

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393540 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.23

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.03

(51) Int. Cl. C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 307/20 (2006.01)  
C07D 307/24 (2006.01)  
C07D 307/34 (2006.01)

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОФУРАНОВЫХ МОДУЛЯТОРОВ  
НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

(31) 63/196,868

(32) 2021.06.04

(33) US

(86) PCT/US2022/032167

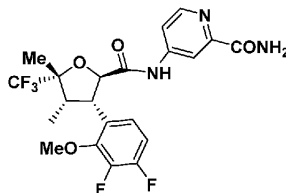
(87) WO 2022/256660 2022.12.08

(71) Заявитель:  
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:  
Харрисон Кристиан, Дэвис Кристофер  
Джон, Эверитт Саймон Роберт,  
Эмер Энрико, О'Доннелл Майкл  
Эдвард, Шанахан Стефен, Портела  
Мирея Сидера, Соуса Бруно Артур,  
Чанги Шуджауддин М., Левандовски  
Беренис Л., Панесар Маниндер,  
Мактирнан Эндрю, Виджетхунга  
Тхараранга К. (US)

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

(57) В изобретении предложен способ получения соединения I



и его фармацевтически приемлемых солей, применимых в качестве ингибиторов натриевых каналов. Также предложены способы получения различных промежуточных продуктов и их подходящих солей.

A1

202393540

202393540

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579898EA/022

### СПОСОБ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОФУРАНОВЫХ МОДУЛЯТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/196868, поданной 4 июня 2021 г., содержание которой в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Боль представляет собой защитный механизм, который позволяет здоровым животным избегать повреждения тканей и предотвращать дальнейшее повреждение пораженной ткани. Тем не менее, существует много состояний, при которых боль сохраняется без какой-либо пользы или при которых пациентам пойдет на пользу подавление боли. Нейропатическая боль представляет собой форму хронической боли, вызванной повреждением сенсорных нервов (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3): p. 681-8). Нейропатическую боль можно разделить на две категории: боль, вызванная генерализованным метаболическим повреждением нерва, и боль, вызванная местным повреждением нерва. Метаболические нейропатии включают постгерпетическую нейропатию, диабетическую нейропатию и нейропатию, обусловленную действием лекарственного средства. Признаки местного повреждения нерва включают боль после ампутации, боль после хирургического повреждения нерва и повреждения, связанные с ущемлением нерва, такие как нейропатическая боль в спине.

[0003] В передаче сигналов боли участвуют потенциал-зависимые натриевые каналы ( $Na_v$ ).  $Na_v$  являются биологическими медиаторами электрической передачи сигнала, поскольку они опосредуют быстрый подъем потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, миоцитов скелетных мышц, кардиомиоцитов). Доказательства роли таких каналов в нормальной физиологии, патологические состояния, возникающие в результате мутаций в генах натриевых каналов, доклинические исследования на животных моделях и клиническая фармакология известных агентов, модулирующих натриевые каналы, все это указывает на центральную роль  $Na_v$  в ощущении боли (Rush, A.M. and T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets  $Na_v1.8$  Sodium Channels*. *Mol. Interv.*, 2007. 7(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafft, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8 (1), p. 50-56 (2008)).  $Na_v$  опосредуют быстрый подъем потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, миоцитов скелетных мышц, кардиомиоцитов) и, таким образом, участвуют в инициации передачи сигнала в указанные клетках (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates,

Inc., Sunderland, MA, 2001)). Из-за роли, которую  $\text{Na}_V$  играют в инициации и распространении нейронных сигналов, антагонисты, уменьшающие токи  $\text{Na}_V$ , могут предотвращать или уменьшать нейронную сигнализацию, при этом  $\text{Na}_V$  каналы считались вероятными мишенями в отношении уменьшения боли в состояниях, при которых наблюдается гипервозбудимость (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **7** (2), p. 144-58 (2008)). Несколько клинически применимых анальгетиков были идентифицированы в качестве ингибиторов  $\text{Na}_V$  каналов. Также было предположено, что местные анестетики, такие как лидокаин, которые блокируют боль путем подавления  $\text{Na}_V$  каналов, и другие соединения, такие как карбамазепин, ламотриджин и трициклические антидепрессанты, которые доказали свою эффективность с точки зрения уменьшения боли, действуют посредством ингибирования натриевых каналов (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* **6 Suppl. A**, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late  $\text{Na}^+$  currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* **222** (2), p. 79-90 (2008)).

[0004]  $\text{Na}_V$  образуют подсемейство суперсемейства потенциалзависимых ионных каналов и содержат 9 изоформ, обозначенных как  $\text{Na}_V1.1$  -  $\text{Na}_V1.9$ . Локализация в тканях таких девяти изоформ варьирует.  $\text{Na}_V1.4$  представляет собой основной натриевый канал скелетной мышцы, а  $\text{Na}_V1.5$  представляет собой основной натриевый канал кардиомиоцитов.  $\text{Na}_V1.7$ ,  $1.8$  и  $1.9$  в основном локализованы в периферической нервной системе, тогда как  $\text{Na}_V1.1$ ,  $1.2$ ,  $1.3$  и  $1.6$  представляют собой нейронные каналы, расположенные как в центральной, так и в периферической нервной системах. Функциональное поведение девяти изоформ является схожим, но различается спецификой их потенциалзависимого и кинетического поведения. (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* **57** (4), p. 397 (2005)).

[0005] После их открытия каналы  $\text{Na}_V1.8$  идентифицировали как вероятные мишени для анальгезии (Akorian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. **379**(6562): p. 257-62). С тех пор было показано, что  $\text{Na}_V1.8$  является носителем натриевого тока, который поддерживает активизацию потенциала действия в маленьких нейронах ганглиев задних корешков (DRG). (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $\text{Na}^+$  current, TTX-resistant  $\text{Na}^+$  current, and  $\text{Ca}^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): p. 10277-90).  $\text{Na}_V1.8$  участвует в спонтанной активации поврежденных нейронов, таких как нейроны, которые вызывают нейропатическую боль (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channel  $\text{Na}_V1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective  $\text{Na}_V1.8$  sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. **104**(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant

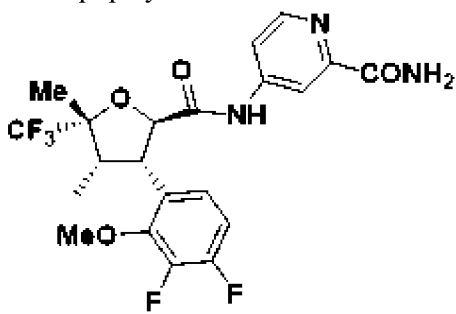
sodium channel  $\text{Na}_v1.8$  in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,  $\text{Na}_v1.8$ . *Pain*, 2002. **95**(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of  $\text{Na}_v1.8$  tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol. Pain*, 2008. **4**: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. **64**(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. **467** (2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ( $\text{Na}_v1.8$ ) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* **286** (46): p. 39836-47). Маленькие нейроны DRG, в которых экспрессируется  $\text{Na}_v1.8$ , включают ноцицепторы, участвующие в передаче сигналов боли.  $\text{Na}_v1.8$  опосредует потенциалы действия большой амплитуды в маленьких нейронах ганглиев задних корешков (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $\text{Na}^+$  current, TTX-resistant  $\text{Na}^+$  current, and  $\text{Ca}^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): p. 10277-90).  $\text{Na}_v1.8$  необходим для потенциалов быстрого повторяющегося действия в ноцицепторах и для спонтанной активности поврежденных нейронов. (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between  $\text{Na}_v1.7$  and  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* **106**(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. **86**(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channel  $\text{Na}_v1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): p. 921-6). В деполяризованных или поврежденных нейронах DRG  $\text{Na}_v1.8$ , по-видимому, является драйвером гипервозбудимости (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. **103**(21): p. 8245-5). В некоторых животных моделях боли было показано, что уровни экспрессии мРНК  $\text{Na}_v1.8$  увеличиваются в DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, **135**(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of  $\text{Na}_v1.7$ ,  $\text{Na}_v1.8$  and  $\text{Na}_v1.9$  in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. **12**(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels  $\text{Na}_v1.8$  and  $\text{Na}_v1.9$  within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, **512**(2): p. 61-6).

[0006] Основным недостатком некоторых известных ингибиторов  $\text{Na}_v$  является их

узкое терапевтическое окно, и это, вероятно, является следствием отсутствия у них изоформной селективности. Поскольку  $Na_v1.8$  в первую очередь ограничен нейронами, чувствительными к боли, селективные блокаторы  $Na_v1.8$  вероятно не вызовут нежелательных явлений, характерных для неселективных блокаторов  $Na_v$ . Соответственно, остается потребность в разработке дополнительных модуляторов  $Na_v$  каналов, предпочтительно тех, которые являются высокоактивными и селективными в отношении  $Na_v1.8$ .

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли.

[0008] Во втором варианте реализации предложенный способ включает превращение любого из соединений формул II-V и VII-XXI в соединение формулы I после проведения стадий реакций, описанных в настоящем документе.

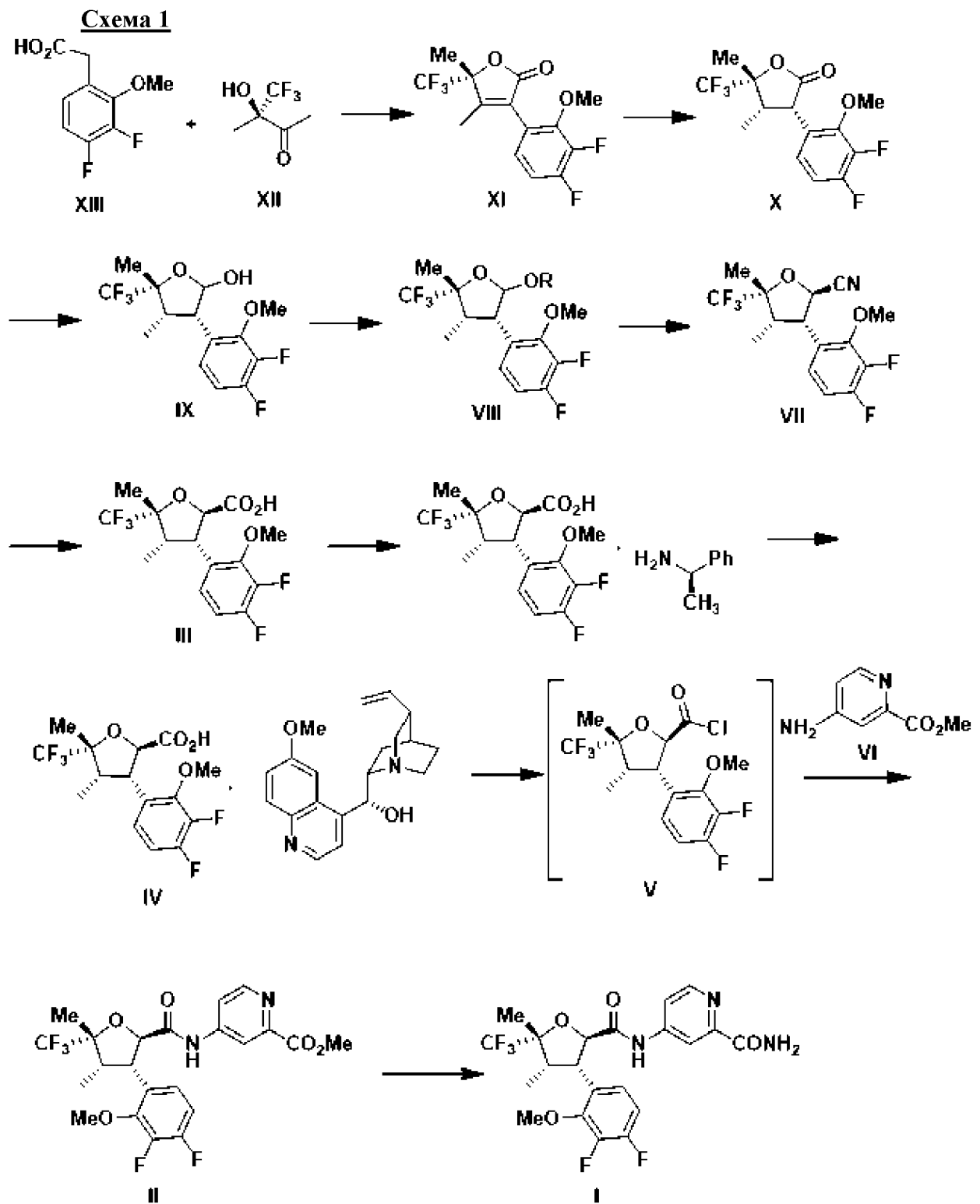
### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

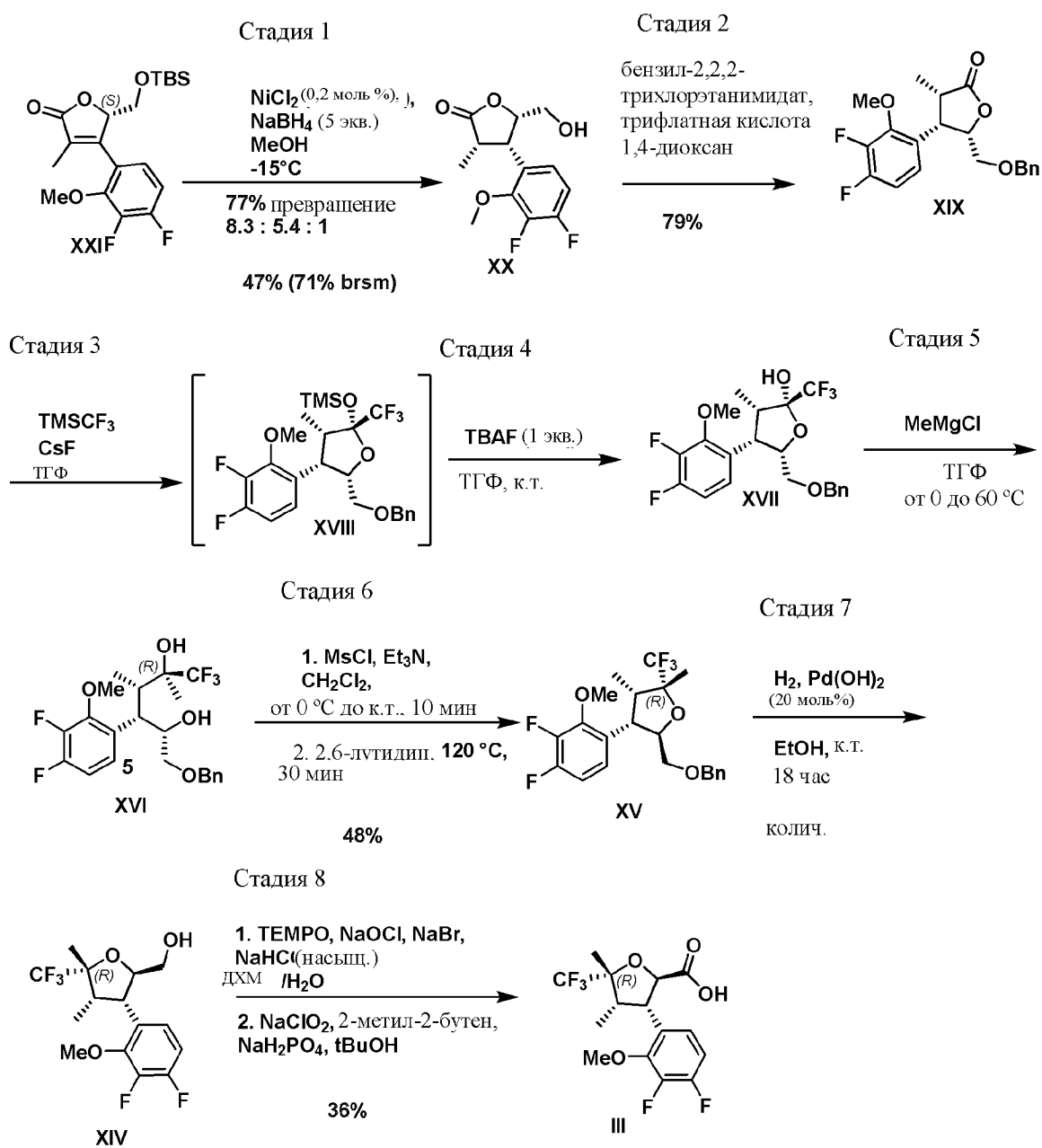
[0009] На фигуре 1 показана рентгеновская дифрактограмма формы А АМВ соли (соль бикарбоната аммония) соединения III.

[0010] На фигуре 2 показана рентгеновская дифрактограмма формы А хининовой соли формулы IV.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0011] В одном из вариантов реализации специалист в данной области техники может взять за основу любые соединения формул II-V и VII-XXI для получения соединения формулы I или любого из промежуточных соединений формул II-V и VII-XX путем проведения реакций, проиллюстрированных на схемах 1 и 2.

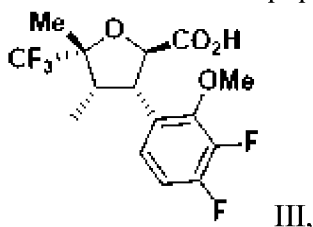


**Схема 2:**

[0012] Стадии способа, описанные в настоящем документе, могут относиться к превращению исходного соединения формул II-V и VII-XXI в соединение формулы I. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанные способы также можно применять для получения любого промежуточного соединения в диапазоне от любого исходного соединения до соединения формулы I. Например, превращение соединения формулы III в соединение формулы I происходит через промежуточные соединения II, IV и V. Таким образом, специалисту в данной области техники будет понятно, что описанные способы превращения соединения формулы III в соединение формулы I можно применять для получения любого из промежуточных соединений II, IV и V из соединения формулы III. Аналогичным образом, превращение соединения

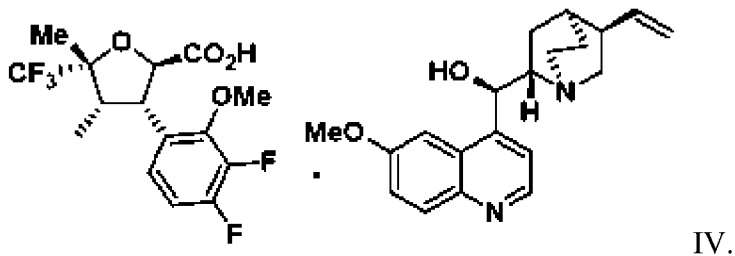
формулы IX в соединение формулы I осуществляют путем получения промежуточных соединений II-V, VII и VIII. Таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что описанные способы превращения соединения формулы IX в соединение формулы I, можно применять для получения любого из промежуточных соединений II-V, VII и VIII, начиная с соединения формулы IX, или любое промежуточное соединение можно превращать в требуемое промежуточное соединение с применением способов, описанных в настоящем документе. Таким образом, в настоящей заявке предполагается получение промежуточных соединений II-V и VII-XXI, начиная с любого промежуточного или исходного вещества, которое предшествует получаемому промежуточному соединению. Например, промежуточное соединение II можно получать, начиная с любого из соединений III-V и VII-XXI. Аналогичным образом, соединение VII можно получать, начиная с любого из соединений VIII-XXI.

[0013] В одном из вариантов реализации в настоящей заявке предложен способ превращения соединения формулы III,



или его соли в соединение формулы I.

[0014] В некоторых вариантах реализации способ превращения соединения формулы III в соединение формулы I включает получение соединения формулы IV:

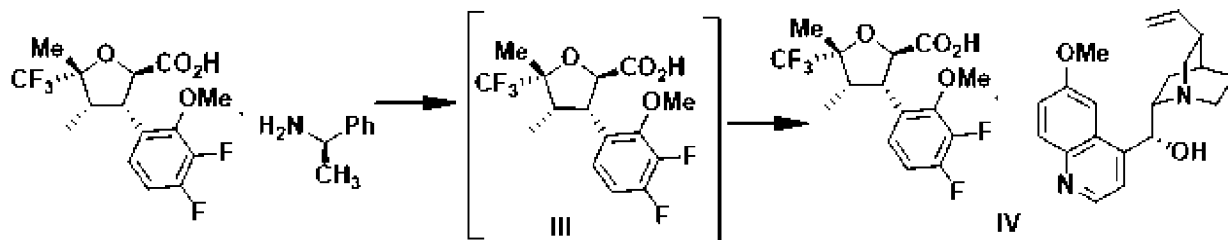


[0015] Соединение формулы IV можно получать непосредственно из соединения формулы III путем проведения реакции соединения формулы III с хинином в растворителе, содержащем полярный растворитель. В некоторых вариантах реализации соединение формулы IV можно получать путем растворения или суспендирования соединения формулы III и хинина в растворителе, содержащем полярный растворитель. В некоторых вариантах реализации растворитель включает ДХМ и гептан; толуол, EtOAc и гептан; МТВЕ; ацетонитрил и гептан; 2-МеТГФ и гептан или МЕК (метилэтилкетон) и гептан. В других вариантах реализации растворитель включает ДХМ, гептан, толуол, EtOAc, МТВЕ, ацетонитрил, 2-МеТГФ или МЕК.

[0016] В некоторых вариантах реализации соединение формулы IV получают путем сначала превращения соединения формулы III в соль (например, соль соединения формулы III с 1-фенилэтиламином) с последующим превращением такой соли в

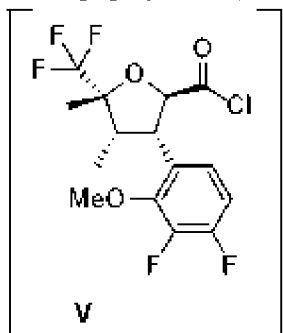


хининовую соль с применением любого способа, известного специалистам в данной области техники. Далее, соль соединения III (например, 1-фенилэтиламинную соль соединения формулы III) можно превратить сначала в свободное основание перед превращением последнего в хининовую соль соединения формулы III (т. е. соединения формулы IV):



[0017] Соединение III можно превратить в соединение I посредством реакции этерификации между соединениями III и VI. Реакцию этерификации можно проводить с применением промежуточного соединения формулы V. Альтернативно, этерификацию соединения III с соединением VI с получением соединения II можно проводить с помощью связывающего агента и без применения хлорирующего агента.

[0018] В некоторых вариантах реализации способ превращения соединения формулы III в соединение формулы I включает проведение реакции соединения формулы III или его соли (такой как соединение формулы IV или (R)-1-фенилэтиламинная соль соединения формулы III) с хлорирующим агентом с получением соединения формулы V:



В отношении соединения формулы V, скобки вокруг такого соединения указывают на то, что соединение формулы V не может быть выделено.

