NaOH. Затем смесь нагревали при КТ и летучие вещества выпаривали. Остаток смешивали с DCM (10 мл) и водой (5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органические фазы объединяли и охлаждали до 0°C, затем добавляли HCl-EtOH (1,0 мл). Летучие вещества выпаривали и получали искомое соединение (0,17 г, 109%).

Пример 12. Получение гидрохлорида (2-(аминометил)-5-(трифторметил)фенил)метанола (XI) (альтернативный способ)

В реакционный сосуд в атмосфере азота добавляли натриевую соль 2-циано-5-(трифторметил)бензойной кислоты (0,50 г), гидроксид калия (0,60 г) и трет-бутанол (3,5

мл). Смесь нагревали при 85°C и перемешивали до полного израсходования исходного вещества в течение примерно 2 ч. Затем смесь охлаждали до RT и добавляли 3% водный раствор HCl до установления pH, равного 2-3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Органические фазы объединяли и выпаривали и получали неочищенную 2-карбамоил-5-(трифторметил)бензойную кислоту (XI') (0,45 г, 91%). Продукт предыдущей стадии и тетрагидрофуран (8,5 мл) добавляли в реакционный сосуд в атмосфере азота. Суспензию охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли 2 М раствор борогидрида лития в THF (4,0 мл) и комплекс BF₃-THF (1,4 мл). Смесь нагревали при КТ и перемешивали в течение 1,5 ч. Для завершения реакции смесь нагревали при 68°C в течение примерно 3 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C, затем осторожно добавляли метанол (5,0 мл) и воду (5,0 мл). Значение pH смеси устанавливали равным ~10 путем добавления нескольких капель 50% водного раствора NaOH, затем смесь нагревали при 55°C в течение 20 мин и в заключение охлаждали до RT. Смесь фильтровали через фильтрующий слой и промывали небольшим количеством THF. Летучие вещества выпаривали и остаток смешивали с DCM (15 мл) и водой (5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (15 мл). Органические фазы объединяли и охлаждали до 0°C, затем добавляли HCl-EtOH (1,8 мл). Летучие вещества выпаривали и получали неочищенное искомое соединение (0,32 г, 69%).

Пример 13. Получение гидрохлорида 5-(трифторметил)изоиндолина (V) (альтернативный способ)

В реакционный сосуд добавляли (2-(аминометил)-5-(трифторметил)фенил)метанол (0,2 г) и изопропилацетат (1 мл), затем к реакционной смеси добавляли смесь изопропилацетата (1 мл) и тионилхлорида (0,09 мл) при 20°C в течение примерно 1 ч. После добавления реакционную смесь перемешивали до завершения реакции в течение примерно 2 ч. Добавляли 50% раствор NaOH (0,4 мл) при 20°C в течение примерно 1 ч. Образовавшиеся фазы разделяли и органическую фазу выпаривали досуха в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (1 мл) и по каплям добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этаноле, пока не начинали образовываться твердые вещества. Продукт фильтровали, трижды промывали гексаном (3×2 мл) и этилацетатом (2 мл). Выход 49 мг (23%) искомого соединения.

Пример 14. Получение гидрохлорида 5-(трифторметил)изоиндолина (V) (альтернативный способ)

В реакционный сосуд добавляли тионилхлорид (0,22 мл) и изопропилацетат (10,0 мл). В другом реакционном сосуде (2-(аминометил)-5-(трифторметил)фенил)метанол (0,43

г) растворяли в изопропилацетате (10,0 мл) и раствор добавляли в реакционный сосуд шприцевым насосом в течение 50 мин при КТ. После добавления смесь перемешивали до полного израсходования исходного вещества в течение примерно 1,5 ч. Затем добавляли 5 М водный раствор NaOH (2,6 мл) в течение 45 мин при 20°C, затем смесь нагревали при 30°C. Для завершения реакции через 1 ч в течение 30 мин добавляли 5 М водный раствор NaOH (1,3 мл). Смесь обрабатывали путем добавления воды (5 мл), фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (2×5 мл). Затем органическую фазу охлаждали до 0°C и добавляли HCl-EtOH (3,0 мл). Летучие вещества выпаривали и неочищенный остаток при обработке ультразвуком перемешивали с изопропанолом (2,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C в течение 10 мин и фильтровали через фильтрующую воронку из пористого стекла. Остаток промывали холодным изопропанолом (2×0,5 мл) и сушили в вакууме и получали неочищенное искомое соединение (97 мг, 20%).