[0019] Смесь соединений формул III и IV также можно превратить в соединение формулы II посредством реакции сочетания, которая может протекать или не протекать через образование соединения формулы V. В некоторых вариантах реализации смесь сначала превращают в соединение формулы V с последующей реакцией между соединениями формул V и VI, как описано в другом месте настоящей заявки. В других вариантах реализации смесь соединений формул III и IV можно превращать в соединение формулы II посредством реакции сочетания, включающей стадию, на которой соединение формулы IV в указанной смеси сначала превращают в свободную кислоту формулы III перед связыванием указанной кислоты с соединением формулы VI.

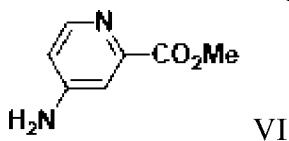
[0020] Можно применять любой хлорирующий агент, подходящий для

хлорирования соединения III или его соли. В некоторых вариантах реализации хлорирующий агент представляет собой тионилхлорид, метансульфонилхлорид, оксихлорид фосфора, пентахлорид фосфора, фосген, оксалилхлорид, изобутилхлорформиат (IBCF), пивалоилхлорид (PivCl) или хлорид дифенилфосфина (DPPCl). В некоторых вариантах реализации хлорирующий агент представляет собой фосген.

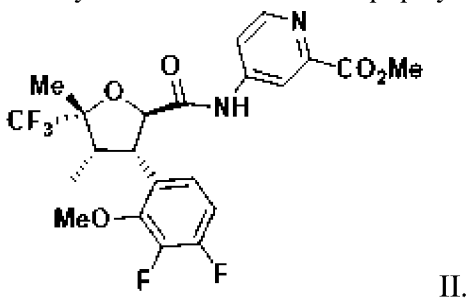
[0021] Реакцию между соединением III и хлорирующим агентом можно проводить в присутствии ненуклеофильного основания. Для удаления HCl, полученного в результате реакции хлорирования, можно применять любое подходящее ненуклеофильное основание.

[0022] Подходящие ненуклеофильные основания, как правило, представляют собой третичные или ароматические амины, при этом азот в аминном основании не содержит атом H. Ненуклеофильное основание может представлять собой объемные основания, которые являются ненуклеофильными вследствие стерического затруднения. Примеры подходящих оснований включают основание Хунига, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен, пиридин, бутиламин или 1,5-диазацикло(4.3.0)нон-5-ен или их смесь. В некоторых вариантах реализации реакцию между соединением III и хлорирующим агентом проводят при температуре не более примерно 90 °C. В некоторых вариантах реализации реакцию этерификации между соединением III или его солью и соединением формулы VI можно проводить при температуре не более примерно 60 °C, примерно 70 °C или примерно 80 °C. В других вариантах реализации реакцию этерификации между соединением III или его солью и соединением формулы VI можно проводить при температуре не более примерно 70 °C.

[0023] В дополнительном варианте реализации способ превращения соединения формулы III в соединение формулы I включает галогенирование соединения формулы III или IV с получением соединения формулы V с последующей этерификацией соединения формулы V с соединением формулы VI:



с получением соединения формулы II:



[0024] Реакцию этерификации можно проводить в растворителе, содержащем ДХМ, толуол, MeCN, EtOAc, 2-метил-ТГФ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, IPAc (изопропилацетат) или их смесь.

Реакцию этерификации можно проводить в присутствии 1,1'-карбонилдидиимдазола (CDI), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) или пропилфосфонового ангидрида (ТЗР). В некоторых вариантах реализации реакцию этерификации можно проводить в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из триметиламина, N-метилимидазола, пиридина, 4-метилморфолина, основания Хунига, DABCO и NaOH и т. п. В дополнительных вариантах реализации основание может представлять собой любой третичный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиламин, такой как триэтиламин, этилдиметиламин, этилдипропиламин и их различные алкильные комбинации.

[0025] После завершения реакции этерификации (с применением хлорангидрида формулы V или непосредственно между соединениями III и VI с применением связывающего агента) соединение формулы II можно подвергнуть очистке, например, путем его перекристаллизации из растворителя, содержащего метанол или воду или их смеси. Другая подходящая комбинация двух растворителей включает этанол/воду, толуол/гептан, IPA/воду и т. д. В любой из перечисленных комбинаций, соединение формулы II растворяют в одном растворителе при температуре кипения или вблизи температуры кипения с последующим добавлением второго растворителя до тех пор, пока раствор не станет мутным. Мутную суспензию оставляют охлаждаться до комнатной температуры (или охлаждают с помощью ледяной бани) с последующей фильтрацией твердого вещества.

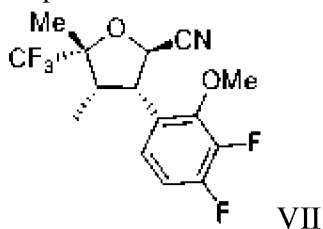
[0026] В некоторых вариантах реализации способ превращения соединения формулы III в соединение формулы I дополнительно включает реакцию амидирования, включающую проведение реакции соединения формулы II с аммиаком с получением соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации реакцию амидирования можно проводить в растворителе. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой метанол, этанол, IPA, MeCN, ТГФ, 2-МеТГФ, воду или их смесь. Амидирование соединения формулы II с получением соединения формулы I можно проводить в присутствии слабого нуклеофильного основания. Примеры оснований, подходящих в качестве добавок для реакции амидирования, включают Mg(OMe)<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, DIPEA и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

[0027] Реакцию амидирования можно проводить с применением раствора аммиака в реакционном растворителе, аммиака в газообразной форме (т. е. путем барботирования газообразного аммиака в реакционный раствор) или в форме гидроксида аммония или соли аммония (такой как хлорид), при этом аммиак получают *in situ* (на месте) (например, путем нейтрализации гидроксида аммония кислотой).

[0028] Соединение формулы I можно подвергать перекристаллизации из системы растворителей, содержащей ацетон, с получением соединения формулы I в виде твердого вещества. В некоторых вариантах реализации система растворителей для перекристаллизации содержит ацетон и воду. В других вариантах реализации растворитель для перекристаллизации может содержать IPA или следующие пары растворителей: этилацетат/гептан, IPA/вода, этанол/вода, изопропилацетат/гептан.

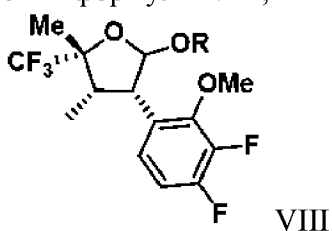
[0029] Хотя специалист в данной области техники может разработать способ получения соединения формулы III, применяемого для получения соединения формулы I, авторы настоящей заявки предполагают получение соединения формулы III с применением следующего способа.

[0030] В одном из вариантов реализации соединение формулы III можно получить путем гидролиза цианосоединения формулы VII:



с получением соединения формулы III. Можно применять любое основание или кислоту, подходящие для проведения гидролиза CN-группы без воздействия на другие функциональные группы в соединении формулы VII. В одном из вариантов реализации можно применять сильное основание (такое как NaOH, KOH и т. п.) или сильную кислоту (HCl, серную кислоту или т. п.). В одном из вариантов реализации CN-группу в соединении формулы VII подвергают ферментативному гидролизу с применением нитриказы. Гидролиз CN-группы соединения формулы VII можно проводить в растворителе или смеси растворителей. Например, можно применять этанол, метанол, 1-пропанол, 2-пропанол, диоксан, воду, ТГФ или их смесь. Реакцию гидролиза можно проводить при температуре примерно от 25 до 75 °С, примерно от 30 до 70 °С, примерно от 35 до 65 °С, примерно от 40 до 60 °С, примерно от 45 до 60 °С, примерно от 50 до 60 °С или примерно 55 °С. Применяемый в данном абзаце термин «примерно» перед температурным диапазоном относится к обоим концам диапазона. Он также означает  $\pm 2,5$  °С.

[0031] Соединение формулы VII можно получить путем проведения реакции соединения формулы VIII,



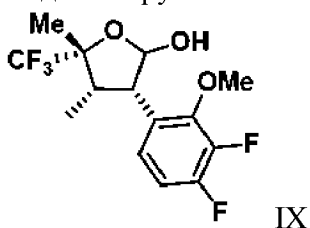
где OR представляет собой уходящую группу;

с цианирующим агентом (таким как триметилсилилцианид, цианид диэтилалюминия, KCN, NaCN, TBA CN (цианид тетрабутиламмония), HCN и т. п.) с получением соединения формулы VII. В одном из вариантов реализации реакцию между цианирующим агентом (например, триметилсилилцианидом) и соединением формулы VIII можно проводить в присутствии кислоты Льюиса. В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса представляет собой этилэфират трехфтористого бора ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ),  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{AgSbF}_6$ , йод,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{Al}(\text{OiPr})_3$  (изопропоксид алюминия),  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{Mn}(\text{acac})_2$ ,  $\text{MnCl}_2$ ,

TMSOTf, SnCl<sub>4</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, Al(OiPr)<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>2</sub>, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, Fe(OAc)<sub>2</sub>, ScCl<sub>3</sub> и т. п. В дополнительных вариантах реализации кислота Льюиса представляет собой BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>. Реакцию цианирования можно проводить в органическом растворителе, например, толуоле, дихлорметане, 2-метил-ТГФ, ацетонитриле, метаноле, 1,2-дихлорэтане, нитрометане, CPME, MTBE, DMAc, t-BuOAc и т. п.

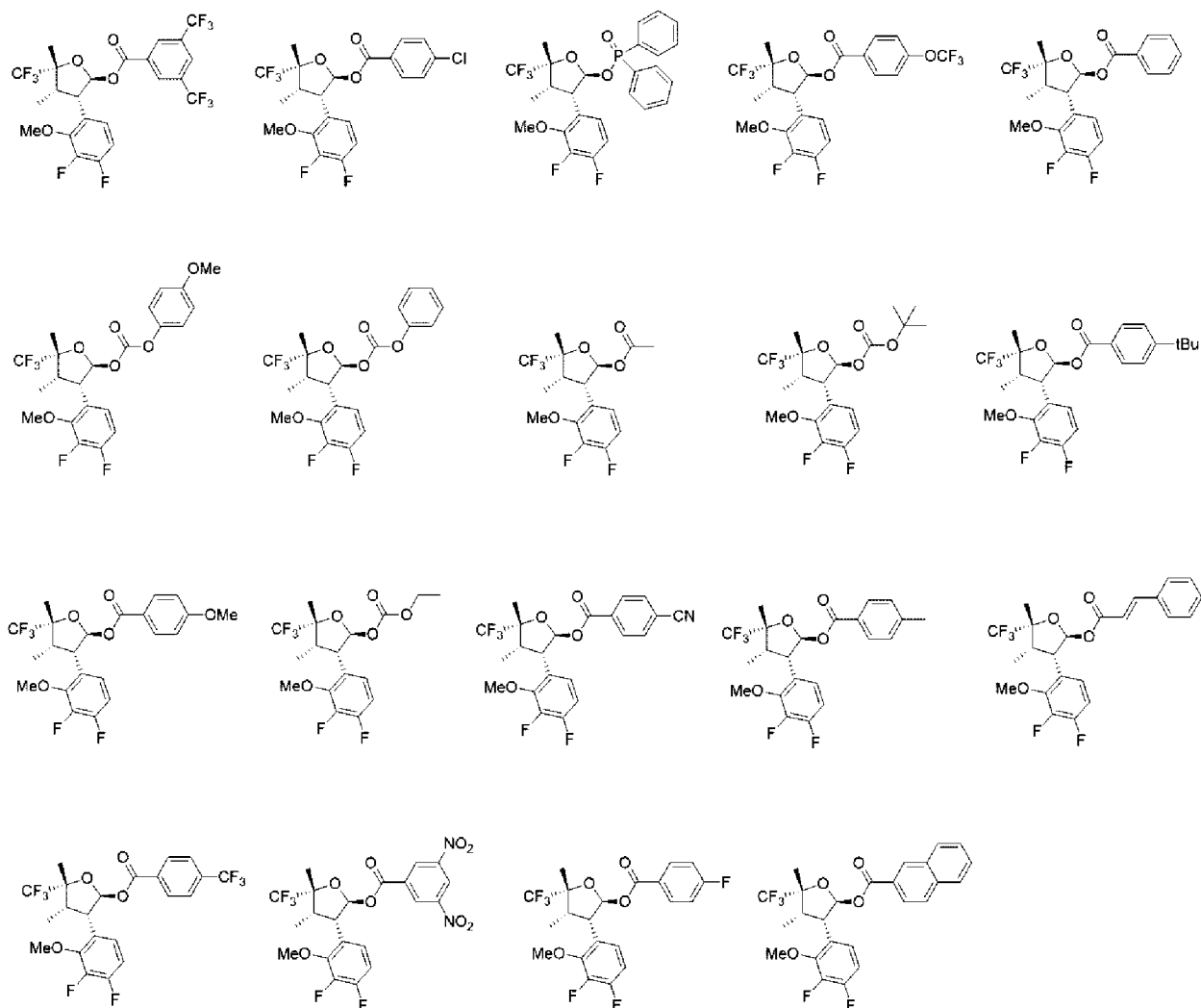
[0032] В соединении формулы VIII OR представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах реализации уходящая группа OR в соединении VIII представляет собой группу формулы OC(=O)-Z, OC(=O)OZ, OC(=O)CH=CH-Z или OP(=O)Z<sub>2</sub>, где Z может представлять собой незамещенный арил или арил, содержащий в качестве заместителя CN, галоген, NO<sub>2</sub> или короткоцепочечную алкильную, алкокси, галогеналкильную или галогеналкокси группу, в которой короткая цепь содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Альтернативно, Z представляет собой короткоцепочечную (т. е. содержащую от 1 до 4 атомов углерода) алкильную или галогеналкильную группу. Примеры арильных групп включают фенил и нафтил.

[0033] Соединение формулы IX можно превратить в соединение формулы VII путем введения группы R в соединение формулы IX,

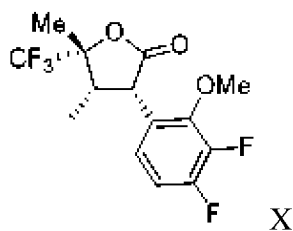


при этом полученное соединение (соединение VIII) содержит уходящую группу OR. Специалисту в данной области будет понятно, что гидроксильную группу в соединении формулы IX можно превратить в любую уходящую группу OR перед заменой группы OR на CN.

[0034] В некоторых вариантах реализации соединение формулы VIII можно получить путем проведения реакции спирта формулы IX с ангидридом кислоты или хлорангидридом с получением соединения формулы VIII. Соединение формулы IX можно превратить в соединение VIII путем проведения реакции подходящего хлорангирида в присутствии ненуклеофильного основания (такого как TEA, пиридин, основание Хунига, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, 2,6-лутидин, NMM, DABCO) в полярном растворителе (таком как толуол, циклопентилметилловый эфир (CPME), дихлорметан, дихлорэтан, пиридин, хлороформ, ацетонитрил, ТГФ, 2-МеТГФ, EtOAc, IPAC или их комбинации). Примеры сложных эфиров (в том числе карбонатов) соединения формулы VIII включают:

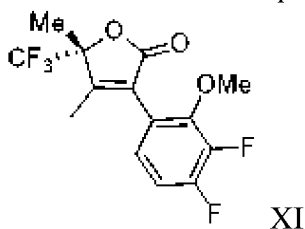


[0035] Соединение формулы IX можно получить путем восстановления соединения формулы X:



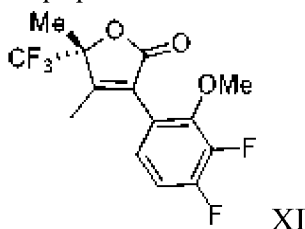
с помощью подходящего восстановителя (например, гидрида диизобутилалюминия, Red-Al,  $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3$ , титаноцена с полиметилгидросилоксаном или фенилсиланом, супергидрида, L-селектрида,  $\text{Li}(\text{tBuO})_3\text{AlH}$  и т. п.) с получением соединения формулы IX. Реакцию восстановления можно проводить в органическом растворителе или смеси растворителей. Подходящие растворители включают толуол, дихлорметан, 2-метил-ТГФ, ТГФ, TFT, МТВЕ, СРМЕ, гептан или их смесь. Реакцию можно проводить при температуре ниже комнатной, например, от примерно - 78°C до 0 °C, от примерно - 60°C до 0 °C, от примерно - 50°C до -10 °C, от примерно - 40°C до -10 °C, от примерно - 30°C до -10 °C, от примерно - 30°C до -15 °C, от примерно - 25°C до - 15°C или примерно - 20 °C. Реакцию восстановления можно проводить в присутствии  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{CuTol}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuF}$ ,  $\text{Cu(II)Cl}_2$ , DMAP, 2,6-лутидина,  $\text{LiI}$  или пиридина.

[0036] Соединение формулы X можно получить путем асимметричного гидрирования соединения формулы XI,



с получением соединения формулы X. Реакцию асимметричного гидрирования можно катализировать с помощью любого катализатора гидрирования. Примеры катализатора гидрирования включают Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt/C, Pt/Si, Ni (Ренея), Co (Ренея), Rh/C, Ir/C, Ru/C, Pd(OH)<sub>2</sub>, гомогенный хиральный катализатор на основе Ru и Rh при применении любого подходящего источника водорода. Примеры подходящих источников водорода включают газообразный H<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub> в метаноле, Et<sub>3</sub>SiH и т. п. В некоторых вариантах реализации применяют газообразный водород и Pd/C (катализатор). Реакцию асимметричного гидрирования можно проводить в органическом растворителе при давлении от примерно 20 до 40 бар. Более низкое давление можно использовать при высокой температуре и наоборот. Например, давление примерно 5 бар может быть подходящим при температуре примерно 40 °С. И наоборот, давление примерно от 15 до 20 бар может подходить при температуре примерно 30 °С. Специалист в данной области техники может подобрать давление, температуру и время реакции для получения требуемых результатов. Реакцию асимметричного гидрирования можно проводить в органическом растворителе или смеси растворителей. В одном из вариантов реализации органический растворитель представляет собой IPA, EtOAc, MeOH, nBuOH, ТГФ, МТВЕ, СРМЕ, IPAc, nBuAc, толуол, этанол или их смесь. Реакцию асимметричного гидрирования можно проводить в присутствии лимонной кислоты, бензойной кислоты, ТФУ (трифторуксусная кислота), AcOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, MSA, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuCl, MgF<sub>2</sub>, LiBr, CsF, ZnI, LiOTf (трифторметансульфонат лития), имидазола, KF, Bu<sub>4</sub>NOAc или NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>.

[0037] В другом варианте реализации соединение формулы X можно получить путем гидрирования соединения формулы XI,

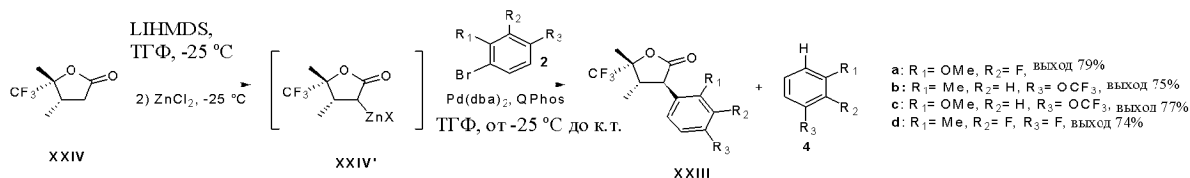


с получением соединения формулы X. Реакцию гидрирования можно катализировать с помощью любого катализатора гидрирования. Примеры катализатора гидрирования включают Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt/C, Pt/Si, Ni (Ренея), Co (Ренея), Rh/C, Ir/C, Ru/C, Pd(OH)<sub>2</sub> при применении любого подходящего источника водорода. Примеры подходящих источников водорода включают газообразный H<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub> в метаноле, Et<sub>3</sub>SiH и т. п. В некоторых вариантах реализации применяют газообразный водород и Pd/C

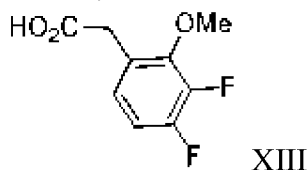
(катализатор). Реакцию гидрирования можно проводить в органическом растворителе при давлении от примерно 20 до 40 бар. Более низкое давление можно использовать при высокой температуре и наоборот. Например, давление примерно 5 бар может быть подходящим при температуре примерно 40 °С. И наоборот, давление примерно от 15 до 20 бар может подходить при температуре примерно 30 °С. Специалист в данной области техники может подобрать давление, температуру и время реакции для получения требуемых результатов. Реакцию гидрирования можно проводить в органическом растворителе или смеси растворителей. В одном из вариантов реализации органический растворитель представляет собой IPA, EtOAc, MeOH, nBuOH, ТГФ, МТБЕ, СРМЕ, IPAс, nBuAc, толуол, этанол или их смесь. Реакцию гидрирования можно проводить в присутствии лимонной кислоты, бензойной кислоты, ТФУ, AcOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, MSA, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuCl, MgF<sub>2</sub>, LiBr, CsF, ZnI, LiOTf, имидазола, KF, Bu<sub>4</sub>NOAc или NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>.

[0038] Альтернативно соединение формулы X можно получать путем сочетания соединения формулы XXIV с 1-бром-3,4-дифтор-2-метоксибензолом в присутствии сильного ненуклеофильного основания (такого как LiHMDS) и катализатора на основе Pd (такого как бис(дибензилиденацетон)палладий (0)) в присутствии QPhos с получением соединения формулы XXIII, где R<sub>1</sub> представляет собой =OMe, и R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой F. См. схему 3. Изомеризация соединения формулы XXIII позволяет получить соединение формулы III.

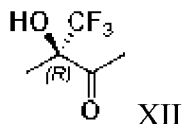
### Схема 3:



[0039] Соединение формулы XI можно получить путем сочетания соединения формулы XIII,



с соединением формулы XII,



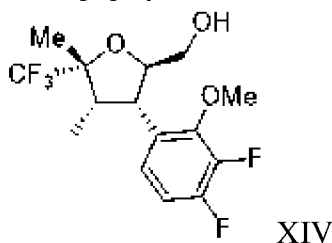
с получением соединения формулы XI. Реакцию сочетания между соединениями формул XII и XIII проводят в присутствии связывающего агента или хлорирующего агента. Примеры связывающих агентов, подходящих для реакций между соединениями формул XII и XIII, включают CDI, ТЗР и т. п. Реакцию сочетания между соединениями



формул XII и XIII можно проводить в присутствии слабого или ненуклеофильного основания. Примеры слабых или ненуклеофильных оснований, подходящих для реакции сочетания между соединениями формул XII и XIII, включают имидазол, DIPEA, TEA, NMM, TBD, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, DBU, DABCO и MTBD. В некоторых вариантах реализации слабое или ненуклеофильное основание представляет собой имидазол, DIPEA, TEA, NMM или TBD. Реакцию сочетания между соединениями формул XII и XIII можно проводить в полярном апротонном растворителе. Примеры полярных апротонных растворителей, которые могут подходить для формулы изобретения настоящей заявки, включают растворители, содержащие MTBE, толуол, EtOAc, MeCN, ТГФ, DMC, MeOAc, NMP, ДМФА, ДМСО, ТГФ, 2-МеТГФ и их комбинации. Реакцию сочетания между соединениями формул XII и XIII можно проводить при температуре от примерно 20 °С до примерно 60 °С, от примерно 25 °С до примерно 55 °С, от примерно 30 °С до примерно 50 °С, от примерно 30 °С до примерно 45 °С, от примерно 30 °С до примерно 40 °С или примерно 35 °С. В данном абзаце термин «примерно» означает ± 2,5 °С.