Пример 15. Получение гидрохлорида 5-(трифторметил)изоиндолина (V) (альтернативный способ)

В реакционный сосуд добавляли гидрохлорид (2-(аминометил)-5-(трифторметил)фенил)метанола (0,51 г) и изопропилацетат (10 мл), затем добавляли смесь изопропилацетата (11 мл) и тионилхлорида (0,22 мл) при КТ. После добавления, смесь перемешивали до полного израсходования исходного вещества в течение примерно 2,5 ч. Затем в течение 1 ч добавляли 5 М водный раствор NaOH (2,8 мл) и смесь нагревали при 30°C. Для завершения реакции через 1 ч в течение 30 мин добавляли 5 М водный раствор NaOH (1,4 мл). Смесь обрабатывали путем добавления воды (5 мл), затем фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (5 мл). Затем органическую фазу охлаждали до 0°C и добавляли HCl-EtOH (2,5 мл). Летучие вещества выпаривали и неочищенный остаток при обработке ультразвуком перемешивали с изопропанолом (2,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C в течение 30 мин и фильтровали через фильтрующую воронку из пористого стекла. Остаток промывали холодным изопропанолом (2×0,5 мл) и сушили отсасыванием и получали неочищенное искомое соединение (0,35 г, 73%).

Пример 16. Получение 5-гидрокси-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-она (III)

В реактор в атмосфере азота добавляли диметилсульфоксид (75 мл), 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4H-пиран-4-он (20 г), 5-(трифторметил)изоиндолин.HCl (31 г) и N,N-диизопропилэтиламин (48 мл). Реакционную смесь нагревали при 40 ± 5°C и перемешивали до завершения реакции в течение примерно 3 ч. Добавляли IPA (45 мл), AcOH (3,6 мл) и воду (123 мл) при 40 ± 5°C. Во время добавления воды в реакционную

смесь вносили затравку. Суспензию перемешивали в течение примерно 1 ч при $40 \pm 5^\circ\text{C}$, охлаждали до $10 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение примерно 2,5 ч и перемешивали в течение не менее 1 ч при конечной температуре. Продукт собирали и промывали водой (60 мл) и холодным изопропанолом (60 мл). Выделенные влажные твердые вещества сушили при $40 - 60^\circ\text{C}$ в вакууме. Выход 34,3 г (89%) искомого соединения.

Пример 17. Получение (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфоната (IV')

В реактор в атмосфере азота добавляли ацетонитрил (225 мл), пиридин (289 мл) и пиперидин-4-илметанол (IV) (75 г). Температуру смеси устанавливали равной $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Метансульфонилхлорид медленно добавляли в течение 30 мин, поддерживая температуру ниже 35°C . Температуру устанавливали равной $35 \pm 5^\circ\text{C}$ и смесь перемешивали в течение 2 ч. Быстро добавляли воду (300 мл), затем уксусную кислоту (45 мл). Полученную массу охлаждали в течение 3 ч до $0 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1 ч, затем фильтровали. Продукт промывали водой (2 раза по 225 мл) и сушили в вакууме при $40 - 60^\circ\text{C}$ и получали 153,3 г (86,8%) искомого соединения.

Пример 18. Получение (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (IV'')

В реактор в атмосфере азота добавляли дихлорметан (700 мл), пиперидин-4-илметанол (100 г) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (133 мл). Смесь перемешивали до полного растворения и затем охлаждали до температуры ниже 10°C . Хлортриметилсилан (138 мл) добавляли в течение примерно 1 ч, поддерживая температуру ниже 25°C , затем перемешивали в течение примерно 1 ч при 20°C . Добавляли N-метилморфолин (131 мл) и смесь охлаждали до температуры ниже 10°C . Метансульфонилхлорид (82 мл) добавляли в течение примерно 2 ч, поддерживая температуру ниже 25°C . Затем смесь перемешивали в течение примерно 30 мин при 20°C и затем реакцию останавливали путем добавления 5% водного раствора аммиака (500 мл). После кратковременного перемешивания слои разделяли. Органический слой объединяли с водой (400 мл) и значение pH устанавливали равным 5-6 лимонной кислотой (примерно 35,0 г). Слои разделяли и добавляли метанол (140 мл) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (8,3 г). Примерно 500 мл отгоняли при атмосферном давлении. Добавляли ацетонитрил (400 мл) и проводили отгонку, пока не собирали примерно 440 мл (конечная температура равна примерно $84-85^\circ\text{C}$). Остатку давали охладиться до 20°C и добавляли пиридин (100 мл). Раствор переносили в капельную воронку. В другой сосуд в атмосфере азота добавляли пиридин (320 мл) и п-толуолсульфонилхлорид (199 г) и температуру устанавливали равной 35°C . Содержимое