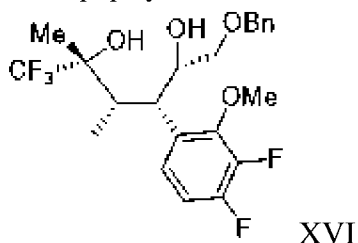
[0040] При применении хлорирующего агента сначала получают хлорангидрид соединения формулы XIII с последующей реакцией указанного хлорангидрида с соединением формулы XII. При этом не обязательно выделять хлорангидрид соединения формулы XIII перед его сочетанием с соединением формулы XII. Примеры хлорирующих агентов, подходящих для сочетания соединения формулы XII с соединением формулы XIII, включают оксалилхлорид, тионилхлорид, фосген и т. п.

[0041] Альтернативно, соединение формулы III можно получать путем окисления соединения формулы XIV,

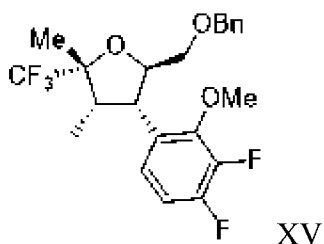


с получением соединения формулы III.

[0042] Соединение формулы XIV можно получить путем замыкания кольца соединения формулы XVI:



с получением соединения формулы XV;



с последующим снятием защиты с соединения формулы XV с получением соединения формулы XIV. В одном из вариантов реализации реакция замыкания кольца включает проведение реакции соединения XVI с метансульфонилхлоридом или аналогичным хлорирующим агентом в присутствии ненуклеофильного основания. В одном из вариантов реализации ненуклеофильное основание представляет собой третичный амин. Реакцию замыкания кольца можно проводить при температуре от примерно  $-5^{\circ}\text{C}$  до примерно  $5^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах реализации реакцию проводят при температуре от примерно  $-5^{\circ}\text{C}$  до примерно  $5^{\circ}\text{C}$ . Снятие защиты с соединения XV может включать проведение реакции соединения формулы XV с  $\text{H}_2$  в присутствии катализатора гидрирования (например, катализатора Pd/C или аналогичного катализатора) с получением соединения формулы XIV.

[0043] В одном из вариантов реализации настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы IX с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы IX в соединение формулы I.

[0044] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы X с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы X в соединение формулы I. Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы X с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы X в соединение формулы I.

[0045] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы XXI с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы XXI в соединение формулы I.

[0046] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы XX с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы XX в соединение формулы I.

[0047] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы XIX с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы XIX в соединение формулы I.



[0058] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы VIII с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы VIII в соединение формулы I.

[0059] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы VII с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы VII в соединение формулы I.

[0060] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы V с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы V в соединение формулы I.

[0061] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы IV с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы IV в соединение формулы I.

[0062] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы III с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы III в соединение формулы I.

[0063] Другой вариант реализации настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы I или его соли, включающему превращение соединения формулы II с помощью описанных в настоящем документе способов превращения соединения формулы II в соединение формулы I.

[0064] В другом варианте реализации в настоящей заявке предложен способ получения промежуточного соединения формул II-V и VII-XXI с применением способов, описанных в настоящем документе.

[0065] В одном из вариантов реализации настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы II или его соли, включающему превращение любого из соединений формул III-V и VII-XXI в соединение формулы II с применением способов, описанных в настоящем документе.

[0066] В другом варианте реализации настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы III или его соли, включающему превращение любого из соединений формул IV-V и VII-XXI в соединение формулы III с применением способов, описанных в настоящем документе.

[0067] В другом варианте реализации настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы IV или его соли, включающему превращение любого из соединений формул V и VII-XXI в соединение формулы IV с применением способов, описанных в настоящем документе.

[0068] В другом варианте реализации настоящая заявка относится к способу



получения соединения формулы XVI или его соли, включающему превращение любого из соединений формул XVII-XXI в соединение формулы XVI с применением способов, описанных в настоящем документе.

[0079] В другом варианте реализации настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы XVII или его соли, включающему превращение любого из соединений формул XVIII-XXI в соединение формулы XVII с применением способов, описанных в настоящем документе.

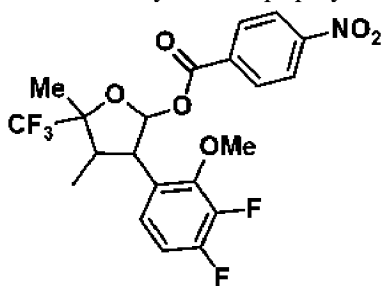
[0080] В другом варианте реализации настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы XVIII или его соли, включающему превращение любого из соединений формул XIX-XXI в соединение формулы XVIII с применением способов, описанных в настоящем документе.

[0081] В другом варианте реализации настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы XIX или его соли, включающему превращение любого из соединений формул XX-XXI в соединение формулы XIX с применением способов, описанных в настоящем документе.

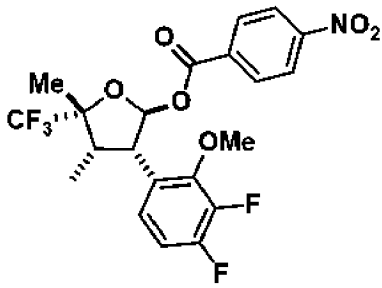
[0082] В другом варианте реализации настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы XX или его соли, включающему превращение любого из соединений формулы XXI в соединение формулы XX с применением способов, описанных в настоящем документе.

[0083] Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и «March's Advanced Organic Chemistry», 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено, тем самым, посредством ссылки.

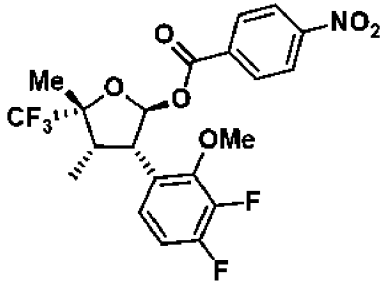
[0084] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединениям следующей формулы



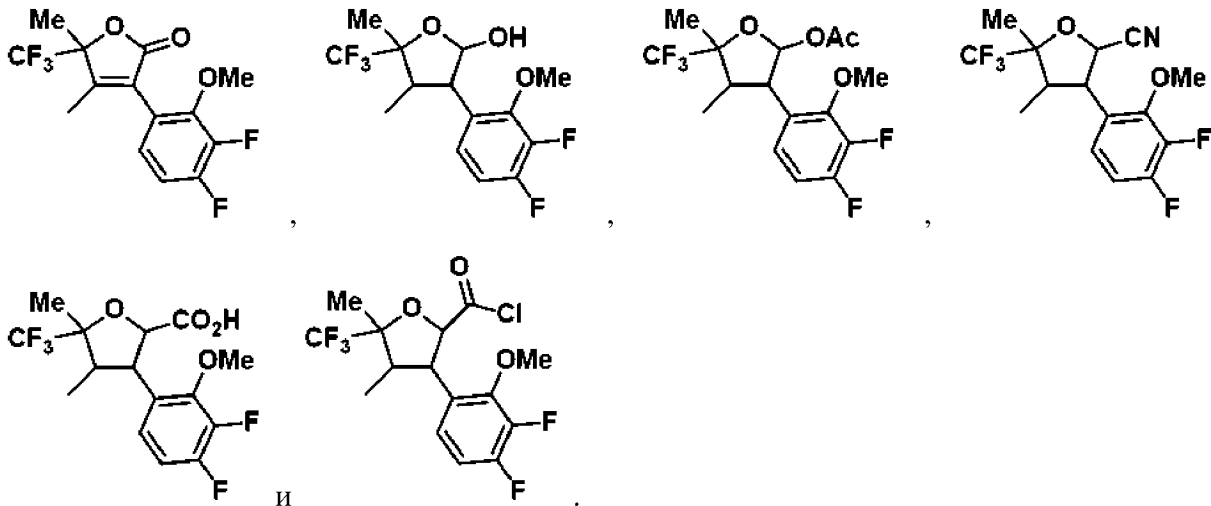
[0085] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединениям следующей формулы



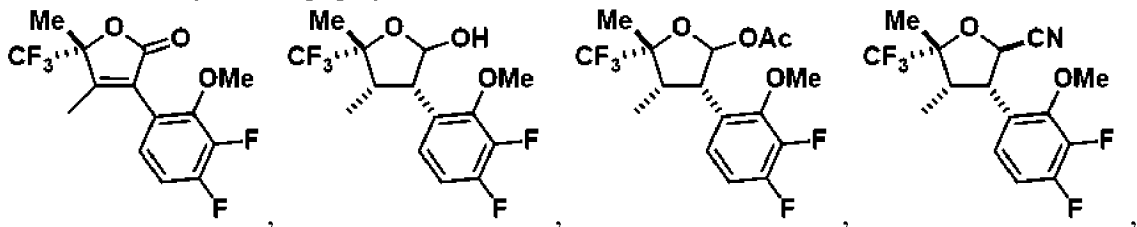
[0086] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединению следующей формулы

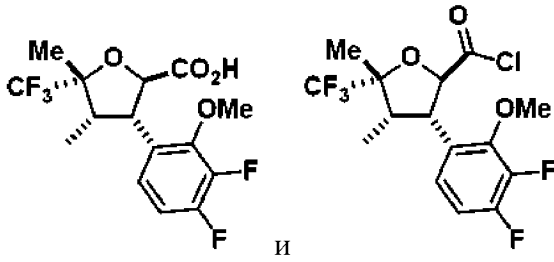


[0087] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединениям следующих формул:

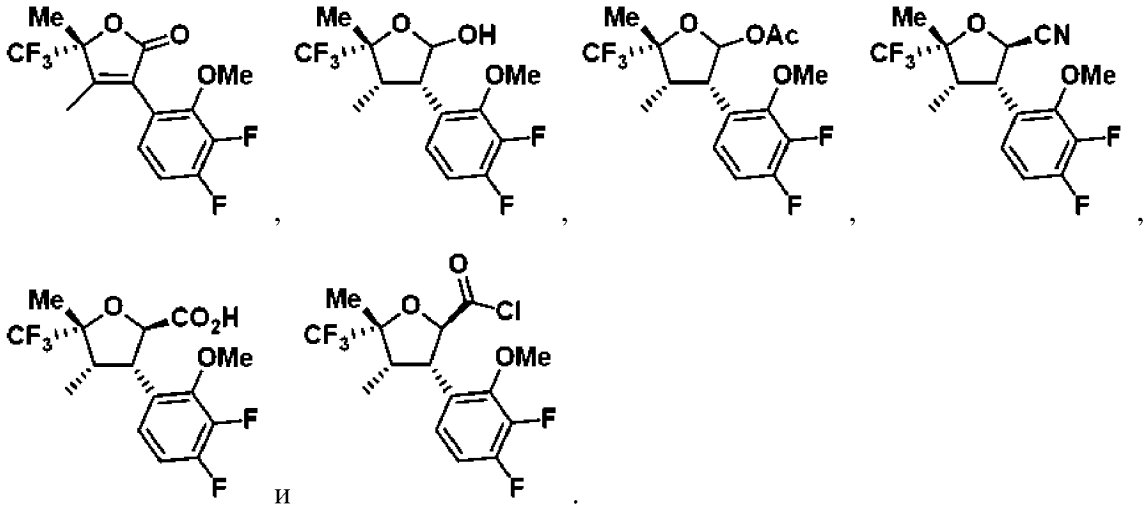


[0088] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединениям следующих формул:

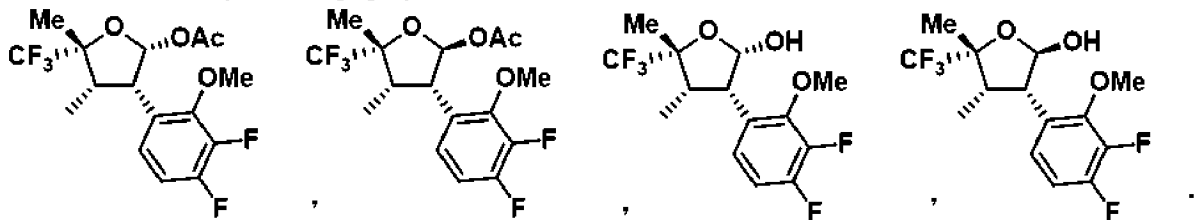




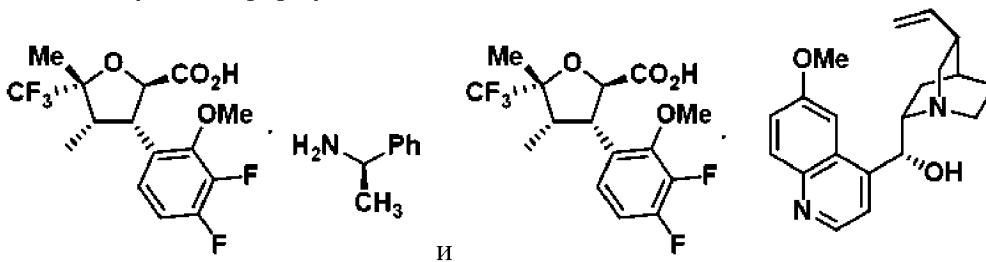
[0089] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединениям следующих формул:



[0090] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединениям следующих формул:

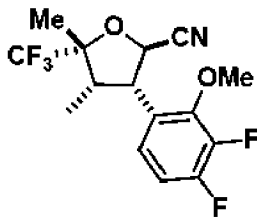


[0091] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к солям соединений следующих формул:





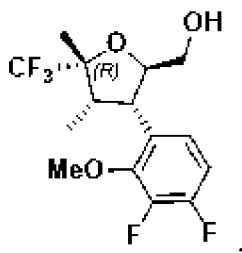
[0092] В контексте настоящего документа в любой химической структуре или формуле выделенная жирным шрифтом или заштрихованная прямая связь ( **—** или **----** , соответственно), присоединенная к стереоцентру соединения, например, в





обозначает относительную стереохимию стереоцентра относительно другого стереоцентра(ов), к которому присоединены выделенные жирным шрифтом или заштрихованные прямые связи.

[0093] В контексте настоящего документа в любой химической структуре или формуле выделенная жирным шрифтом или заштрихованная клиновидная связь (  или , соответственно), присоединенная к стереоцентру соединения, например, в



обозначает абсолютную стереохимию стереоцентра, а также относительную стереохимию стереоцентра относительно другого стереоцентра(ов), к которому присоединены выделенные жирным шрифтом или заштрихованные клиновидные связи.

[0094] В контексте настоящего документа приставка «*rac*-» при применении в сочетании с хиральным соединением относится к рацемической смеси соединения. В соединении, имеющем приставку «*rac*-», обозначения (R)- и (S)- в химическом названии отражают относительную стереохимию соединения.

[0095] В контексте настоящего документа приставка «*rel*-» при применении в сочетании с хиральным соединением относится к единственному энантиомеру с неизвестной абсолютной конфигурацией. В соединении, имеющем приставку «*rel*-», обозначения (R)- и (S)- в химическом названии отражают относительную стереохимию соединения, но не обязательно отражают абсолютную стереохимию соединения.

[0096] В контексте настоящего документа термин «соединение» применительно к соединениям, описанным в настоящей заявке, относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, за исключением того, что среди входящих в молекулу атомов могут существовать изотопные различия. Термин «соединение» включает такую совокупность молекул независимо от чистоты данного образца, содержащего указанную совокупность молекул. Таким образом, термин «соединение» включает такую совокупность молекул в чистой форме, в смеси (например, растворе, суспензии, коллоиде или фармацевтической композиции или лекарственной форме) с одним или более другими веществами или в форме гидрата, сольвата или сокристалла.

[0097] В описании и формуле изобретения, если не указано иное, подразумевается, что любой атом в любом соединении согласно настоящему изобретению, специально не

обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп указанного элемента. В примерах, в которых атом в любом соединении согласно настоящему изобретению специально не обозначен как конкретный изотоп, не предпринималось никаких усилий для обогащения такого атома конкретным изотопом, и, следовательно, обычному специалисту в данной области техники будет понятно, что такой атом, вероятно, присутствовал в количестве, примерно соответствующем природному изотопному составу указанного элемента.

[0098] В контексте настоящего документа в описании и формуле изобретения «Н» относится к водороду и включает любой стабильный изотоп водорода, а именно  $^1\text{H}$  и D. В примерах, в которых атом обозначен как «Н», не предпринималось никаких усилий для обогащения такого атома конкретным изотопом водорода, и, следовательно, обычному специалисту в данной области техники будет понятно, что такой атом водорода, вероятно, присутствовал в концентрации, примерно соответствующей распространенности водорода в природе.

[0099] В контексте настоящего документа « $^1\text{H}$ » относится к протию. При обозначении атома в соединении согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли как протий, протий присутствует в указанном положении в концентрации, по меньшей мере соответствующей распространенности протия в природе.

[00100] В контексте настоящего документа «D», «d» и « $^2\text{H}$ » относятся к дейтерию.

[00101] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящей заявке, включают каждый составляющий атом в количестве, примерно соответствующем природному изотопному составу указанного элемента.

[00102] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящей заявке, и их фармацевтически приемлемые соли включают один или более атомов, имеющих атомную массу или массовое число, которые отличаются от атомной массы или массового числа наиболее распространенного изотопа указанного элемента («изотопно-меченые» соединения и соли). Примеры стабильных изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходят для настоящего изобретения, включают, без ограничения, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фосфора, например,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{31}\text{P}$ , соответственно. Термин «соединение формулы», за которым следует цифра (как правило, римская цифра), и термин «соединение», за которым следует та же цифра (римская или иная), можно использовать взаимозаменяемо. Например, «соединение формулы V» и «соединение V» обозначают одно и то же соединение.

[00103] Термин «проведение реакции» применительно к химической реакции означает добавление или смешивание двух или более реагентов в подходящих условиях с получением указанного и/или требуемого продукта. Следует понимать, что реакция, в результате которой получают указанный и/или требуемый продукт, может не обязательно протекать непосредственно в результате комбинации двух реагентов, которые были добавлены изначально, т. е. может присутствовать одно или более промежуточных

соединений, образовавшихся в смеси, которые в конечном итоге приводят к образованию указанного и/или требуемого продукта.

[00104] Термин «проводят в растворителе» применительно к реакции означает, что субстрат(ы) и реагент(ы) растворены или суспендированы в указанном растворителе или в смеси растворителей, содержащей указанный растворитель.

[00105] Термин «хроматографическая очистка» относится к любому способу очистки, основанному на дифференциальном удерживании неподвижной фазой. Способы хроматографической очистки включают флэш-хроматографию, жидкостную хроматографию среднего давления, препаративную тонкослойную хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

[00106] В контексте настоящего документа термин «превращение» для обозначения стадии превращения первого соединения или соли во второе соединение или соль относится к способу превращения первого соединения или соли во второе соединение или соль на одной или более химических стадий.

[00107] Термин «кислота» относится к химическому веществу, имеющему рКа (в воде) менее 7. Указанный термин включает неорганические (минеральные) кислоты, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и т. п. Указанный термин также включает органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, н-масляная кислота, изомасляная кислота, н-валериановая кислота, изовалериановая кислота, н-гексановая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, адипиновая кислота, аспарагиновая кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, о-хлорбензойная кислота, хлоруксусная кислота, дихлоруксусная кислота, трихлоруксусная кислота, никотиновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пикриновая кислота, пиколиновая кислота, фторуксусная кислота, дифторуксусная кислота, трифторуксусная кислота, фталевая кислота, изофталевая кислота, терефталевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, и т. п.

[00108] Термин «основание» относится к химическому веществу, сопряженная кислота которого имеет рКа (в воде) более 7. Указанный термин включает «неорганические основания», такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия (моно-, двух- или трехосновный), гидрид натрия и гидрид калия. Указанный термин также включает «анионные органические основания», такие как метиллитий, бутиллитий, диизопропиламид лития и ацетат натрия. Указанный термин также включает «нейтральные органические основания», такие как триметиламин, диметилэтиламин, диэтилметиламин, триэтиламин, ди-н-пропилметиламин, диметилциклогексиламин, диизопропилэтиламин, три-н-пропиламин, диизопропилизобутиламин, диметил-н-нониламид, три-н-бутиламин, ди-н-гексилметиламин, диметил-н-додециламин, три-н-пентиламин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), диметиламинопиридин (DMAP), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), пиридин,

2,3-лутидин, 2,4-лутидин, 2,5-лутидин, 2,6-лутидин, 3,4-лутидин, 3,5-лутидин, 2,3,4-коллидин, 2,4,5-коллидин, 2,5,6-коллидин, 2,4,6-коллидин, 3,4,5-коллидин и 3,5,6-коллидин.

[00109] Термин «защитная группа для спирта» относится к химическому фрагменту, подходящему для защиты спиртовой группы от нежелательных побочных реакций во время процедур синтеза. Обычные защитные группы для спирта включают метил, этил, изопропил, бензил, 2-тетрагидропиранил, ацетил, трифторацетил, триалкилсилил, арилдиалкилсилил, алкилдиарилсилил или триарилсилил. Другие защитные группы для спирта также хорошо известны в данной области техники. См., например, P.G.M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed. 2006).

[00110] Термин «снятие защиты» относится к стадии реакции соединения или соли, содержащих защитную группу, такую как защитная группа для спирта, в условиях, подходящих для удаления защитной группы и раскрытия защищенного фрагмента. Например, если соединение или соль содержат защитную группу для спирта, термин «снятие защиты» относится к реакции соединения или соли в условиях, подходящих для удаления защитной группы для спирта и получения спирта. Условия удаления различных защитных групп хорошо известны в данной области техники. См., например, P.G.M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed. 2006).

[00111] Термин «катализатор гидрирования» относится к любому гомогенному или гетерогенному катализатору, который катализирует гидролиз бензильных углерод-кислородных простых связей. Подходящие катализаторы гидрирования хорошо известны в данной области техники и включают палладий на активированном угле, оксид платины и никель Ренея.

[00112] Термин «сочетание» (связывание) применительно к реакции между карбоновой кислотой или галогенангидридом и амином, относится к основному превращению, связывающему карбоновую кислоту или галогенангидрид и амин с образованием амида. Указанный термин включает прямую реакцию между карбоновой кислотой и амином, а также реакцию между активированным производным карбоновой кислоты (таким как производное, образованное в результате реакции между карбоновой кислотой и связывающим реагентом) и амином.

[00113] Термин «связывающий реагент» относится к реагенту, подходящему для реакции с карбоновой кислотой с целью активации карбоновой кислоты для сочетания с амином с образованием амидной связи. Связывающие реагенты хорошо известны в данной области техники. Связывающие реагенты включают, но не ограничиваются ими, тионилхлорид, оксалилхлорид, 1,1'-карбонилбис-(4,5-дицианоимидазол) (CBDCI), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксид гексафторфосфат (НАТУ) и 1-гидроксibenзотриазол (HOBT).

[00114] Термин «одновалентный катион» относится к любому катиону с зарядом

+1, такому как катионы щелочных металлов,  $\text{NH}_4^+$  и тетраалкиламмоний.

[00115] Термин «катион щелочного металла» относится к катиону, полученному из атома металла группы I, в том числе, без ограничения, к катиону лития ( $\text{Li}^+$ ), натрия ( $\text{Na}^+$ ), калия ( $\text{K}^+$ ), рубидия ( $\text{Rb}^+$ ) и цезия ( $\text{Cs}^+$ ).

[00116] Термин «замещенный бензил» относится к бензильной группе, содержащей от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкокси, галогена и циано.

[00117] Термин «кетонный растворитель» относится к соединению, имеющему формулу  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{C}(\text{O})\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ , где каждый  $n$  и  $m$  независимо представляют собой целое число от 1 до 6.  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  и  $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$  группы могут быть линейными или разветвленными, при этом каждая из них может содержать в качестве заместителя до 3 атомов галогена. Кетонные растворители включают, без ограничения, ацетон, метилэтилкетон, 3-пентанон и метил-*трет*-бутилкетон.

[00118] Термин «эфирный растворитель» относится к органическому растворителю, содержащему по меньшей мере один эфирный фрагмент. Эфирные растворители включают, без ограничения, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диоксан и диалкиловые простые эфиры, такие как диэтиловый эфир и метилизобутиловый эфир.

[00119] Термин «сложноэфирный растворитель» относится к соединению, имеющему формулу  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{OC}(\text{O})\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ , где каждый  $n$  и  $m$  независимо представляют собой целое число от 1 до 6.  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  и  $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$  группы могут быть линейными или разветвленными, при этом каждая из них может содержать в качестве заместителя до 3 атомов галогена. Сложноэфирные растворители включают, без ограничения, этилацетат, изопропилацетат, бутилацетат и этилпропионат.

[00120] Термин «галогенированный растворитель» относится к  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкану или  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  алкену, содержащим в качестве заместителя не более шести атомов галогена. Галогенированные растворители включают без ограничения дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ, тетрахлорэтилен и тетрахлорид углерода.

[00121] Термин «ароматический растворитель» относится к ароматическому углеводороду  $\text{C}_{6-10}$ . Ароматический углеводород может содержать в качестве заместителя не более шести атомов галогена. Ароматические растворители включают, без ограничения, бензол, трифторметилбензол, ксилол и толуол.

[00122] Термин «примерно» означает, что заявленное число может отличаться от указанного значения на  $\pm 10\%$ . Если указанный термин определяет температуру, заявленная температура может изменяться на  $\pm 10\%$ . Например, примерно  $80^\circ\text{C}$  означает от  $72^\circ\text{C}$  до  $88^\circ\text{C}$ . Если указанный термин определяет давление, термин «примерно» означает, что давление может изменяться на  $\pm 10\%$ . Таким образом, примерно 100 бар означает от 90 до 110 бар. Если указанный термин определяет количество (такое как эквиваленты или масса), такой термин означает, что количество может изменяться на  $\pm 10\%$ . Например, примерно 1 эквивалент означает от 0,9 до 1,1 эквивалента. Если указанный термин определяет время, такой термин означает, что заявленное время может

изменяться на  $\pm 10\%$ . Например, примерно 1 час означает от 0,9 до 1,1 часа.

[00123] Термин «уходящая группа» представляет собой химическую группу, которую можно легко заменить на требуемый вводимый химический фрагмент. Таким образом, выбор конкретной подходящей уходящей группы основан на ее способности легко заменяться на вводимый химический фрагмент, такой как группа CN. Подходящие уходящие группы хорошо известны в данной области техники, например, см. «Advanced Organic Chemistry», Jerry March, 5.sup.th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Для целей превращения соединения IX в соединение VII уходящая группа в соединении VIII представляет собой любую группу формулы  $OC(=O)-Z$ ,  $OC(=O)OZ$ ,  $OC(=O)CH=CH-Z$ , или  $OP(=O)Z_2$ , где Z может представлять собой незамещенный арил или арил, содержащий в качестве заместителя CN, галоген,  $NO_2$  или короткоцепочечную алкильную, алкокси, галогеналкильную или галогеналкокси группу, в которой короткая цепь содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Альтернативно, Z представляет собой короткоцепочечную (т. е. содержащую от 1 до 4 атомов углерода) алкильную или галогеналкильную группу. Примеры арильных групп включают фенил и нафтил.

[00124] В контексте настоящего документа термин «цианирующий агент» (такой как триметилсилилцианид, цианид диэтилалюминия, KCN, NaCN, TBACN, HCN и т. п.) с получением соединения формулы VIII. В одном из вариантов реализации реакцию между цианирующим агентом (например, триметилсилилцианидом) и соединением формулы VIII можно проводить в присутствии кислоты Льюиса. В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса представляет собой этилэфират трехфтористого бора ( $BF_3OEt_2$ ),  $TiCl_4$ ,  $InCl_3$ ,  $AgSbF_6$ , йод,  $ZnBr_2$ ,  $Al(OiPr)_3$ ,  $MgCl_2$ ,  $Mn(acac)_2$ ,  $MnCl_2$ , TMSOTf,  $SnCl_4$  и т. п. В дополнительных вариантах реализации кислота Льюиса представляет собой  $BF_3OEt_2$ . Реакцию цианирования можно проводить в органическом растворителе, например, толуоле, дихлорметане, 2-метил-ТГФ, ацетонитриле, метаноле, 1,2-дихлорэтаноле, нитрометане и т. п.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых солей и композиций

[00125] В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00126] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения выраженности боли у субъекта, включающему введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[00127] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в способе лечения или уменьшения выраженности боли у субъекта, включающему введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[00128] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, для

применения в способе лечения или уменьшения выраженности боли у субъекта, при этом указанную композицию получают для введения субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

#### Синтез соединений согласно настоящему изобретению

[00129] Соединения согласно настоящему изобретению можно получать из известных веществ с помощью способов, описанных в примерах, других аналогичных способов и других способов, известных специалисту в данной области техники. Специалисту в данной области техники будет понятно, что функциональные группы в промежуточных соединениях могут нуждаться в защите с помощью подходящих защитных групп. Защитные группы можно добавлять или удалять в соответствии со стандартными методами, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Применение защитных групп подробно описано в T.G.M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed. 2006).

#### Радиомеченные аналоги соединений согласно настоящему изобретению

[00130] В другом аспекте настоящее изобретение относится к радиомеченым аналогам соединений согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего документа термин «радиомеченные аналоги соединений согласно настоящему изобретению» относится к соединениям, которые идентичны соединениям согласно настоящему изобретению, описанным в настоящем документе, включая все их варианты реализации, за исключением того, что один или более атомов были заменены на радиоизотоп атома, присутствующего в соединениях согласно настоящему изобретению.

[00131] В контексте настоящего документа термин «радиоизотоп» относится к изотопу элемента, который, как известно, подвергается спонтанному радиоактивному распаду. Примеры радиоизотопов включают  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и т. п., а также изотопы, для которых тип распада определен в V.S. Shirley & C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980 г.).

[00132] Радиомеченные аналоги можно применять в ряде полезных способов, в том числе в различных типах анализов, таких как исследования распределения субстратов в тканях. Например, соединения, меченные тритием ( $^3\text{H}$ ) и/или углеродом-14 ( $^{14}\text{C}$ ), можно применять для разных типов анализов, таких как исследования распределения субстратов в тканях, благодаря относительно простому получению и превосходной способности к обнаружению.

[00133] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям радиомеченных аналогов в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе применительно к соединениям согласно настоящему изобретению.

[00134] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим радиомеченные аналоги или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду, в

соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе применительно к соединениям согласно настоящему изобретению.

[00135] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам ингибирования потенциалзависимых натриевых каналов и способам лечения или уменьшения тяжести различных заболеваний и нарушений, включая боль, у субъекта, включающим введение эффективного количества радиомеченных аналогов, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе применительно к соединениям согласно настоящему изобретению.

[00136] В другом аспекте настоящее изобретение относится к радиомеченым аналогам, их фармацевтически приемлемым солям и их фармацевтическим композициям для применения в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе применительно к соединениям согласно настоящему изобретению.

[00137] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению радиомеченных аналогов или их фармацевтически приемлемых солей и их фармацевтических композиций для приготовления лекарственных препаратов в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе применительно к соединениям согласно настоящему изобретению.

[00138] В другом аспекте радиомеченные аналоги, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции можно применять в комбинированных терапиях в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе применительно к соединениям согласно настоящему изобретению.

### **ПРИМЕРЫ**

[00139] **Общие способы** Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) получали с применением растворов в подходящем дейтерированном растворителе, таком как диметилсульфоксид- $\text{d}_6$  (ДМСО- $\text{d}_6$ ).

[00140] Аналитическое разделение с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) различных изомерных смесей осуществляли с применением прибора Waters UPC2-SFC, содержащего регулятор сходимости, устройство для манипулирования образцами, устройство для манипулирования бинарными растворителями, устройство-30S для управления колонкой, детектор PDA (детектор с фотодиодной матрицей), устройство для манипулирования изократическими растворителями и детектор QDa. Применяемые колонки включали колонки, изготовленные компанией Regis Technologies (например, R'R Whelk 0-1, размер частиц 3,5 мкм, размер 5,0 см × 3,0 мм) с подвижной фазой, содержащей растворитель А: жидкий  $\text{CO}_2$  (58-60 бар/40 °С), растворитель В: метанол класса для ВЭЖХ с 20 мМ  $\text{NH}_3$ , при скорости потока 2 мл/мин и объеме введенной пробы 2 мкл. Градиент: через 0 мин (95:5) А:В, через 3,5 минуты (50:50) А:В, через 3,55 минуты (40:60) А:В, через 3,95 минуты (40:60) А:В и через 4,0 минуты (95:5) А:В. Образцы для аналитической СФХ растворяли в метаноле в концентрации примерно 0,5 мг/мл.



[00141] В препаративной СФХ использовали те же неподвижные и подвижные фазы, что и фазы, описанные в настоящем документе для аналитической СФХ, но образцы очищали следующим образом с применением другого прибора и градиентного способа. Разделение с помощью препаративной СФХ различных изомерных смесей осуществляли с применением прибора Waters Prep-100 SFC, содержащего регулятор обратного давления, устройство 2767 для манипулирования образцами, модуль 2545 Quarternary Gradient Module, колоночный термостат, детектор PDA 2998, устройство для манипулирования изократическими растворителями, насос P-200 CO<sub>2</sub>, разделитель потока SFC Flow Splitter-100, 3 теплообменника, насос для жидкостной хроматографии серии III LC и детектор QDa. Применяемые колонки включали колонки, изготовленные компанией Regis Technologies (например, R'R Whelk 0-1, размер частиц 5,0 мкм, размер 25,0 см × 21,1 мм) с подвижной фазой, содержащей растворитель А: жидкий CO<sub>2</sub> (58-60 бар/40 °С), растворитель В: метанол класса для ВЭЖХ с 20 мМ NH<sub>3</sub>, при скорости потока 100 мл/мин и объеме введенной пробы 500 мкл (загрузка неочищенного вещества 50 мг), для солюбилизации и введения неочищенного соединения для анализа методом СФХ использовали отношение метанола к дихлорэтану 2:1. Для введения загрузки 500 мкл/50 мг использовали следующий способ: изократический режим: от 0 минуты до 7,6 минут (80:20) А:В, градиент: через 8,1 минут (75:25) А:В, изократический режим: от 8,2 до 10,6 минут (75:25) (А:В), градиент: через 10,7 минут (80:20) А:В и изократический режим: через 11 минут (80:20) (А:В). Для введения загрузки 1500 мкл/150 мг использовали следующий способ: изократический режим: от 0 минуты до 7,5 минут (80:20) А:В, градиент: через 7,6 минут (75:25) А:В, градиент: через 8,1 минут (60:40) А:В, изократический режим: от 8,7 минут до 10,6 минут (60:40) А:В, градиент: через 10,7 минут (80:20) А:В и изократический режим: через 12 минут (80:20) А:В.

[00142] Способ ЖХ/МС: Анализ методом ЖХ/МС проводили с применением колонки Acquity UPLC BEH C8 (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной компанией Waters (номер по каталогу: 186002877), с применением защитной колонки (2,1 × 5 мм, размер частиц 1,7 мкм) (номер по каталогу: 186003978) и прогона с двойным градиентом от 2 до 98% подвижной фазы В в течение 4,45 минуты. Подвижная фаза А=H<sub>2</sub>O (10 мМ формиата аммония с 0,05% гидроксидом аммония). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=0,6 мл/мин, объем введенной пробы=2 мкл и температура колонки=45 °С.

[00143] Анализ методом твердотельного ЯМР проводили на спектрометре Bruker-Biospin 400 МГц с широким диаметром, оборудованном датчиком Bruker-Biospin 4 mm HFH. Образцы упаковывали в 4 мм роторы из ZrO<sub>2</sub> и вращали в условиях вращения под магическим углом (MAS) со скоростью вращения, обычно установленной на уровне 12,5 кГц. Измерение времени релаксации протонов проводили с помощью эксперимента определения времени релаксации <sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub> с применением последовательности насыщения-восстановления для установления правильного времени ожидания восстановления в эксперименте MAS с <sup>13</sup>C перекрестной поляризацией (CP). Измерение

времени релаксации фтора проводили с помощью эксперимента определения времени релаксации  $^{19}\text{F}$  MAS  $T_1$  с применением последовательности насыщения-восстановления для установления правильного времени ожидания восстановления в  $^{19}\text{F}$  MAS эксперименте. Устанавливали время контакта при CP в эксперименте CPMAS с применением атомов углерода на уровне 2 миллисекунд. Использовали импульс протонов при CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Согласование Хартмана-Хана для атомов углерода оптимизировали при помощи внешнего эталонного образца (глицина). Спектры углерода и фтора регистрировали с развязкой от протонов с применением последовательности развязки TPPM15 при напряженности поля примерно 100 кГц.

[00144] Данные термогравиметрического анализа (TGA) получали на термогравиметрическом анализаторе TA Discovery или эквивалентном оборудовании. Образец массой примерно от 1 до 5 мг сканировали при температуре от 25°C до 350°C при скорости нагревания, составляющей 10 °C/мин. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр).

[00145] Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) получали с применением прибора TA Instruments Q2000 или эквивалентного оборудования. Образец массой от 1 до 10 мг взвешивали в алюминиевом тигле. Указанный тигель помещали в калориметрическую ячейку в положение для образца. В положение для эталонного образца помещали пустой тигель. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток газообразного  $\text{N}_2$ . Программу нагрева устанавливали на нагревание образца при скорости нагрева 10 °C/мин до температуры 300 °C. После завершения прогона анализировали данные с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр).

[00146] Инфракрасные (ИК) спектры измеряли с применением спектрометра Thermo Scientific Nicolet iS50, оборудованного приставкой НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения) с алмазным кристаллом для исследования образцов.

### **Сокращения**

[00147] Если не указано иное или если контекст не требует иного, подразумевается, что следующие сокращения имеют приведенные ниже значения:

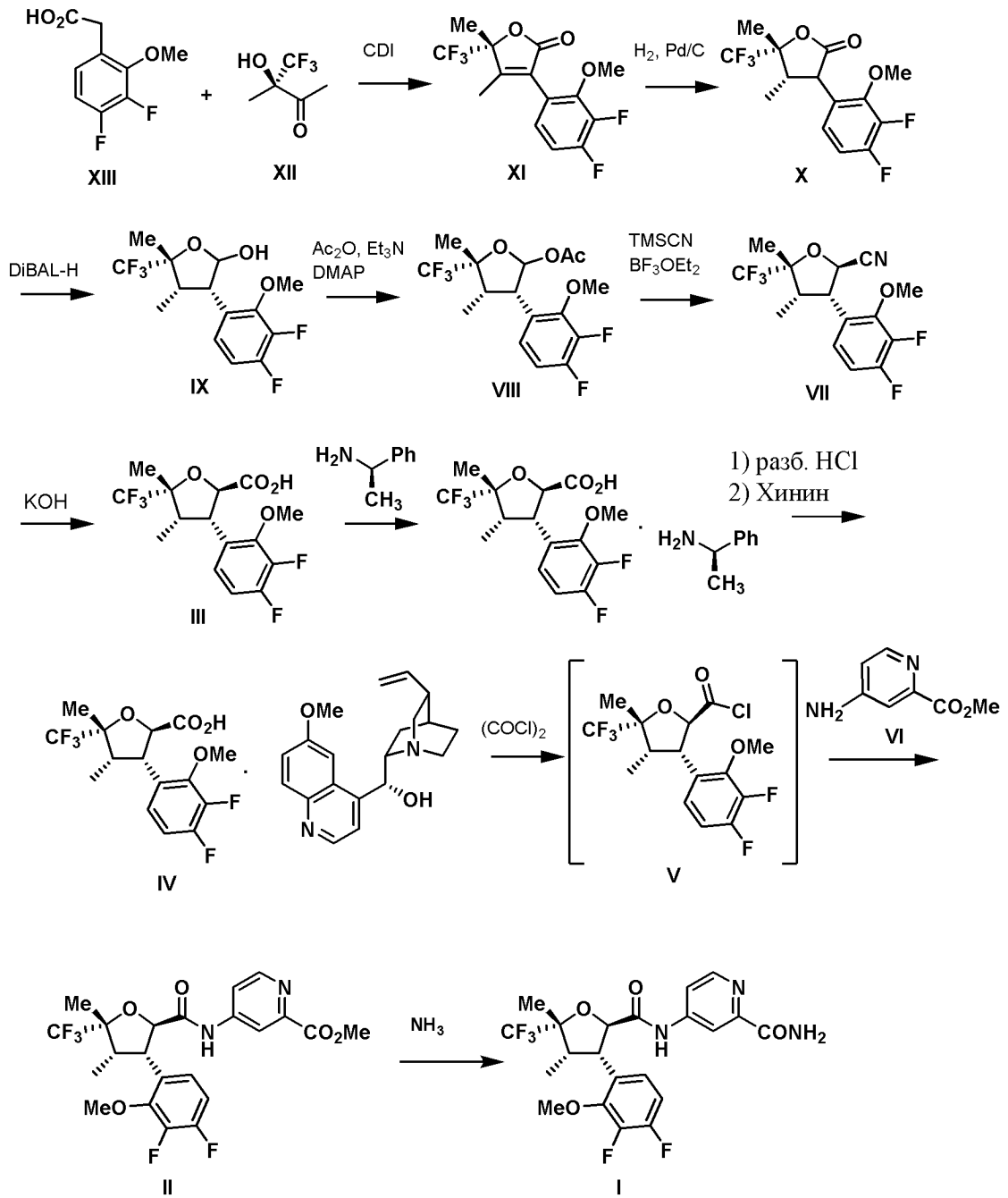
<b><u>Сокращение</u></b>	<b><u>Значение</u></b>
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ЖХ/МС	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
UPLC	Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
HPLC/MS/MS	Высокоэффективная жидкостная хроматография/тандемная масс-спектрометрия
IS	Внутренний стандарт
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография

СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
MDAP	Масс-направленная автоматическая очистка
г	граммы
мг	миллиграммы
л	литр(ы)
мл	миллилитры
мкл	микролитры
ммоль	миллимоль
час	часы
мин	минуты
МГц	Мегагерц
Гц	Герц
N	Нормальная (концентрация)
M	Молярная (концентрация)
mM	Миллимолярный (концентрация)
tBuOH	<i>трет</i> -Бутиловый спирт
nBuAc	н-Бутилацетат
CPME	Циклопентилметилловый эфир
ДХМ	Дихлорметан
DMFA	N, N-диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
DRG	Ганглии задних корешков
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
HATU:	Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиний-3-оксида
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
IPA	Изопропиловый спирт
T3P	Пропилфосфоновый ангидрид, т.е. 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид
MeOH	Метанол
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
MSA	Метансульфоновая кислота
ТГФ:	Тетрагидрофуран
Mn(acac) <sub>2</sub>	Ацетилацетонат марганца(II)

TEA:	Триэтиламин
RB(F)	Круглодонная (колба)
к. т.	Комнатная температура
TFT	$\alpha,\alpha,\alpha$ -Трифтортолуол
TMSOTf	Триметилсилил трифторметансульфонат
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
NMM	N-метилморфолин
TBD	Триазабициклодецен
DBU:	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DABCO	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан
MTBD	7-Метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен
LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития ( $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ )

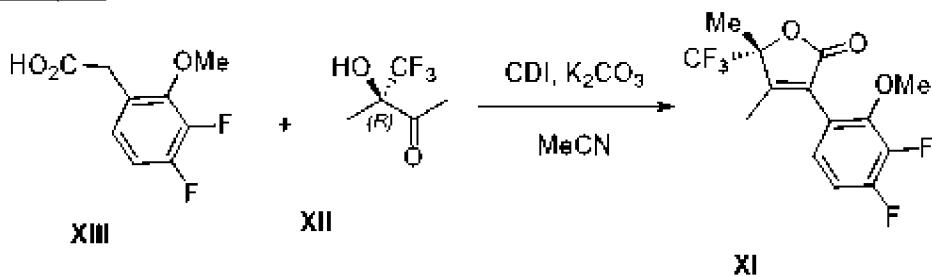
**Пример 1**

Синтез 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамида (I)



### Стадия 1

Синтез (R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)фуран-2(5H)-она (XI)



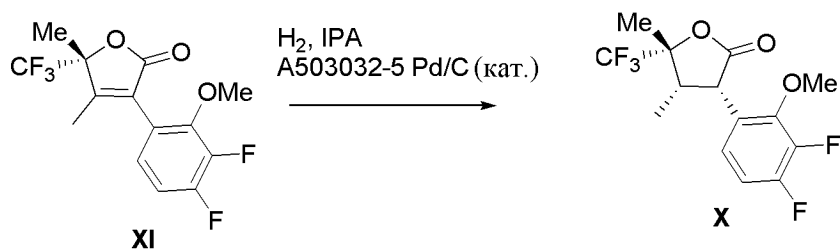
[00148] Соединение XIII (Alichem, 3,832 кг, 18,955 моль) добавляли в реактор

объемом 140 л, который предварительно высушивали в вакууме и продували газообразным N<sub>2</sub>. Добавляли безводный ацетонитрил, 18,85 л, и охлаждали раствор до -2 ° С. По частям добавляли карбонилдиимдазол (Chem Imprex, 99,5%, 3,280 кг, 19,92 моль, 1,05 экв.) (из 4 × 820 г бутылей, предварительно взвешенных в сухой камере в атмосфере N<sub>2</sub>). Каждую бутылку с CDI добавляли по отдельности в течение от 1 до 2 минут для избежания внезапного выделения газообразного CO<sub>2</sub>. Во время добавления температура доходила до +2 ° С. Раствор перемешивали при температуре от 0 ° С до -2 ° С в течение 1,5 часов. С помощью дозирующего насоса быстро добавляли раствор XII в ТГФ (содержащий 4,028 кг XII; 20,42 моль, 1,077 экв.). Насос и контейнер промывали с применением 2 л безводного ацетонитрила, быстро добавляли карбонат калия, 325 меш, безводный (3,276 кг, 23,70 моль, 1,25 экв.), и перемешивали реакционную смесь при 35 ° С в течение 5 часов, затем охлаждали до 15 ° С в течение ночи. Добавляли МТВЕ (24,5 л) с последующим добавлением 62,4 кг 0,62N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а затем 5 л промывочного средства в виде деионизированной воды. Водную фазу (рН 8) повторно экстрагировали с помощью 20 л МТВЕ. Весь МТВЕ концентрировали в вакууме до получения сухого твердого вещества и повторно концентрировали с применением 10 л IPA до получения сухого твердого вещества.