капельной воронки добавляли в течение примерно 1,5 ч, поддерживая температуру ниже 40°C, затем перемешивали в течение 2 ч при 30°C. Медленно добавляли воду (600 мл). После добавления примерно 150 мл добавляли изопропанол (200 мл) для получения лучше перемешивающейся смеси. Суспензию сначала нагревали при 40°C и затем охлаждали до 0°C в течение нескольких часов. Массу перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (200 мл) и охлажденным льдом изопропанолом (200 мл). Продукт сушили в вакууме при 40-50°C и получали 226,5 г (75,1%) искомого соединения.

Пример 19. Получение 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4*H*-пиран-4-она (1А)

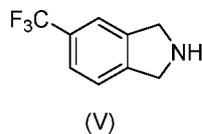
В реактор в атмосфере азота добавляли диметилсульфоксид (100 мл), 5-гидрокси-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4*H*-пиран-4-он (20 г), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (20 г) и карбонат цезия (25 г). Реакционную смесь нагревали при 70 ± 5°C и перемешивали до завершения реакции в течение примерно 2,5 ч. Ацетонитрил (60 мл) и воду (90 мл) добавляли при 70 ± 5°C. Смесь охлаждали и вносили затравку при 65 ± 3°C и добавляли воду (20 мл) при такой же температуре. Суспензию перемешивали в течение 1,5 ± 0,5 ч при 65 ± 3°C, охлаждали до 20 ± 5°C в течение 3,0 ± 0,5 ч и затем перемешивали в течение не менее 2 ч при конечной температуре. Продукт собирали и промывали водой (60 мл) и холодным изопропанолом (40 мл). Выделенные влажные твердые вещества сушили при 40 - 60°C в вакууме. Выход 26,7 г (85%) искомого соединения.

Пример 20. Получение 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4*H*-пиран-4-она (1А) (альтернативный способ)

В сосуд, продутый азотом, помещали диметилсульфоксид (75 мл), 5-гидрокси-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4*H*-пиран-4-он (15 г, 48,2 ммоль), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (19,26 г, 55,4 ммоль) и карбонат цезия (18,84 г, 57,8 ммоль). Смесь нагревали при 50°C и перемешивали до завершения реакции, в течение примерно 3 ч. Добавляли ацетонитрил (45 мл), затем воду (82,5 мл) в течение примерно 20 мин. Во время добавления воды в смесь вносили затравку. Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 1 ч затем ее охлаждали 20°C в течение 3 ч и перемешивали в течение ночи. Продукт собирали фильтрованием, промывали водой (45 мл) и охлажденным 2-пропанолом (30 мл). Продукт сушили в вакууме при 50°C и получали 23,7 г искомого соединения.

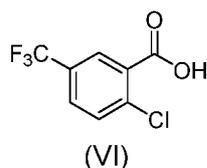
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли

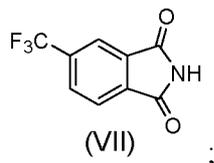


предусматривающий стадии

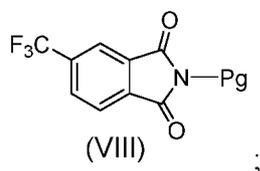
a) обработки соединения формулы (VI)



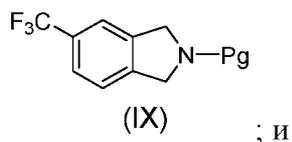
цианидом меди с получением соединения формулы (VII)



b) введения защитной группы в соединение формулы (VII) с получением соединения формулы (VIII), где Pg означает защитную группу

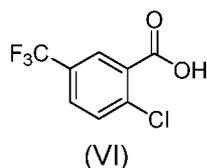


c) восстановления соединения формулы (VIII) с получением соединения формулы (IX)

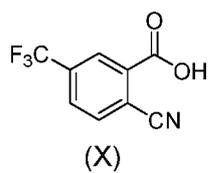


d) удаления защитной группы из соединения формулы (IX) с получением соединения формулы (V); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль; или

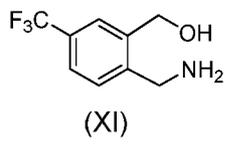
a') обработки соединения формулы (VI)



гексацианоферратом[II] в присутствии катализатора с получением соединения формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли



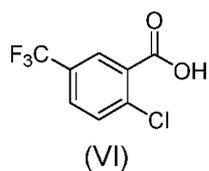
b') восстановления соединения формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли



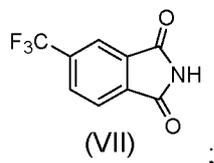
c') обработки соединения формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли тионилхлоридом с получением соединения формулы (V); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п. 1, предусматривающий стадии

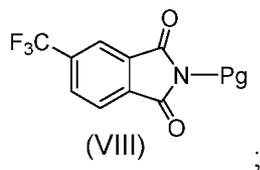
a) обработки соединения формулы (VI)



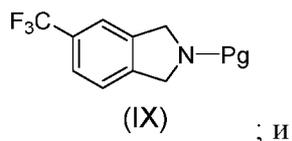
цианидом меди с получением соединения формулы (VII)



b) введения защитной группы в соединение формулы (VII) с получением соединения формулы (VIII), где Pg означает защитную группу



c) восстановления соединения формулы (VIII) с получением соединения формулы (IX)



d) удаления защитной группы из соединения формулы (IX) с получением соединения формулы (V); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадию a) проводят в диметилацетамиде.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где температура реакции на стадии а) равна от примерно 100 до примерно 140°C, предпочтительно от примерно 120 до примерно 135°C.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где после стадии реакции а) добавляют хлорид железа(III) в воде и водный раствор хлористоводородной кислоты.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Rg означает бензильную группу.

7. Способ по п. 6, где стадия б) предусматривает проведение реакции соединения формулы (VII) с бензилбромидом в присутствии основания.

8. Способ по п. 7, где основанием является карбонат калия.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадию б) проводят в диметилацетамиде.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадия с) предусматривает обработку соединения формулы (VIII) борогидридом и комплексом трифторида бора с тетрагидрофураном.

11. Способ по п. 10, где борогидридом является борогидрид натрия.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадию с) проводят в тетрагидрофуране.

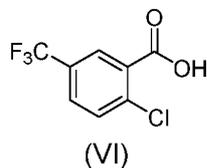
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадия d) предусматривает гидрирование в присутствии катализатора.

14. Способ по п. 13, где катализатором является палладиевый катализатор.

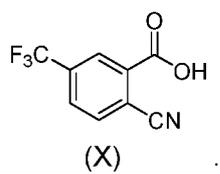
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадию d) проводят в метаноле.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где после стадии d) полученное соединение формулы (V) превращают в его гидрохлорид.

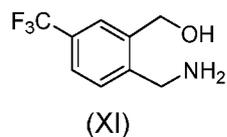
17. Способ по п. 1, предусматривающий стадии а') обработки соединения формулы (VI)



гексацианоферратом[III] в присутствии катализатора с получением соединения формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли



b') восстановления соединения формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли



c') обработки соединения формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли тионилхлоридом с получением соединения формулы (V); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ по п. 17, где гексацианоферратом[II] на стадии a') является тригидрат гексацианоферрата[II] калия.

19. Способ по п. 17 или 18, где катализатором на стадии a') является палладиевый катализатор.

20. Способ по любому из п.п. 17-19, где стадию a') проводят в присутствии диалкилбиарилфосфинового лиганда.

21. Способ по п. 20, где диалкилбиарилфосфиновым лигандом является ди-трет-бутил-(2-фенилфенил)фосфан (лиганд JohnPhos).

22. Способ по любому из п.п. 17-21, где основанием на стадии a') является *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA).

23. Способ по любому из п.п. 17-22, где стадию a') проводят в смеси диметилацетамида, ксилола и воды.

24. Способ по любому из п.п. 17-23, где стадия b') предусматривает обработку соединения формулы (X) борогидридом и комплексом трифторида бора с тетрагидрофураном.

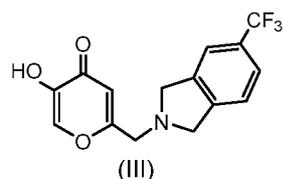
25. Способ по п. 24, где борогидридом является борогидрид лития.

26. Способ по любому из п.п. 17-25, где стадию b') проводят в тетрагидрофуране.

27. Способ по любому из п.п. 17-26, где стадию c') проводят в изопропилацетате.

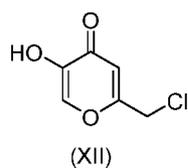
28. Способ по любому из п.п. 17-27, где после стадии c') полученное соединение формулы (V) превращают в его гидрохлорид.