[00149] Для перекристаллизации твердое вещество растворяли в 25,5 л IPA и переносили в реактор объемом 140 л с 5 л промывочного средства в виде IPA; полученный раствор нагревали до 35 ° С. Устанавливали насос для доставки 47,1 кг деионизированной воды; воду медленно добавляли в раствор IPA в течение 2,5 часов. После перемешивания суспензии кристаллов в течение еще 2 часов температуру суспензии постепенно понижали в течение примерно 3 часов до 15 ° С и продолжали перемешивание в течение еще 12 часов. Суспензию фильтровали, промывали 2 раза с помощью 6 л смеси 1:4 IPA/деионизированная вода и высушивали посредством одного прогона нагретого газообразного N<sub>2</sub> (газообразный N<sub>2</sub> нагревали до 75 ° С, температура осадка составляла примерно 50 ° С) в течение 3 дней до достижения постоянной массы. Конечная масса продукта составляла 5,205 кг, 85,2%. Продукт характеризовался спектром протонного ЯМР, соответствующим структуре XI.

## Стадия 2

Синтез (3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)дигидрофуран-2(3H)-она (X)



[00150] Процедура 1:

[00151] Соединение XI, полученное в результате описанной выше реакции (1200 г,

3,72 моль), добавляли в реактор гидрирования объемом 11 л (предварительно продутый газообразным N<sub>2</sub> и настроенный на медленную подачу газообразного N<sub>2</sub>). Добавляли катализатор (1200 г, 4,89% Pd, 63,8% воды, что соответствовало 21,2 г Pd, молярный экв. 0,0536). Добавляли изопропанол (7,0 л). Реактор герметично закрывали, продували 3 раза с помощью газообразного N<sub>2</sub>/вакуума, затем смесью азот/водород при давлении 50 psi (344 КПа) и, наконец, доводили до давления водорода 225 psi (1551 КПа). Температуру рубашки устанавливали на уровне от 30 до 31 °С и начинали перемешивание. Перемешивание продолжали в течение 30 часов; образец для ЯМР (0,2 мл+2,0 мл МТВЕ+1,0 мл 5% КНСО<sub>3</sub>; выпаривание 1,5 мл МТВЕ и анализ методом ЯМР); было показано 2,8% исходного материала. Реакция считалась завершенной. Суспензию фильтровали (солька-флок) и промывали с помощью 10 л IPA, затем 3 л ДХМ. Фильтрат концентрировали с получением масла и повторно растворяли в 3 л толуола. Раствор толуола повторно концентрировали с получением масла, 1152 г, 3,553 моль, выход 95,5%. Протонный ЯМР продукта соответствовал соединению X.

[00152] Процедура 2:

[00153] В реактор, рассчитанный на применение водорода и давления и оборудованный установкой дозирования газа и регулятором давления, загружали соединение XI (1 экв., ключевой компонент реакции), 5% палладий на углероде (0,05 экв., с поправкой на содержание воды и анализ на палладий), тетрагидрофуран (1,75 объема), 2-пропанол (5,25 объема) и трифторуксусную кислоту (0,05 экв.). С помощью азота повышали давление в сосуде до 3 бар изб., а затем сбрасывали давление до давления окружающей среды. Такую последовательность операций осуществляли 3 раза. Температуру содержимого реактора доводили до 30 °С. Затем с помощью водорода повышали давление в сосуде до 3 бар изб. и сбрасывали давление до давления окружающей среды. Такую последовательность операций осуществляли 3 раза. Далее с помощью водорода повышали давление в реакторе до рабочего давления (40 бар изб.) и начинали перемешивание с достаточной скоростью для обеспечения выделения газа из жидкости из свободного пространства.

[00154] Реакционную смесь перемешивали в таких условиях до завершения реакции (менее 1% соединения XI и его диастереомеров согласно ГХ).

[00155] Удаляли водород, содержащийся в свободном пространстве над жидкостью. С помощью азота повышали давление в реакторе до 3 бар изб. и вентилировали реактор. Такую последовательность операций осуществляли 3 раза. Загружали в реактор циклогексен (0,2 объема) и поддерживали температуру реакционной смеси при 30°C при перемешивании в атмосфере азота в течение не менее 15 минут.

[00156] Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли для удаления катализатора. Фильтрационный осадок промывали 2-пропанолом (4 объема). Объединяли фильтраты, полученные при первичном фильтровании и промывании.

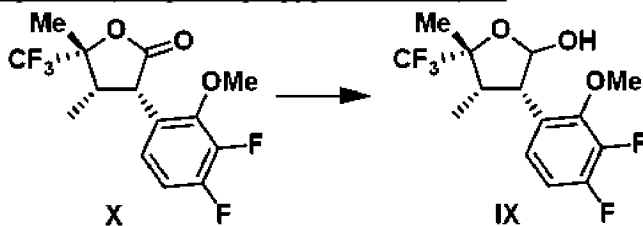
[00157] В сосуде с хорошо перемешанным содержимым концентрировали фильтрат при пониженном давлении при температуре не более 40°C до обеспечения в общей

сложности 3 объемов. Добавляли толуол (7 объемов) и возобновляли дистилляцию при пониженном давлении при температуре не более 50°C до достижения в общей сложности 3 объемов. Добавляли толуол (7 объемов) и возобновляли дистилляцию при пониженном давлении при температуре не более 50°C до достижения в общей сложности 3 объемов. Добавляли толуол (5 объемов) и хорошо перемешивали раствор. Протонный ЯМР продукта соответствовал соединению X.

[00158]  $^1\text{H}$ -ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  6,93-6,80 (m, 2 H); 4,48 (d, 1 H,  $J=9,5$  Гц); 4,03 (d, 3 H,  $J=3,1$  Гц); 2,89 (dq, 1 H,  $J=9,5, 7,5$  Гц); 1,71 (d, 3 H,  $J=1,2$  Гц); 0,84-0,76 (m, 3 H) ppm.

### Стадия 3:

Синтез (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ола (IX)



[00159] Процедура 1:

[00160] Продукт описанной выше реакции (соединение X, 1052 г, 3,2445 моль) добавляли в оборудованный рубашкой реактор объемом 50 л и добавляли 8,82 л безводного толуола в атмосфере газообразного  $\text{N}_2$ . Полученный раствор охлаждали до  $-31^\circ\text{C}$  в течение ночи в атмосфере газообразного  $\text{N}_2$ . В реакционный сосуд через капельную воронку медленно переносили гидрид диизобутилалюминия (1,96 кг 25% раствора в толуоле, 3,445 моль, 1,056 экв.) в атмосфере газообразного  $\text{N}_2$ . Гидридный реагент добавляли в реакционный раствор в течение 2 часов, при этом во время добавления температура реактора изменялась от  $-31,6^\circ\text{C}$  до  $-27,4^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали при от  $-26$  до  $-27^\circ\text{C}$  в течение 90 минут. Добавляли раствор 2,75 кг тартрата калия/натрия в 20 л деионизированной воды в течение 2,5 часа. Оставляли реакционную смесь нагреваться до достижения температуры  $0^\circ\text{C}$ , через примерно 2 часа после добавления устанавливали температуру охлаждающего устройство на  $+24^\circ\text{C}$ . Добавляли толуол (5 л) и перемешивали смесь в течение ночи при  $+20^\circ\text{C}$ .

[00161] Реакционную смесь переносили в делительную воронку и отделяли водную фазу от органической фазы. Водную фазу повторно экстрагировали с применением 5 л толуола. Два раствора толуола объединяли, обрабатывали сульфатом магния и фильтровали. Твердое вещество промывали толуолом и объединенный раствор толуола концентрировали в вакууме с получением масла, масса 1055 г, 3,2336 моль, 99,7% неочищенного лактола. Неочищенный продукт непосредственно переносили на следующую стадию (ацетилирование проиллюстрировано ниже). Протонный ЯМР неочищенного лактола соответствовал соединению IX.

[00162] Процедура 2:

[00163] В реактор добавляли раствор соединения X в толуоле (ориентировочно 8



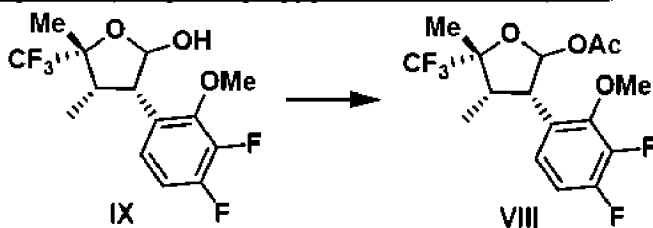
объемов). Начинали перемешивание и охлаждали смесь до  $-25 \pm 5$  °С. В реакционную смесь добавляли раствор гидроксида диизобутилалюминия (25% масс./масс. толуола) при поддержании температуры партии на уровне не более  $-20$  °С. Температуру доводили до  $-25 \pm 5$  °С и перемешивали партию в течение не менее одного часа. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли раствор ацетона в толуоле (0,3 экв. в 0,5 об.) при поддержании температуры на уровне  $-25 \pm 5$  °С и перемешивали в течение не менее 30 минут. Затем реакционную смесь нагревали до  $0 \pm 5$  °С. В реактор переносили 12 объемов раствора 0,62 М лимонной кислоты при поддержании температуры на уровне  $20 \pm 5$  °С и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее четырех часов. Оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. К партии добавляли 12 объемов раствора 0,62 М лимонной кислоты и перемешивали двухфазную смесь при температуре  $20 \pm 5$  °С в течение не менее 30 минут. Оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. В партию добавляли 5 объемов воды и перемешивали двухфазную смесь при температуре  $20 \pm 5$  °С в течение не менее 30 минут. Оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. Органическую фазу перегоняли до обеспечения в общей сложности 5 объемов при одновременно поддержании внутренней температуры при  $45$  °С или ниже. Добавляли 5 объемов толуола и перегоняли смесь до обеспечения в общей сложности 5 объемов. Дистилляцию продолжали до обеспечения уровня остаточной воды менее 0,1%. Протонный ЯМР неочищенного лактола соответствовал соединению **IX**.

[00164]  $^1\text{H}$ -ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,30-7,26 (m, 1 H); 7,20-7,18 (m, 1 H); 5,81 (d, 1 H,  $J=4$  Гц); 4,00 (s, 3 H); 3,84-3,80 (m, 1 H); 2,92-2,88 (m, 1 H); 1,67 (s, 3 H); 0,83 (d, 3 H,  $J=8$  Гц) ppm.

#### Стадия 4

Синтез (3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-

(трифторметил)тетрагидрофуран-2-илацетата (**VIII**)



[00165] Неочищенный продукт описанной выше реакции (1055 г соединения IX, 3,23 моль) переносили в предварительно высушенный оборудованный рубашкой реактор объемом 25 л и выдерживали в атмосфере газообразного  $\text{N}_2$ . Неочищенное соединение IX промывали безводным толуолом, 6,8 л, и перемешивали смесь для обеспечения полного растворения при  $20$  °С. Добавляли триэтиламин (466 мл, 3,343 моль, 1,04 экв.) с последующим добавлением DMAP (3,58 г, 0,0293 моль, 0,01 экв.). С помощью капельной воронки добавляли ангидрид уксусной кислоты (313 мл, 3,288 моль, 1,02 экв.) в течение примерно от 5 до 10 минут (во время добавления ангидрида уксусной кислоты  $T$  повышалась от  $21,1$  °С до  $T=26,4$  °С). Перемешивали реакционную смесь при  $25$  °С в течение 100 минут. Протонный ЯМР реакционной смеси указывал на то, что в данный момент реакция была завершена.

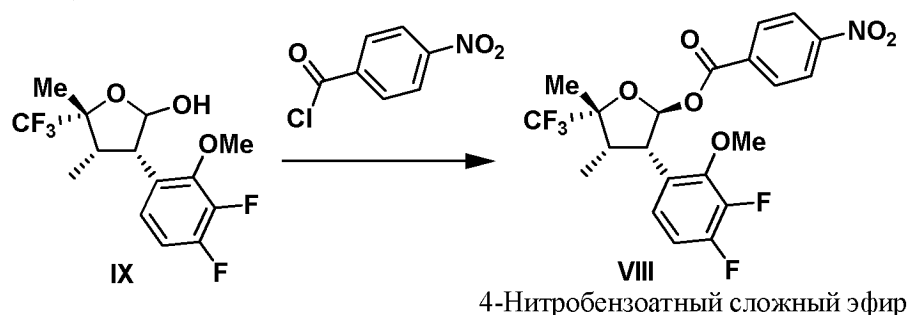
[00166] Реакционную смесь экстрагировали с помощью 3,5 л 25% хлорида аммония, затем 1200 мл 10%  $\text{KHCO}_3$ . Водные фазы повторно экстрагировали с помощью 2 л толуола и объединенный раствор толуола высушивали над сульфатом магния, фильтровали и промывали отфильтрованное твердое вещество толуолом. Полученный раствор толуола концентрировали досуха, сначала с применением 20 л круглодонной колбы, а затем с применением оборудованного рубашкой реактора объемом 3 л (перенесенное количество 1898 г) для обеспечения конечной концентрации. Раствор подвергали вакуумной дистилляции с получением густого масла, которое помещали в высокий вакуум при температуре  $25^\circ\text{C}$  при перемешивании до тех пор, пока масло не превращалось в кристаллическую массу (с небольшим количеством оставшегося вязкого масла). В реакционный сосуд (содержащий твердое вещество и некоторое количество остаточного масла) добавляли гексан (900 мл) и перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь охлаждали до  $10^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 часов, затем охлаждали до  $4^\circ\text{C}$  при перемешивании в течение 6 часов перед охлаждением смеси до  $-10^\circ\text{C}$  в течение ночи (при перемешивании) и, наконец, до  $-14^\circ\text{C}$  в течение выходных (от 36 до 48 часов) с получением кристаллической суспензии. Суспензию фильтровали с помощью оборудованного рубашкой фильтра при  $-15^\circ\text{C}$  и затем промывали твердое вещество холодным ( $-16^\circ\text{C}$ ) гексаном ( $2 \times 150$  мл, затем 100 мл). Кристаллы высушивали при комнатной температуре под вакуумом. Полученное твердое вещество растворяли в толуоле (всего 1450 мл раствора) и анализировали с получением 800,2 г в растворе.

[00167] Дополнительное количество продукта (которое прилипло к реактору) растворяли с толуолом с получением 425 мл раствора; анализ позволил получить 188,4 г продукта. Маточные растворы концентрировали с получением 117 г масла. Протонный ЯМР показал примерно 55% продукта и 45% примесей.

[00168] Общий выход (кристаллы, отфильтрованные из реакционной смеси, и твердые вещества, растворенные на поверхности реактора) составлял 988,6 г, 2,68 моль, 83,1% соединения VIII (ацетатный эфир).

[00169] Продукт (988,6 г соединения VIII - ацетатный эфир) применяли в следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки.

Синтез (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил-4-нитробензоата (VIII, сложный эфир 4-нитробензоата)



[00170] Соединение IX в растворе, содержащем 5 объемов толуола, загружали в

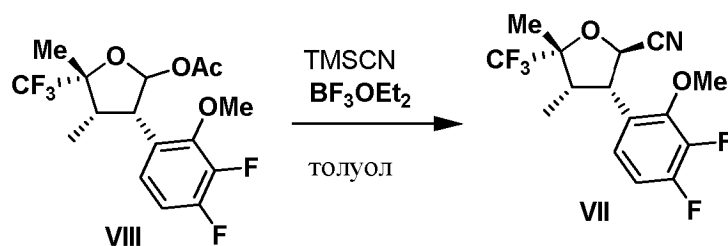
реактор. Дополнительно добавляли 5 объемов толуола, доводя общий объем до 10 объемов. Температуру доводили до  $20 \pm 5$  °С. В реактор загружали 4-нитробензоилхлорид в виде твердого вещества. Температуру доводили до  $0 \pm 5$ °С. Медленно добавляли триэтиламин для поддержания температуры при  $0 \pm 5$ °С. Температуру доводили до  $20 \pm 5$ °С и перемешивали реакционную смесь в течение не менее 3 часов. После завершения реакции в реактор добавляли 5 объемов 2 М водного раствора NaOH при поддержании температуры на уровне  $20 \pm 5$ °С и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 1 часа. Перемешивание останавливали, оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. В реактор добавляли 5 объемов раствора насыщенного хлорида аммония и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 30 минут. Перемешивание останавливали, оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. В реактор добавляли 5 объемов раствора насыщенного хлорида аммония и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 30 минут. В реактор загружали 5 объемов воды и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 30 минут. Оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу.

[00171] Органическую фазу перегоняли до обеспечения в общей сложности 5 объемов при поддержании внутренней температуры на уровне 45°С или ниже. Добавляли 5 объемов толуола и перегоняли смесь до обеспечения 2,2 объемов. В перегнаный раствор толуола добавляли 1,2 объема н-гептана. Смесь нагревали до внутренней температуры  $70 \pm 5$ °С и перемешивали в течение не менее 15 минут и не более 1 часа. Раствор охлаждали до  $60 \pm 5$ °С в течение 30 минут. В прозрачный раствор вносили в качестве затравки 0,010 масс./масс. эквивалента соединения VIII (4-нитробензоатный сложный эфир) и перемешивали в течение не менее 1 часа и не более 2 часов. 2,4 объема н-гептана добавляли с линейной скоростью в течение 5 часов. Суспензию охлаждали до  $20 \pm 5$ °С в течение 5 часов. Суспензию выдерживали в течение не менее 5 часов. Твердые вещества выделяли посредством фильтрации. Для промывания влажного осадка использовали 2 объема промывочного раствора, содержащего н-гептан:толуол в соотношении 75:25. Влажный осадок переносили в оборудование для сушки и высушивали под вакуумом при температуре  $40 \pm 5$ °С до обеспечения постоянной массы. Протонный ЯМР неочищенного лактола соответствовал бензойному эфиру соединения VIII, 4-нитробензоатному сложному эфиру.

[00172]  $^1\text{H}$ -ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  8,21 (d, 2 H, J=8 Гц); 8,10 (d, 2 H, J=8 Гц); 6,93-6,88 (m, 1 H); 6,81-6,76 (m, 1 H) 6,73 (d, 1 H, J=4 Гц); 4,09 (d, 1 H, J=4 Гц); 3,95-3,91 (m, 1 H); 3,91 (s, 3 H); 1,60 (s, 3 H); 0,86-0,84 (d, 3 H, J= 8 Гц) ppm.

### Стадия 5

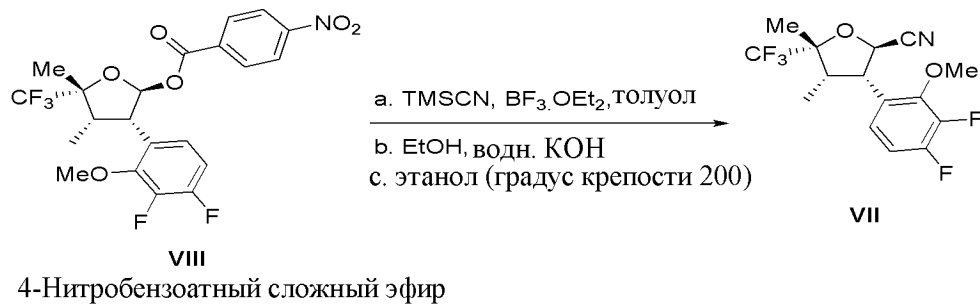
Синтез (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрила (VII)



[00173] Соединение VIII (ацетатный эфир) (1,87 л раствора толуола, содержащего 987 г соединения VIII, полученного выше на стадии; 2,68 моль) переносили в оборудованный рубашкой реактор объемом 50 л, предварительно высушенный 4 раза с помощью газообразного N<sub>2</sub>/вакуума в атмосфере газообразного N<sub>2</sub>. Добавляли безводный толуол (7,0 л), перемешивали и охлаждали до -31 °С. Добавляли TMS-CN (триметилсилилцианид) (385 г; 3,7 моль; 1,4 экв.) в течение 8 минут. Добавляли по каплям эфират BF<sub>3</sub> (380 г=330 мл; 2,68 моль) в течение 6 минут (температура -31,5 °С повышалась до -27,6 °С). Температуру бани устанавливали на уровне -21,6 °С и перемешивали реакционную смесь в течение 2,5 часов. Добавляли гидроксид калия (3,5 л 2,0 М раствора) в течение примерно 5 минут (температура повышалась до +8 °С). Температуру бани повышали до +20 °С, реакционную смесь перемешивали при +20 °С в течение примерно 10 минут. Разделяли фазы и повторно экстрагировали водную фазу с помощью 6 л толуола. Растворы толуола повторно экстрагировали с применением 1,5 л 2М гидроксида калия перед их концентрированием в вакууме с получением примерно 900 г масла. Масло разбавляли 5 л метанола и повторно концентрировали с получением 887 г (2,65 моль, чистота 98,7%) конечного неочищенного соединения VII. Протонный ЯМР твердого вещества соответствовал ожидаемой структуре. Анализ методом ЯМР не выявил никакого метанола или толуола, что позволяет предположить, что полученное твердое вещество не было сольватированным.

[00174] Неочищенное соединение VII очищали с применением препаративной колонки с силикагелем, заполненной смесью гексан:МТВЕ в соотношении 85:15. Раствор 0,78 кг неочищенного продукта в смеси растворителей для заполнения колонок переносили в колонку и элюировали смесью растворителей для заполнения колонок. Фракции разделяли примерно пополам и каждую половину добавляли по отдельности к следующему соединению (соединению III). Первая половина фракций содержала 333 г (или 993 ммоль) соединения VII, тогда как последняя половина фракций содержала 274 г (или 818 ммоль) соединения VII. В примере ниже показан способ превращения соединения VII, собранного из первой половины фракций. Соединение VII, полученное в последней половине фракций, также превращали в соединение III в соответствии с тем же способом, за исключением количеств реагентов и растворителей.

Синтез (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрила (VII)



[00175] Соединение **VIII** (4-нитробензоатный сложный эфир) в виде твердого вещества загружали в реактор. В реактор добавляли 10 объемов толуола и регулировали температуру до уровня  $20 \pm 5$  °С. В реактор добавляли 40% раствор триметилсилилцианида в толуоле (1,2 экв. TMSCN) при поддержании температуры на уровне  $20 \pm 5$  °С. Партию охлаждали до  $-20 \pm 5$  °С. Медленно добавляли 1,0 экв. трифторида бора при поддержании температуры на уровне  $-20 \pm 5$  °С. Партию перемешивали при  $-20 \pm 5$ °С в течение не менее 3 часов. После завершения реакции партию снова нагревали до  $20 \pm 5$ °С. В партию добавляли 10 объемов 20% масс./масс. водного раствора гидроксида калия и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 1 часа. В партию добавляли 5 объемов этанола и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 12 часов. Оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. В партию добавляли 10 объемов 20% масс./масс. водного раствора гидроксида калия и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 1 часа. Оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. В партию добавляли 10 объемов 20% масс./масс. водного раствора гидроксида калия и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 30 минут. Оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. К партии добавляли 10 объемов воды и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 30 минут. Оставляли фазы отстаиваться и сливали нижнюю водную фазу. Верхнюю органическую фазу перегоняли до обеспечения в общей сложности 4 объемов при поддержании внутренней температуры на уровне 45°С или ниже. Загружали 7 объемов этанола и перегоняли смесь до обеспечения в общей сложности 4 объемов. Добавляли еще 7 объемов этанола и перегоняли смесь до обеспечения в общей сложности 4 объемов. Дистилляцию продолжали до тех пор, пока остаточный толуол не составлял не более 1,0% масс./масс. Протонный ЯМР неочищенного лактола соответствовал бензоатному эфиру соединения **VII**.

[00176]  $^1\text{H}$ -ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  6,91-6,85 (m, 1 H); 6,78-6,73 (m, 1 H); 5,02 (d, 1 H,  $J=9,0$  Гц); 4,22 (t, 1 H,  $J=8,6$  Гц); 4,06 (d, 3 H,  $J=3,1$  Гц); 2,84 (p, 1 H,  $J=7,7$  Гц); 1,64 (d, 3 H,  $J=1,3$  Гц); 0,80 (dq, 3 H,  $J=7,3, 2,3$  Гц) ppm.

### Стадия 6

Синтез (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (III)

[00177] Процедура 1:

[00178] Соединение **VII** (333,06 г, 993,4 ммоль) растворяли в 2,60 л метанола и 2,60

л 2,0 М гидроксида калия в оборудованном рубашкой реакторе объемом 25 л в атмосфере газообразного N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 55°C в течение 20 часов. После выдерживания в течение ночи суспензия представляла собой прозрачный раствор. Протонный ЯМР указывал на завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до +15 °С и добавляли 2925 мл 2N HCl+5 л МТВЕ. После перемешивания в течение примерно 5 минут фазы разделяли и повторно экстрагировали водную фазу с помощью 5 л МТВЕ. Растворы МТВЕ объединяли и высушивали над сульфатом магния, фильтровали и промывали с помощью МТВЕ. Объединенный раствор МТВЕ концентрировали с получением масла и повторно концентрировали с 4 л толуола с получением 360 г маслянистого продукта.

[00179] Масло растворяли в 4,0 л безводного толуола и перемешивали при 60 °С. В раствор быстро добавляли (R)-(+)-α-метилбензиламин (142 мл, 1,1156 моль, 1,12 экв.). В раствор вносили затравку и через примерно 5 минут в растворе начинали осаждаться кристаллы. Суспензию охлаждали до 45 °С и перемешивали в течение 1,5 часов перед ее охлаждением до 35 °С и перемешиванием в течение дополнительных 1,5 часов. Затем температуру понижали до 25 °С (при перемешивании в течение дополнительных 1,5 часов) и, наконец, до 15 °С и перемешивали в течение ночи. Продукт фильтровали и промывали 2 раза с помощью 200 мл толуола (при 15 °С) и высушивали в течение ночи при 50 °С, 1 мм с получением 431,37 г (R)-(+)-α-метилбензиламинной соли соединения **III**.

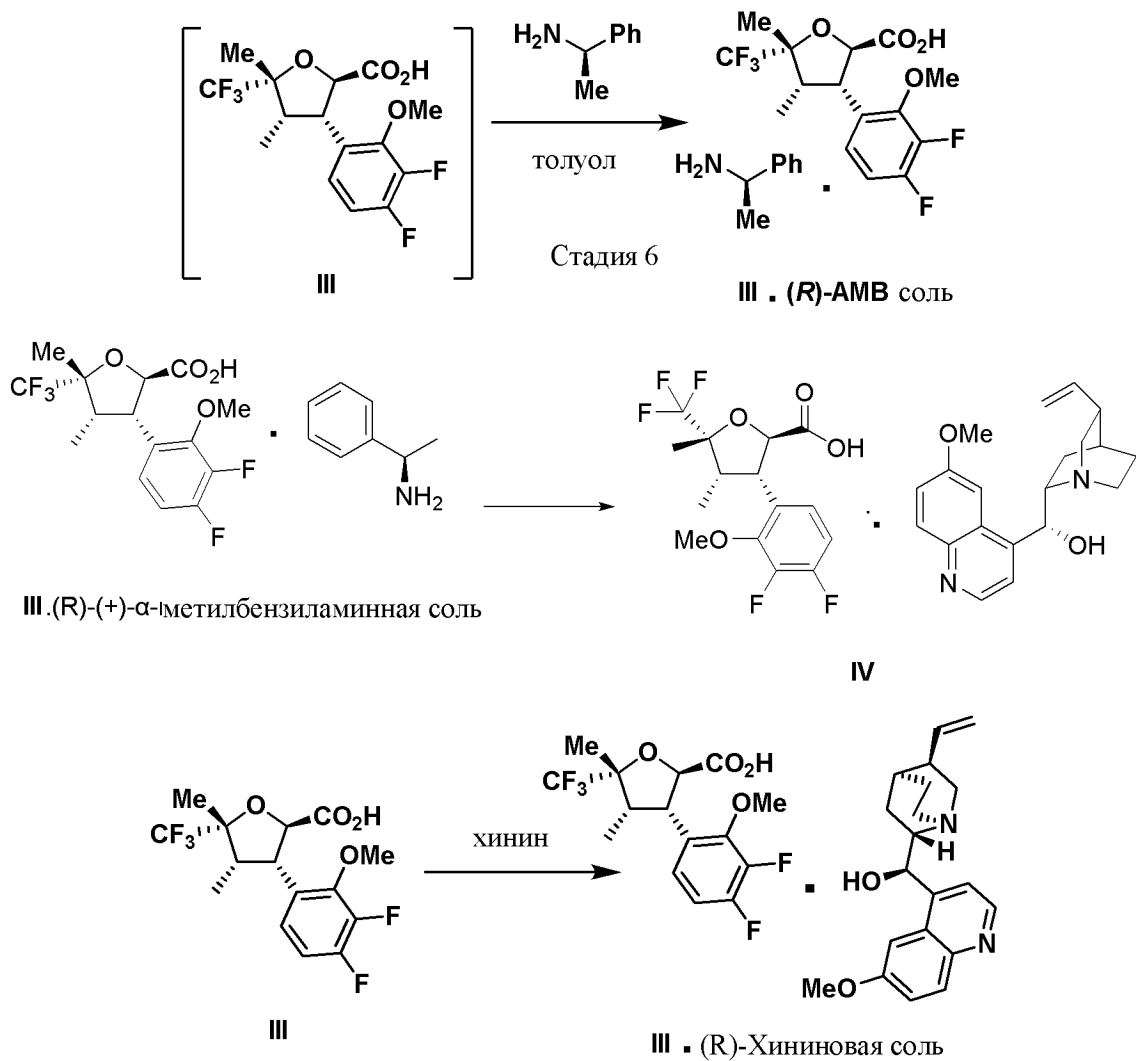
[00180] Процедура 2:

[00181] 4,5 объема 10% масс./масс. раствора КОН добавляли в раствор соединения **VII** в 4 объемах этанола при 20 °С. Реакционную смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до 20°C и добавляли 5 объемов толуола. После перемешивания в течение 30 минут фазы разделяли и отбрасывали органическую фазу. Водную фазу экстрагировали с применением толуола и 9,5 объемов 7% раствора HCl. После перемешивания в течение 60 минут фазы разделяли и отбрасывали водную фазу. Органическую фазу дважды промывали с помощью 7,3 объемов воды. Органическую фазу перегоняли под вакуумом до обеспечения 6 объемов при внутренней температуре ниже 40 °С. Загружали 6 объемов толуола и перегоняли раствор под вакуумом до обеспечения 5 объемов при внутренней температуре ниже 40°C с получением соединения **III**. Протонный ЯМР неочищенного лактола соответствовал соединению **III**.

[00182] <sup>1</sup>H-ЯМР d<sub>6</sub>-DMCO: δ 13,00 (s, 1 H); 7,27-7,08 (m, 2 H); 4,98 (d, 1 H, J=10,5 Гц); 4,08 (dd, 1 H, J=10,5, 7,6 Гц); 3,93 (d, 3 H, J=2,1 Гц); 2,66 (p, 1 H, J=7,5 Гц); 1,53 (d, 3 H, J=1,4 Гц); 0,73-0,64 (m, 3 H) ppm.

### Стадия 7

Синтез хинининовой соли (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (IV)



[00183] Соединение **III** (2 г) растворяли в 10 мл толуола при 60 °С. Отдельно в 2 мл толуола растворяли (R)-AMB (1,2 экв.) и добавляли в раствор соединения **III** в течение 1 часа. Затем полученный раствор охлаждали до 50°С в течение 1 часа и выдерживали в течение 1 часа для самообразования зародышей кристаллов. Затем суспензию охлаждали до 20°С в течение 5 часов и перемешивали при 20°С в течение примерно 8 часов, после чего фильтровали под вакуумом. Полученный влажный осадок промывали с применением 5 мл толуола и высушивали под вакуумом при 40°С с обеспечением примерно 70% выхода по сравнению с введенной свободной формой соединения **III**. С помощью анализа методом XRPD (порошковая рентгеновская дифрактометрия) полученное твердое вещество идентифицировали как (R)-(+)-α-метилбензиламинную соль соединения **III** в форме А.

[00184] Форма А (R)-(+)-α-метилбензиламинной соли соединения **III** имела следующие XRPD пики в стандартном эксперименте с применением порошковой рентгеновской дифракции.

[00185] Таблица 1.

№	Положение [°2θ]	Отн. интенсивность [%]	Приоритет
---	--------------------	------------------------	-----------

1	10,32	28,04	2
2	11,78	11,26	3
3	12,81	15,58	3
4	13,44	57,18	1
5	14,01	5,72	
6	14,76	6,18	
7	15,91	18,58	3
8	17,00	5,45	
9	17,45	100	1
10	18,25	36,72	2
11	18,53	11,02	
12	18,95	63,98	1
13	21,96	11,86	
14	24,07	24,65	2
15	24,36	8,98	
16	24,62	7,83	
17	24,69	7,32	
18	25,09	8,2	
19	29,69	7,8	

[00186] В таблице 1 термин «приоритет» обозначает предполагаемую степень важности конкретного дифракционного пика на основе его относительной интенсивности. Специалисту в данной области техники будет понятно, что на относительные интенсивности дифракционных пиков могут влиять экспериментальные условия. Общая дифрактограмма, показанная на фиг. 1, также может быть в равной степени важной для определения характеристик твердой формы.

[00187] В сосуд добавляли изопропиловый спирт (27,8 л) и насыщали растворитель газообразным N<sub>2</sub>. В сосуд добавляли н-гептан (47,2 л) при непрерывном перемешивании смеси и продувке сосуда газообразным N<sub>2</sub>. Смесь н-гептан/изопропиловый спирт переносили в чистый цилиндр. В смесь растворителей добавляли (R)-(+)- $\alpha$ -метилбензиламинную соль соединения III (10,42 кг) при одновременной продувке газообразным N<sub>2</sub>. Реактор герметично закрывали и осуществляли три цикла обработки смесью вакуум/газообразный N<sub>2</sub>. Перед медленным запуском мешалки в реакционную смесь добавляли метиленхлорид (80 л) для суспендирования и разжижения твердых веществ. Добавляли соляную кислоту (полный баллон 2,0 М). Смесь перемешивали в течение 15 минут и давали фазам разделиться (примерно 10 минут). Соединение III находилось в нижней фазе. Разделяли фазы и затем возвращали органическую фазу в реактор. Процедуру промывания повторяли, используя еще две порции (19 л каждая) 2 М



НС1. Нижнюю органическую фазу высушивали путем перемешивания с безводным сульфатом магния (1 кг) и затем отфильтровывали надосадочную жидкость. Перегоняли смесь до обеспечения объема, составляющего примерно 11 л, а затем в реактор добавляли изопропанол (10 л). Повторяли перегонку и добавление изопропанола еще два раза. В смесь добавляли хинин (7,11 кг). Разбавляли оставшийся раствор смесью (всего 57 л) изопропанола и н-гептана и затем нагревали полученную смесь до температуры примерно от 60 до 65 °С для растворения всех твердых веществ. Охлаждали до 45 °С в течение 90 минут. Добавляли хининовую соль соединения **IV** в качестве затравочного материала в течение периода охлаждения, когда температура смеси составляла примерно от 56 до 58 °С. Смесь охлаждали до 20 °С в течение 3 часов. Суспензию перемешивали в течение 100 минут и затем фильтровали. Промывали фильтрационный осадок смесью изопропанол/н-гептан (8 л), а затем высушивали твердые вещества при температуре 75 °С. Продукт перекристаллизовывали из смеси изопропанол/н-гептан с получением 8,7 кг соединения **IV**.

[00188] К соединению **III** (2 г) в примерно 4 мл дихлорметана добавляли хинин (1 экв.). Затем в полученной суспензии/растворе заменяли растворитель на 2-пропанол (4 мл) и нагревали до 70°С до обеспечения полного растворения. Затем охлаждали раствор до 65°С и добавляли н-гептан (12 мл) в течение одного часа. Во время такого добавления гептана наблюдали самообразование зародышей кристаллов и перемешивали полученную суспензию при 65°С в течение 1 часа. Затем суспензию охлаждали до 20°С в течение 3 часов и перемешивали при 20°С в течение 2 часов. Суспензию фильтровали и промывали с помощью 3 мл 75% по объему гептана в смеси 2-пропанола. Влажное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как 2-пропанольный сольват хининовой соли соединения **III** в форме А (т. е. соединения **IV**). Затем влажный осадок высушивали при 50°С в течение 24 часов с получением формы А соединения **IV** с примерно 85% выходом.

[00189] Форму А соединения **IV** можно охарактеризовать следующими XRPD пиками в стандартном эксперименте с применением порошковой рентгеновской дифракции.

[00190] Таблица 2.

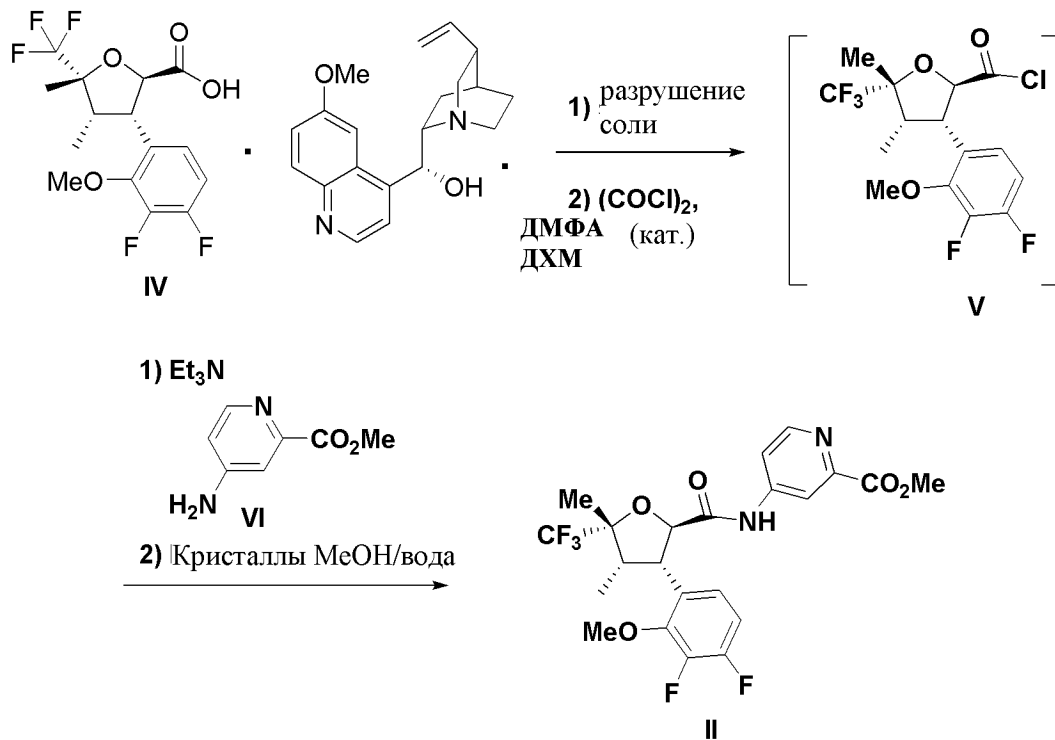
№	Положение [°2θ]	Отн. интенсивность [%]	Приоритет
1	5,91	12,52	
2	6,48	100	1
3	6,75	17,86	
4	7,16	83,17	1
5	7,48	36,2	3
6	8,17	15,77	
7	9,79	10,28	

8	9,93	13,88	
9	11,31	15,64	
10	11,65	10,77	
11	11,85	21,32	
12	12,61	11,76	
13	12,81	38,92	3
14	12,97	64,51	1
15	13,2	32,35	
16	13,48	16,95	
17	13,91	50,21	2
18	14,48	54,11	2
19	14,94	21,87	
20	15,25	29,27	
21	15,54	14,26	
22	15,66	10,61	
23	16,25	42,39	2
24	17,57	15,21	
25	18,30	10,74	
26	18,75	18,23	
27	19,12	42,79	3
28	19,79	16,98	
29	20,40	10,28	
30	20,75	15,48	
31	21,18	15,63	
32	24,57	12,24	
33	24,87	12,03	

[00191] В таблице 2 термин «приоритет» обозначает предполагаемую степень важности конкретного дифракционного пика на основе его относительной интенсивности. Специалисту в данной области техники будет понятно, что на относительные интенсивности дифракционных пиков могут влиять экспериментальные условия. Общая дифрактограмма, показанная на фиг. 2, также может быть в равной степени важной для определения характеристик твердой формы.

### **Стадия 8**

Синтез метил-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколината (II)



[00192] Процедура 1:

[00193] Соединение **IV** (хининовая соль соединения **III**, 2,8 кг) высушивали в полочной сушилке при температуре  $\leq 50^{\circ}\text{C}$  в течение по меньшей мере 24 часов до тех пор, пока остаточное содержание ИРА не составляло  $\leq 0,5\%$  согласно анализу методом  $^1\text{H}$  ЯМР. Высушенную хининовую соль загружали в оборудованный рубашкой реактор объемом 100 л с последующим добавлением дихлорметана (ДХМ, 30,1 кг). Добавляли 2,5 М раствор соляной кислоты (9,0 кг) и перемешивали смесь при температуре  $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$  в течение по меньшей мере 15 минут. Разделяли фазы и отбрасывали водную фазу (указанную стадию повторяли еще два раза). Органическую фазу промывали водой (5,6 кг) и разделяли фазы, отбрасывая водную фазу. Из органической фазы отбирали (ИРС (ион-парная хроматография)) образец для определения количества хинина. Если количество хинина составляло  $> 1,0\%$ , органическую фазу промывали водным раствором соляной кислоты и разделяли фазы, отбрасывая водную фазу. Органическую фазу переносили в роторный испаритель и перегоняли до обеспечения 4 объемов. ДХМ загружали в круглодонную колбу (rbf) роторного испарителя объемом 20 л и перегоняли смесь до обеспечения 4 объемов. Отбирали (ИРС) образец и анализировали на содержание воды (KF) только для получения информации.

[00194] Смесь переносили в оборудованный рубашкой реактор объемом 100 л. Добавляли N, N-диметилформамид (ДМФА, 33,1 г) с последующим добавлением оксалилхлорида (682,4 г) и перемешивали смесь при  $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$  в течение по меньшей мере 3 часов или до тех пор, пока количество соединения **III**, присутствующего в реакционной смеси, не составляло  $< 0,50\%$ . Смесь переносили в круглодонную колбу объемом 20 л роторного испарителя и перегоняли до обеспечения 2 объемов. ДХМ добавляли в круглодонную колбу роторного испарителя и перегоняли смесь до обеспечения 3 объемов

(повторяли указанную стадию). Отбирали (ИРС) образец и определяли количество оксалилхлорида (образование производного). Если согласно определению количество оксалилхлорида составляло  $> 0,50\%$ , в смесь добавляли ДХМ и перегоняли смесь до обеспечения 3 объемов (указанную стадию повторяли три раза, при необходимости, до тех пор, пока количество оксалилхлорида не составляло  $< 0,50\%$ ).

[00195] Соединение **VI** (690,7 г) загружали в оборудованный рубашкой реактор объемом 100 л с последующим добавлением ДХМ. Смесь перемешивали и доводили температуру смеси до  $10 \pm 5^\circ\text{C}$ . В оборудованный рубашкой реактор объемом 100 л загружали триэтиламин (ТЕА, 501,5 г) с последующим переносом содержимого 20 л круглодонной колбы, содержащей хлорангидрид (т.е. соединение **V**). Температуру реактора доводили до  $20^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 30 минут и перемешивали при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 3 часов. Отбирали (ИРС) образец для определения количества соединения **III**. Если соединение **III** присутствовало в количестве  $> 1,5\%$ , оставляли реакцию протекать в течение по меньшей мере 1 часа при температуре  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ . При необходимости, повторяли процесс извлечения образца и определения содержания соединения **III** с последующим перемешиванием в течение по меньшей мере 1 дополнительного часа.