29. Способ получения соединения формулы (III)



предусматривающий стадии

a'') проведения реакции соединения формулы (XII)



с гидрохлоридом 5-(трифторметил)изоиндолина (V) в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

b'') добавления изопропилового спирта и воды к смеси; и

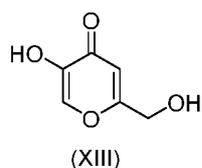
c'') выделения соединения формулы (III).

30. Способ по п. 29, где стадия b'') дополнительно предусматривает добавление уксусной кислоты.

31. Способ по п. 29 или 30, где до стадии c'') смесь охлаждают до температуры, которая равна от примерно 5°C до примерно 15°C.

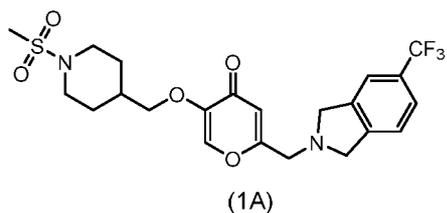
32. Способ по любому из п.п. 29-31, где гидрохлорид 5-(трифторметил)изоиндолина (V) получают способом по любому из п.п. 1-28.

33. Способ по любому из п.п. 29-32, где соединение формулы (XII) получают по реакции соединения формулы (XIII)



с тионилхлоридом в ацетонитриле с добавлением воды, охлаждением смеси и выделением соединения формулы (XII).

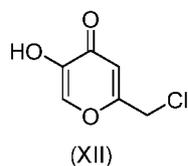
34. Способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли



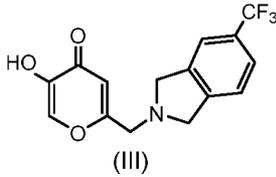
предусматривающий стадии

i) получения гидрохлорида 5-(трифторметил)изоиндолина (V) способом по любому из п.п. 1-28;

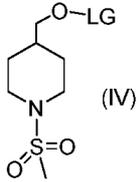
ii) проведения реакции 5-(трифторметил)изоиндолина (V) с соединением формулы (XII)



с получением соединения формулы (III);

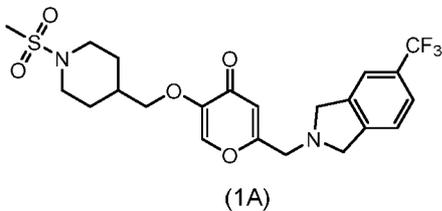


iii) проведения реакции соединения формулы (III) с соединением формулы (IV)



где LG означает отщепляющуюся группу, выбранную из группы, включающей мезильную или тозилльную группу, с получением соединения формулы (1A) и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

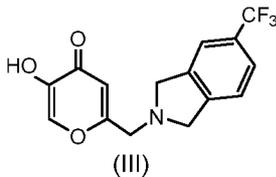
35. Способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли



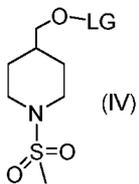
предусматривающий стадии

i') получения соединения формулы (III) способом по любому из п.п. 29-33;

ii') проведения реакции соединения формулы (III)



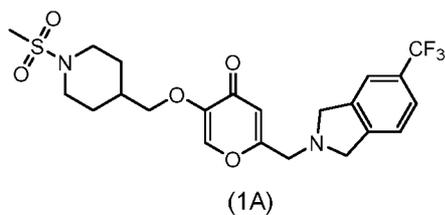
с соединением формулы (IV)



где LG означает отщепляющуюся группу, выбранную из группы, включающей мезильную или тозилльную группу,

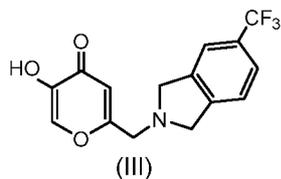
с получением соединения формулы (1A) и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

36. Способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли

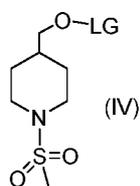


предусматривающий стадии

i'') проведения реакции соединения формулы (III)



с соединением формулы (IV);



где LG означает отщепляющуюся группу, выбранную из группы, включающей мезильную или тозилльную группу,

в диметилсульфоксиде в присутствии карбоната цезия;

ii'') добавления ацетонитрила и воды к смеси; и

iii'') выделения соединения формулы (1A); и необязательно его превращения в его фармацевтически приемлемую соль.

37. Новое промежуточное соединение формулы (IXa) или (XI), или его фармацевтически приемлемая соль