[00196] В реактор загружали воду (11,2 кг) и перемешивали смесь в течение по меньшей мере 15 минут. Оставляли фазы разделяться и отбрасывали водную фазу. Органическую фазу промывали 18% водным раствором лимонной кислоты (9,5 кг), затем водой (5,7 кг) и отбрасывали водные фазы после каждой промывки. Очищали оборудованный рубашкой реактор объемом 100 л. Органическую фазу переносили в очищенный оборудованный рубашкой реактор объемом 100 л и перегоняли смесь до обеспечения 4 объемов. Метанол загружали в оборудованный рубашкой реактор объемом 100 л и перегоняли смесь до обеспечения 4 объемов (указанную стадию повторяли). Отбирали (ИРС) образец для определения содержания ДХМ ( $^1\text{H ЯМР}$ ) только для получения информации. Добавляли дополнительное количество метанола (2,8 кг), а затем воду (4,9 кг). Температуру доводили до  $60 \pm 5^\circ\text{C}$  и перемешивали полученную смесь. Температуру смеси доводили до  $55 \pm 5^\circ\text{C}$  и перемешивали смесь при  $55 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 15 минут. При необходимости добавляли соединение **II** в качестве затравки и перемешивали смесь при  $55 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 30 минут. Добавляли воду (4,9 кг) в течение по меньшей мере 5 часов. Смесь перемешивали при  $55 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 30 минут с последующим доведением температуры до  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 5 часов. Смесь перемешивали при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение 8 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой/метанолом. Продукт (1,7 кг) высушивали и упаковывали.

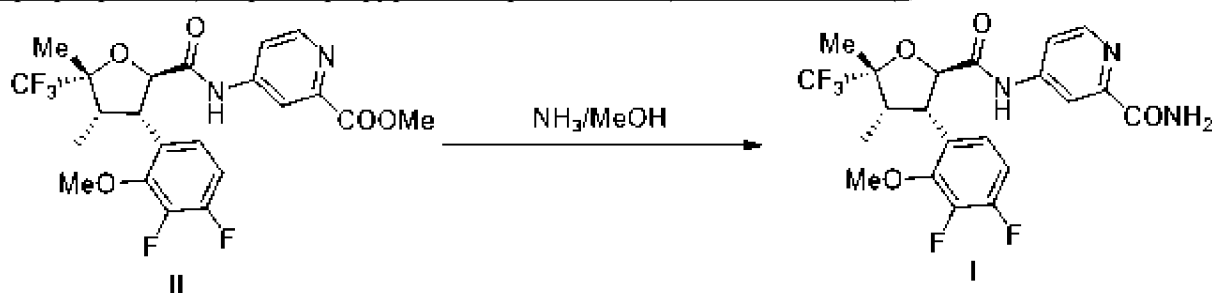
[00197] Процедура 2:

[00198] Соединение **IV** (хининовая соль соединения **III**; 10 г) перемешивали с 60 мл толуола и 30 мл водного раствора соляной кислоты (2 М) при  $20^\circ\text{C}$  в течение более 30 минут. Полученную эмульсию подвергали фазовому разделению и перемешивали

органическую фазу (соединение **III**) с 30 мл водного раствора соляной кислоты (2 М) при 20°C в течение более 30 минут. Полученную эмульсию подвергали фазовому разделению и перемешивали органическую фазу (с соединением **III**) с 20 мл дистиллированной воды при 20°C в течение более 30 минут. Полученную эмульсию подвергали фазовому разделению и перегоняли органическую фазу (с соединением **III**) (путем отгонки с 60 мл толуола) до обеспечения примерно 30 мл. В последний раствор добавляли 30 мл дихлорметана вместе с 200 мкл N, N-диметилформамида и перемешивали полученную смесь при 30 °С. В указанный раствор медленно в течение 1 часа отдельно добавляли полученный оксалилхлорид (1,6 мл), смешанный с 10 мл дихлорметана. Оставляли реакцию протекать в течение более 3 часов с образованием соединения **V**. После реакции необходимо выполнить серию циклов дистилляции типа «введение-удаление» (отгонка с применением 100 мл толуола, затем 100 мл дихлорметана) для удаления остаточного оксалилхлорида. Полученный раствор представлял собой 50 мл соединения **V** в дихлорметане, в который отдельно добавляли (в течение 1 часа) полученный раствор соединения **VI** (2,5 г) плюс 40 мл дихлорметана плюс 2,5 мл триэтиламина. Оставляли реакцию протекать при 25°C в течение более 4 часов, после чего проводили серию промывок: [1) промывание с применением 40 мл воды, 2) промывание раствором лимонной кислоты объемом 26 мл и 3) промывание с применением 20 мл воды]. Замену растворителя осуществляли путем дистилляции типа «введение-удаление» для замены толуола на метанол, что позволяло получить 70 мл раствора соединения **II** в метаноле. К последнему раствору добавляли предварительно смешанную смесь, содержащую 12,5 мл метанола и 5 мл воды. Партию нагревали до температуры от 35 до 40°C и вносили кристаллы соединения **II** в качестве затравки, после чего осуществляли медленное добавление 15 мл воды в течение 3 часов и охлаждение до 20°C в течение более 5 часов. Суспензию выдерживали в течение более 8 часов и фильтровали под вакуумом. Полученный влажный осадок промывали с применением 30 об. % воды в растворе метанола и высушивали под вакуумом при 40°C с получением соединения **II** с выходом от примерно 85 до 90%. Выделенная форма представляла собой форму С.

### Стадия 9

Синтез 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамида (I)



[00199] Процедура 1:

[00200] Соединение **II** (1,6 кг) загружали в реактор объемом 100 л с последующим

добавлением 7 М раствора аммиака в метаноле (10,7 кг). Температуру смеси доводили до  $20 \pm 5$  °С. Смесь перемешивали при  $20 \pm 5$  °С в течение по меньшей мере 24 часов или до тех пор, пока количество присутствующего исходного материала не составляло  $< 0,5\%$  (при необходимости можно добавлять дополнительное количество раствора аммиака для снижения концентрации соединения II до уровня ниже 0,5%). Реакционную смесь переносили в ротационный испаритель и перегоняли до обеспечения 4 объемов. В круглодонную колбу роторного испарителя загружали метанол и перегоняли смесь до обеспечения 4 объемов. Смесь переносили в реактор объемом 100 л и добавляли метанол. Температуру доводили до  $55 \pm 5$  °С и перемешивали смесь при  $55 \pm 5$  °С в течение по меньшей мере 10 минут. Если в реакторе раствор отсутствовал, температуру смеси доводили до  $60 \pm 5$  °С и перемешивали смесь в течение по меньшей мере 10 минут с последующим доведением температуры до  $55 \pm 5$  °С. В реактор в течение по меньшей мере 2 часов добавляли воду (7,9 кг) при поддержании температуры на уровне  $55 \pm 5$  °С. Смесь перемешивали при  $55 \pm 5$  °С в течение по меньшей мере 1 часа с последующим доведением температуры до  $20 \pm 5$  °С в течение по меньшей мере 12 часов. Смесь перемешивали при  $20 \pm 5$  °С в течение по меньшей мере 5 часов и собирали твердые вещества путем фильтрования. Реактор промывали метанолом/водой и пропускали промывочное средство через фильтрационный осадок. Твердые вещества переносили в лотки с покрытием и высушивали в лотковой сушилке при  $\leq 45$  °С в течение по меньшей мере 12 часов с получением 1,3 кг неочищенного соединения (I).

[00201] Процедура 2:

[00202] Газообразный аммиак барботировали в 30 об. % тетрагидрофуран в растворе метанола с получением примерно 6 М концентрированного раствора. Соединение II (10 г) растворяли с применением 102 мл полученного раствора аммиака и проводили реакцию при 20 °С в течение более 20 часов. В результате получали раствор соединения I, к которому в течение 1 часа медленно добавляли 12,5 мл воды при 25 °С. Осуществляли затравку с помощью 0,5% масс. кристаллов соединения I при 25 °С и выдерживали в течение 1 часа. Добавляли 87,5 мл воды при 25 °С в течение более 4,5 часа. Суспензию выдерживали в течение более 8 часов, после чего фильтровали под вакуумом. Полученный влажный осадок промывали смесью метанол/тетрагидрофуран/вода (объемное отношение 35/15/50) и высушивали под вакуумом при 40 °С с получением соединения I с выходом от примерно 92 до 94%. Выделенная форма представляла собой форму В.

### **Стадия 10**

#### **Очистка соединения I**

[00203] Процедура 1:

[00204] Неочищенное соединение I (1,23 кг) загружали в 22 л круглодонную колбу с последующим добавлением ацетона (5,01 кг). Смесь перемешивали и доводили температуру до  $40 \pm 5$  °С. Смесь отфильтровывали в оборудованном рубашкой реакторе объемом 20 л для доочистки. Температуру доводили до  $35 \pm 5$  °С и перемешивали смесь

при  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 5 минут. Если смесь не являлась раствором, температуру доводили до  $40 \pm 5^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $40 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере дополнительных 5 минут. Температуру доводили до  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  и добавляли в раствор воду (1,90 кг) в течение 1,5 часов перед заправкой раствора. Смесь перемешивали при  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 1 часа. В реактор загружали воду (2,49 кг) в течение по меньшей мере 2 часов при поддержании температуры на уровне  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  и перемешивали смесь при  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 30 минут. Температуру доводили до  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 5 часов и перемешивали смесь при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 5 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали реактор смесью ацетон/вода, направляя промывочное средство через фильтрационный осадок. Твердое вещество высушивали на фильтре с помощью газообразного  $\text{N}_2$  в течение по меньшей мере 30 минут. Переносили продукт в лотки с покрытием и высушивали в лотковой сушилке с получением 1,10 кг перекристаллизованного соединения (I).

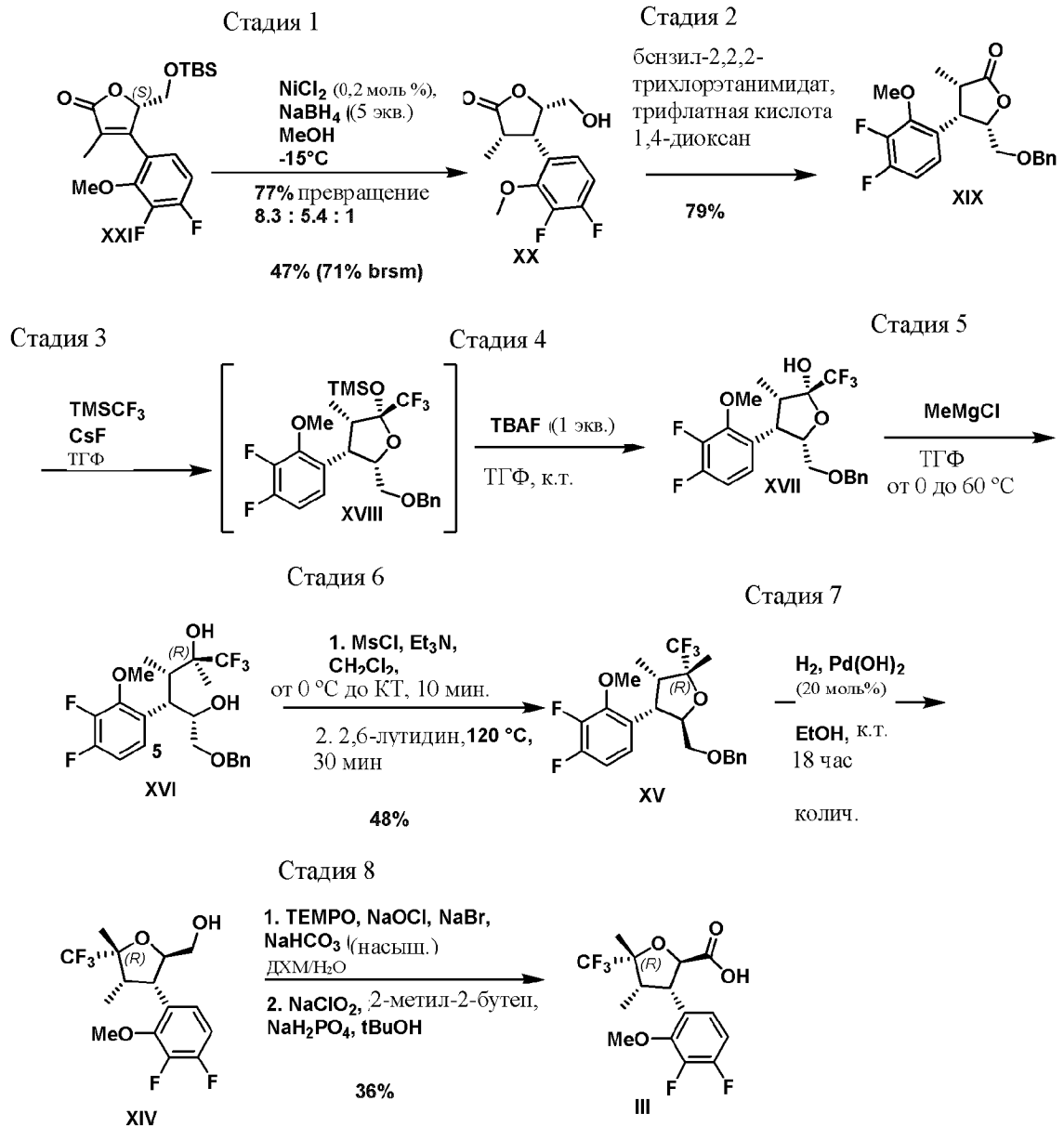
[00205] Процедура 2:

[00206] Соединение I (10 г), полученное выше, растворяли в 70 мл метанола и 30 мл тетрагидрофурана при  $25^\circ\text{C}$ . Затем проводили фильтрацию для доочистки. Медленно добавляли 12,5 мл воды в течение 1 часа при  $25^\circ\text{C}$ . Заправку проводили с помощью 0,5% масс. кристаллов соединения I при  $25^\circ\text{C}$  и выдерживали в течение 1 часа. Добавляли 87,5 мл воды при  $25^\circ\text{C}$  в течение более 4,5 часа. Суспензию выдерживали в течение более 8 часов и фильтровали под вакуумом. Полученный влажный осадок промывали смесью метанол/тетрагидрофуран/вода (объемное отношение 35/15/50) и высушивали под вакуумом при температуре  $40^\circ\text{C}$  с получением соединения I с выходом примерно 95%. Выделенная форма представляла собой форму B.

### **Пример 2**

### **Синтез соединения III**

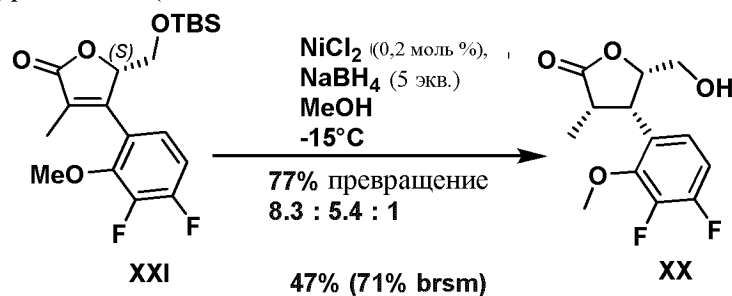
[00207] Альтернативно, соединение III можно синтезировать в соответствии со схемой 2.

**Схема 2**

**Синтез (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты III**

**Стадия 1**

**Синтез (3S,4S,5S)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-она (XX)**

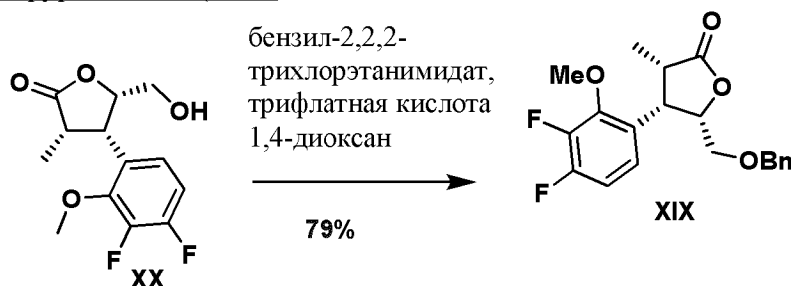




[00208] Раствор 5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилфуран-2(5H)-она **XXI** (1,064 г, 3,937 ммоль) и NiCl<sub>2</sub>·6 H<sub>2</sub>O (112,0 мг, 0,4712 ммоль) в метаноле (40 мл) охлаждали до -15 °С (NaCl/лед). Затем добавляли порциями NaBH<sub>4</sub> (730 мг, 19,30 ммоль) в течение 10 минут и после завершения добавления перемешивали в течение дополнительных 20 минут. Реакционную смесь выливали в холодный раствор NH<sub>4</sub>Cl (насыщ.), разделяли фазы и дополнительно экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (×2). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование от 0% до 30% EtOAc в гептане) с получением (3S,4S,5S)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-она **XX** (501 мг, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, ) δ 6,81-6,69 (m, 1H), 6,64 (ddd, J=8,7, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 3,91 (d, J=3,4 Гц, 3H), 3,52 (dd, J=12,1, 7,9 Гц, 1H), 3,28 (dd, J=12,1, 4,6 Гц, 1H), 3,14-2,92 (m, 1H), 1,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 0,93 (d, J=7,2 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением) масса/заряд, расчет 272,08603, обнаружено 273,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,32 мин.

### Стадия 2

Синтез (3S,4S,5S)-5-(бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилтетрагидрофуран-2-она (**XIX**)

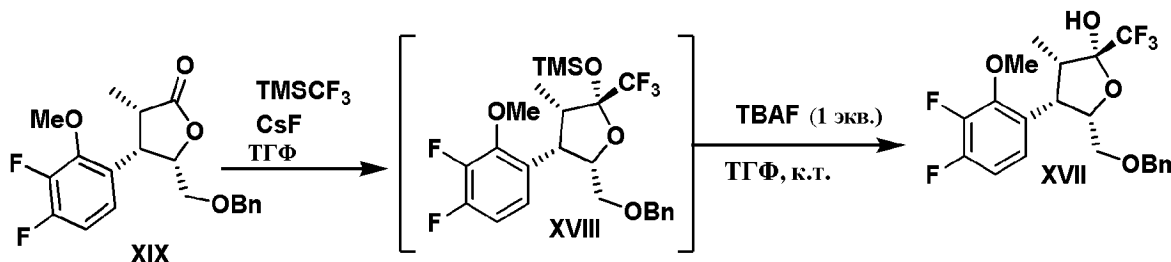


[00209] К раствору (3S,4S,5S)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-она **XX** (17,7 г, 65,02 ммоль) и бензил-2,2,2-трихлорэтанамидата (34 г, 134,6 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли по каплям трифторметансульфоновую кислоту (1 мл, 11,30 ммоль) при комнатной температуре (слабый экзотермический эффект развивался даже при медленном добавлении, он достигал 28 °С) и охлаждали реакцию с помощью ледяной бани, продолжая добавление. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор разбавляли с помощью ТВМЕ и гасили путем добавления 1M NaOH. Разделяли фазы и еще дважды промывали органическую фазу с применением 2M NaOH. Объединенные органические экстракты промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (220 г колонка, градиент от 0% до 20% EtOAc в гептане) с получением неочищенного продукта. Растворяли продукт в ДХМ и дважды промывали с помощью 2 M NaOH, затем водой, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

(3S,4S,5S)-5-(бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилтетрагидрофуран-2-она **XIX** (18,7 г, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, )  $\delta$  7,34-7,27 (m, 1H), 7,31-7,17 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,79 (td,  $J=9,1, 7,2$  Гц, 1H), 6,70 (ddd,  $J=8,5, 5,7, 2,1$  Гц, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,44 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H), 4,28 (d,  $J=11,9$  Гц, 1H), 3,89 (d,  $J=3,2$  Гц, 3H), 3,51 (dd,  $J=10,3, 6,8$  Гц, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 0,97 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm; ИЭР-МС, масса/заряд, расчет 362,13297, обнаружено 363,4 (M+1)+; время удерживания: 0,95 мин.

#### Стадии 3 и 4:

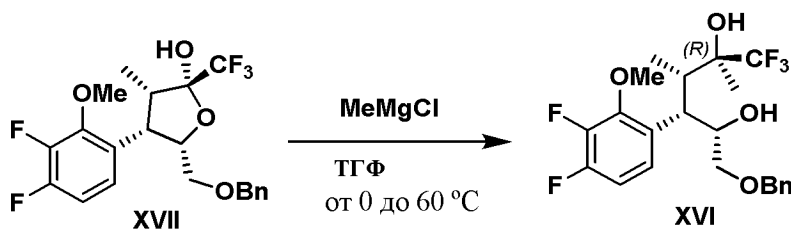
Синтез (2S,3S,4S,5S)-5-(бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-3-метил-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ола (**XVII**)



[00210] (3S,4S,5S)-5-(Бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилтетрагидрофуран-2-он **XIX** (948 мг, 2,616 ммоль) загружали в круглодонную колбу и 3 раза заполняли газообразным  $\text{N}_2$ /вакуумом. С помощью шприца добавляли триметил(трифторметил)силан (1,7 мл, 11,50 ммоль). Добавляли ТГФ (0,4 мл) с последующим добавлением безводного CsF (97,5 мг, 0,6419 ммоль) (высушен в печи). Смесь снова три раза заполняли газообразным  $\text{N}_2$ /вакуумом. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Добавляли дополнительное количество ТГФ (9,5 мл), а затем ТВАФ (2,6 мл, 1 М, 2,600 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 минут. Растворяли неочищенную смесь в ДХМ и промывали водой (два раза) и соевым раствором. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного (2S,3S,4S,5S)-5-(бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-3-метил-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ола **XVII** (367 мг, 32%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d, )  $\delta$  7,25-7,12 (m, 3H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,72 (dt,  $J=11,1, 7,0, 3,8$  Гц, 2H), 4,47 (qd,  $J=6,1, 2,3$  Гц, 1H), 4,35 (d,  $J=11,9$  Гц, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,98 (dd,  $J=8,5, 6,0$  Гц, 1H), 3,76 (t,  $J=1,6$  Гц, 3H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,20 (ddd,  $J=10,1, 5,8, 2,1$  Гц, 1H), 2,95 (p,  $J=7,5$  Гц, 1H), 1,27-1,11 (m, 3H), 0,81 (td,  $J=7,0, 2,1$  Гц, 1H), 0,75 (dd,  $J=7,2, 1,7$  Гц, 3H) ppm; ИЭР-МС, масса/заряд, расчет 432,136, обнаружено 431,5 (M+1)+; время удерживания: 1,01 мин.

#### Стадия 5

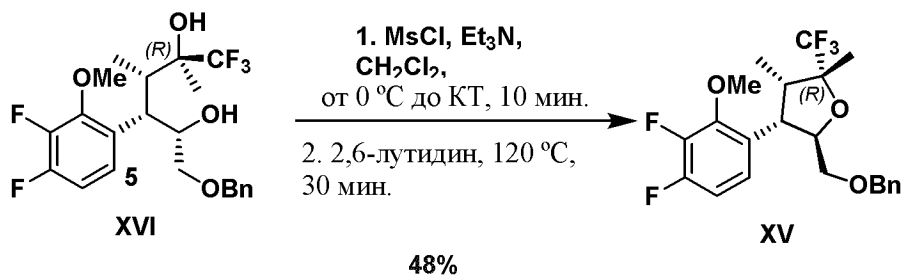
Синтез (2S,3S,4S,5S)-6-бензилокси-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-1,1,1-трифтор-2,3-диметилгексан-2,5-диола (**XVI**)



[00211] В ТГФ (8,5 мл) растворяли (2S,3S,4S,5S)-5-(бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-3-метил-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ол **XVII** (415 мг, 0,9598 ммоль) и охлаждали до 0°C перед добавлением по каплям MeMgCl (1,6 мл, 3 M, 4,800 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, а затем нагревали в герметично закрытом флаконе до 60°C до завершения реакции. Оставляли реакционную смесь охлаждаться до комнатной температуры и гасили путем добавления 2M HCl, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, градиент: от 0 до 20% EtOAc в гептане) с получением требуемого продукта, (2R,3S,4S,5S)-6-бензилокси-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-1,1,1-трифтор-2,3-диметилгексан-2,5-диола **XVI** (300 мг, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, ) δ 7,30-7,12 (m, 7H), 6,74 (td, J=9,3, 7,5 Гц, 1H), 4,33 (d, J=3,2 Гц, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,88 (d, J=2,7 Гц, 3H), 3,47 (dd, J=7,3, 2,8 Гц, 1H), 3,29 (dd, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 2,91 (t, J=8,9 Гц, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,19 (q, J=6,1, 5,1 Гц, 1H), 1,28 (d, J=1,2 Гц, 3H), 1,24 (dq, J=7,3, 1,8 Гц, 3H) ppm; ИЭР-МС, масса/заряд, расчет 448,1673, обнаружено 447,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,96 мин.

### Стадия 6

Синтез (2R,3S,4S,5R)-5-(бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)тетрагидрофурана (**XV**)

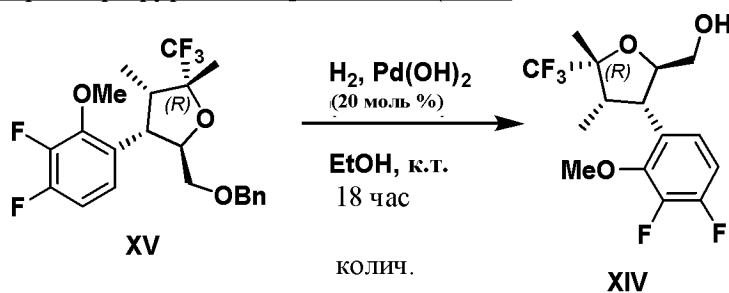


[00212] (2R,3S,4S,5S)-6-бензилокси-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-1,1,1-трифтор-2,3-диметилгексан-2,5-диол **XVI** (218 мг, 0,4861 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,34 мл, 2,439 ммоль) растворяли в ДХМ (2,5 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной/водяной бане. Затем по каплям добавляли мезилхлорид (0,12 мл, 1,521 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C до тех пор, пока реакция не считалась завершённой. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (1,5 мл). Оставляли холодную смесь нагреваться до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Фазы разделяли и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 15 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения мезилата в виде масла желтого цвета, 264 мг. Разбавляли неочищенный мезилированный продукт в 2,6-лутидине (5 мл) и нагревали при 120°C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (20 мл) и ДХМ (20 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором CuSO<sub>4</sub> (20 мл × 4), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, после чего очищали неочищенный продукт с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 10% EtOAc в гептане, затем смесью 20% EtOAc:80% гептана с получением (2R,3S,4S,5R)-5-(бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)тетрагидрофурана **XV** (100 мг, 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d, ) δ 7,28-7,11 (m, 5H), 6,76-6,56 (m, 2H), 4,61-4,38 (m, 3H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,57 (ddd, J=11,0, 2,6, 1,4 Гц, 1H), 3,42 (ddd, J=11,1, 4,7, 1,4 Гц, 1H), 2,52 (pd, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 1,48-1,41 (m, 3H), 0,67 (dt, J=7,2, 2,2 Гц, 3H) ppm, ИЭР-МС, масса/заряд, расчет 430,15674, обнаружено 431,5 (M+1)+; время удерживания: 1,21 мин.

### Стадия 7

Синтез [(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил]метанола (**XIV**)

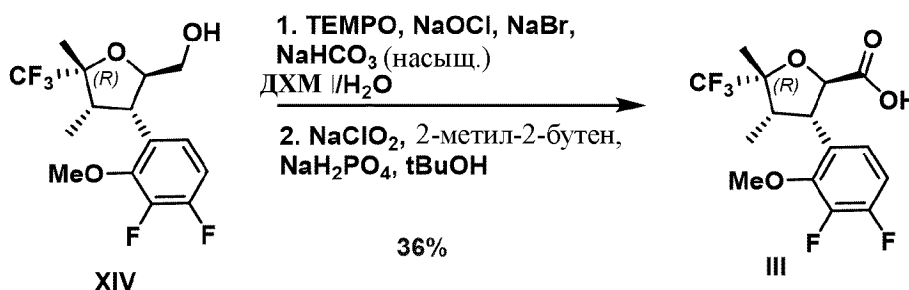


[00213] Pd(OH)<sub>2</sub> (Degussa, 23,7 мг, 0,03375 ммоль) загружали в круглодонную колбу, заполненную газообразным N<sub>2</sub>. Колбу трижды заполняли газообразным N<sub>2</sub>. Затем добавляли (2R,3S,4S,5R)-5-(бензилоксиметил)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)тетрагидрофуран **XV** (76 мг, 0,1766 ммоль) в EtOH (2 мл) и снова заполняли колбу газообразным N<sub>2</sub> (×3). Баллон с водородом барботировали через полученный раствор до тех пор, пока он не опустел. Баллон повторно заполняли и энергично перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную колбу трижды продували газообразным N<sub>2</sub> (циклы продувки вакуумом/газообразным N<sub>2</sub>). Затем отфильтровывали катализатор путем пропускания смеси через предварительно смоченный целитный картридж с EtOH и удаляли растворитель в вакууме с получением [(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил]метанола **XIV** (68 мг, количественный выход рассчитан на основе ~94% чистоты). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d ) δ 6,76 (td, J=9,2, 7,3 Гц, 1H), 6,67 (ddd, J=8,6, 5,6, 2,1 Гц, 1H), 4,46 (ddd, J=11,3, 4,0, 2,5 Гц, 1H), 3,92 (d, J=2,5 Гц, 3H), 3,89-3,70 (m, 2H), 3,41 (dd, J=12,3, 4,0 Гц, 1H), 2,56 (p, J=7,7 Гц, 1H), 2,12-

1,83 (m, 1H), 1,46 (d, J=1,4 Гц, 3H), 0,69 (dq, J=7,4, 2,4 Гц, 3H) ppm, ИЭР-МС, масса/заряд, расчет. 340.10977, обнаружено 358,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,94 минуты.

### Стадия 8

Синтез (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (**III**)

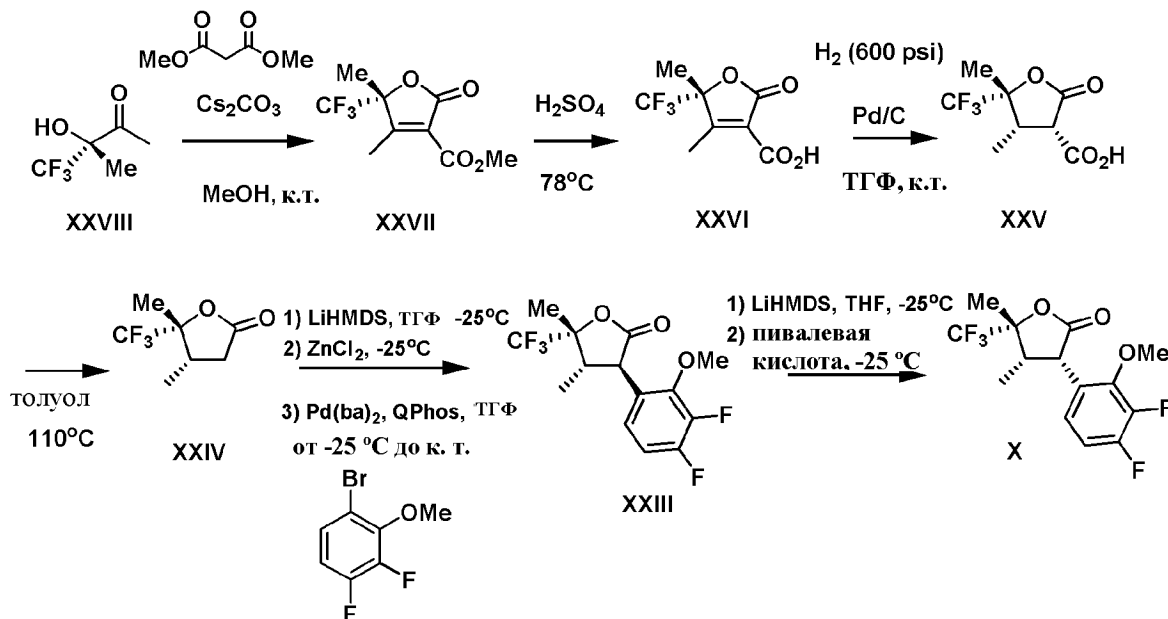


[00214] [(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил]метанол **XIV** (45 мг, 0,1322 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 мл) и охлаждали до 0 °С. Затем добавляли NaBr (8,6 мг, 0,08358 ммоль), бромид тетрабутиламмония (45,3 мг, 0,1405 ммоль), TEMPO (7,7 мг, 0,04928 ммоль) и водный насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (0,4 мл). Полученную смесь обрабатывали с помощью NaOCl (9 мкл, 0,1326 ммоль) при энергичном перемешивании и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа. Добавляли HCl (0,13 мл 1 М раствора, 0,1300 ммоль) до нейтрализации pH на уровне от 6 до 7. Затем добавляли tBuOH (2 мл), 2-метилбут-2-ен (0,5 мл, 2 М, 1,000 ммоль) с последующим добавлением водного раствора NaClO<sub>2</sub> (12,6 мг, 0,1393 ммоль) и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,02 мл, 0,3192 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение от 1 до 2 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. Способ: Колонка C18 Waters X-bridge (19 × 150 мм, 5 микрон), градиент: MeCN в H<sub>2</sub>O с 0,1% гидроксида аммония, 19 мл/мин плюс 1 мл/мин MeCN при введении для разбавления образца в колонке, градиент от 15,8% до 30,5% в течение 9 минут, с получением (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты **III** (17 мг, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,11 (ddd, J=8,3, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 6,96 (ddd, J=9,9, 8,9, 7,5 Гц, 1H), 4,96 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,16 (dd, J=10,5, 7,8 Гц, 1H), 3,99 (d, J=2,4 Гц, 3H), 2,73 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,59 (d, J=1,2 Гц, 3H), 0,86-0,68 (m, 3H) ppm, ИЭР-МС, масса/заряд, расчет 354,08905, обнаружено 353,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,59 мин.

### Пример 3

#### Синтез соединения X

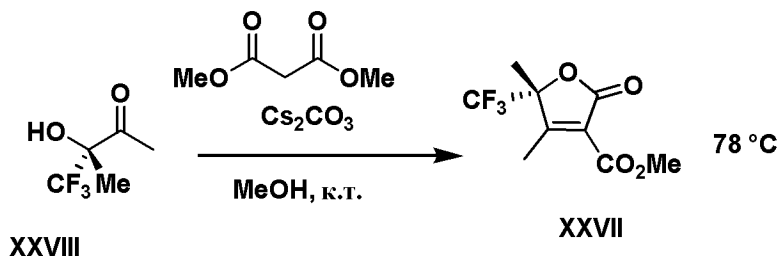
[00215] Альтернативно, соединение **X** можно синтезировать в соответствии со схемой 4.

**Схема 4:**

[00216] В некоторых вариантах реализации соединение **XXVI** можно декарбоксилировать с последующей реакцией гидрирования с получением соединения **XXIV**.

**Стадия 1**

Синтез метил-(R)-4,5-диметил-2-оксо-5-(трифторметил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата (**XXVII**)



[00217] Процедура 1:

[00218] Сосуд объемом 10 л, оборудованный верхнеприводной мешалкой, впускным отверстием для азота и датчиком температуры, продували азотом и добавляли 200,14 г (1,282 моль) соединения **XXVIII**, 450 мл (520 г, 3,94 моль, 3,07 экв.) диметилмалоната и 6,0 л метанола. В прозрачный раствор добавляли по частям 1003,16 г (3,079 моль, 2,4 экв.) карбоната цезия. Добавление было слегка экзотермическим, при этом внутренняя температура повышалась от 22°C до 29 °C (при добавлении всего Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Получали белую жидкую суспензию. В течение 1,5 часов смесь превращалась в прозрачный бесцветный раствор. Затем указанную смесь перемешивали в течение выходных в атмосфере азота при комнатной температуре.

[00219] Получали раствор оранжево-коричневого цвета. Раствор охлаждали до температуры от 2 до 3°C и добавляли 3N HCl (водн.) до обеспечения pH от 6 до 7. Потребовалось примерно 1300 мл 3N HCl (водн.). Большую часть метанола удаляли при

пониженном давлении (водяная баня при 52 °С, до 170 мбар). Остаток жидкости экстрагировали с помощью EtOAc (1,5 л, 3 × 500 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования удаляли растворитель при пониженном давлении.

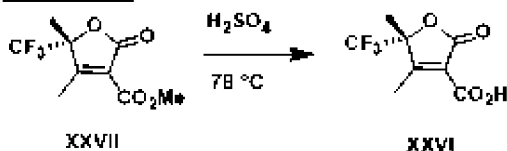
[00220] Получали масло коричневого цвета, выход: 362 г. ЯМР 1 (CDCl<sub>3</sub>): присутствовало 18% масс./масс. диметилмалоната. Вещество очищали путем фракционной перегонки при давлении от 9 до 12 мбар с получением 256 г (1,075 моль, 84%) соединения **XXVII**.

[00221] Процедура 2:

[00222] К раствору соединения **XXVIII** (249,5 г, 1,2786 моль), диметилмалоната (509,9 г, 3,8595 моль) в метаноле (6 л) добавляли порциями карбонат цезия (1000 г, 3,0692 моль) в течение 1 часа. Перемешивали смесь в течение ночи. Смесь охлаждали до 5 °С перед добавлением порциями 1% водного раствора соляной кислоты таким образом, чтобы температура не превышала 10 °С, до достижения pH от 6 до 7. Удаляли метанол в вакууме и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2 × 1,5 л). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (1 л), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали. Реакцию повторяли 3 раза в указанном выше масштабе, один раз с применением 0,664 данного масштаба, и объединяли все партии с получением соединения **XXVII** (283,2 г, 93%) в виде масла черного цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки. Согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР полученное масло было загрязнено 20% диметилмалоната и 3% толуола.

[00223] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.70 (s, 3H) ppm.

### Стадия 2



### Синтез (R)-4,5-диметил-2-оксо-5-(трифторметил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоновой кислоты (**XXVI**)

[00224] Процедура 1:

[00225] В оборудованный рубашкой стеклянный реактор объемом 9 л загружали 5,7 л (10,43 кг, 106,4 моль, 44,5 экв.) серной кислоты >95% и 569,0 г (2,389 моль) соединения **XXVII**. Нагревали бесцветный раствор до температуры от 78 до 79 °С. Через 4 часа получали прозрачный раствор темно-оранжевого цвета. Образец смешивали со льдом и ДХМ, отделенную органическую фазу промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения аликвоты для анализа методом ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F CDCl<sub>3</sub>): степень превращения 34-35%. Смесь перемешивали в течение ночи при температуре от 78 до 79 °С. Через 21 час внутренняя температура составляла 78,7 °С, смесь становилась немного темнее. Образец смешивали со льдом и ДХМ, отделенную органическую фазу промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения аликвоты

для анализа методом ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$   $\text{CDCl}_3$ ): степень превращения 94%. Смесь охлаждали до температуры от 0 до 3 °С (потребовалось 2 часа). Смесь перекачивали с помощью сифона в подвергаемую перемешиванию смесь из 20 кг льда и 9 л ДХМ (перенос занял от 4 до 5 минут). Указанную смесь энергично перемешивали в течение 10 минут и оставляли фазы отстаиваться. После разделения фаз экстрагировали водную фазу с применением ДХМ (3×3 л, 3×2 л). Объединенную органическую фазу промывали водой (3,0 л) солевым раствором (1,5 л) и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую фазу фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (водяная баня при 55 °С, до 42 мбар) с получением твердого вещества светло-бежевого цвета, 525 г. Неочищенный продукт растворяли в ТВМЕ (2,2 л). В раствор осторожно добавляли 3,8 л насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (выделение газа и пенообразование). Получали густую суспензию, добавление 3,5 л воды привело к образованию прозрачной двухфазной системы. Фазы разделяли и экстрагировали водную фазу с помощью  $\frac{1}{2}$  насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (650 мл). Объединенную водную фазу промывали с помощью ТВМЕ (2 × 400 мл) и подкисляли с применением концентрированного водного раствора  $\text{HCl}$  до pH от 1 до 2. Получали розоватую суспензию, которая становилась более непрозрачной. Экстрагировали непрозрачную смесь с применением ТВМЕ (7×1 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл) и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования удаляли растворитель при пониженном давлении (водяная баня при 61 °С, до 8 мбар) с получением твердого вещества соединения **XXVII** кремового цвета. Выход 489,5 г (2,184 моль, 91,4%). ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$   $\text{CDCl}_3$ ): чистота 97,2% согласно  $^{19}\text{F}$  ЯМР, ТВМЕ отсутствовал. ВЭЖХ-МС (ACN): чистота 98,12%, присутствовало некоторое количество декарбоксилированного продукта.

[00226] Процедура 2:

[00227] Раствор соединения **XXVII** (284,8 г, 920,79 ммоль) в концентрированной серной кислоте (2,5760 кг, 1,4 л, 26,264 моль) перемешивали при 78°С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и выливали на лед (6 кг) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 2 л). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 л) и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (2 л) и частично концентрировали до объема 0,5 л. Охлаждали раствор до 0°С и фильтровали. Продукт промывали холодным толуолом (0,2 л), затем гептаном (0,3 л) и высушивали на воздухе. Указанную реакцию повторяли 5 раз и объединяли все вещество с получением соединения **XXVI** (786,4 г, 62%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком.

[00228]  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  2,60 (d, 3H), 1,77 (d, 3H) ppm, сигнал протона кислоты не наблюдался.

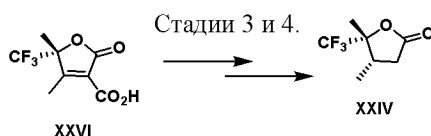
[00229] Концентрировали объединенные маточные растворы с получением масла темного цвета, которое обрабатывали концентрированной серной кислотой (1,8400 кг, 1 л, 18,760 моль) и перемешивали при 78°С в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°С и выливали на лед (4 кг) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали



дихлорметаном (3 × 1,5 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1 л) и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (2 л) и частично концентрировали до объема 0,5 л. Раствор охлаждали до 0°C и фильтровали. Полученный продукт промывали холодным толуолом (0,2 л), а затем гептаном (0,3 л), и высушивали на воздухе с получением соединения **XXVI** (226,5 г, 18%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

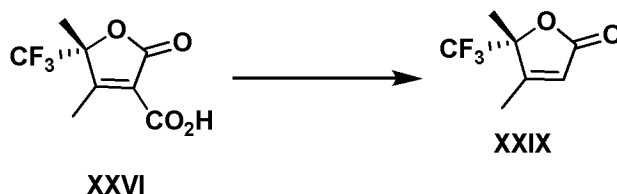
[00230] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,61 (d, 3H), 1,77 (d, 3H) ppm, сигнал протона кислоты не наблюдался.

### Стадии 3 и 4



### Стадия 3

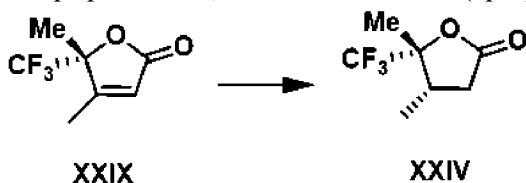
#### Синтез (R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)фуран-2(5H)-она (XXIX)



[00231] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, оборудованную температурным датчиком и пробиркой с воздушным охлаждением, соединенной со счетчиком пузырьков, загружали 76,29 г (340,4 ммоль) соединения **XXVI**. Расплавляли твердое вещество (колбонагреватель устанавливали на уровне 120 °С). После расплавления всего твердого вещества (плавление при температуре от 95 до 97 °С) устанавливали нагрев на уровне 175 °С, при этом внутренняя температура достигала от 168 до 199 °С, и наблюдали устойчивое выделение газа. Через 30 минут нагрев устанавливали на уровне 170°C для поддержания внутренней температуры от 165 до 166 °С. С этого момента выделение газа медленно увеличивалось и через 45 минут после начала выделения газа выделение газа значительно увеличилось и смесь стала красно-коричневой за 10-15 секунд. После изменения цвета выделение газа резко прекратилось. Жидкость охлаждали до комнатной температуры. Фактический выход 60,62 г (336,5 ммоль, 98,9%) (R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)фуран-2(5H)-она (**XXIX**).

### Стадия 4

Гидрирование (R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)фуран-2(5H)-она

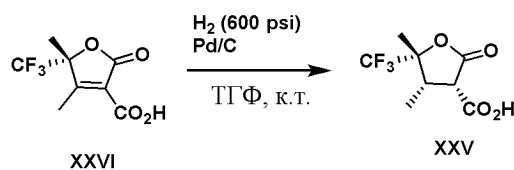


[00232] Pd/C (8,16 г, 7,668 ммоль) загружали в круглодонную колбу в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли EtOH (140 мл) с последующим добавлением соединения **XXIX** (13,9479 г, 77,43 ммоль). Колбу продували с применением 3 циклов продувки N<sub>2</sub>/вакуумом. Баллон, заполненный H<sub>2</sub>, соединяли с переходником 3-ходового клапана и трижды наполняли суспензию H<sub>2</sub>/вакуумом. Затем указанную суспензию перемешивали с применением баллона с H<sub>2</sub> до завершения реакции согласно ТСХ (тонкослойная хроматография). Заполненный H<sub>2</sub> баллон удаляли и помещали реакционную смесь под вакуум для удаления водорода. Проводили 3 цикла продувки посредством N<sub>2</sub>/вакуума и затем фильтровали суспензию через целитный слой в потоке N<sub>2</sub> с применением опрокинутой воронки. Растворитель удаляли, при этом оставалось масло оранжевого цвета, которое, как было подтверждено с помощью ЯМР, представляло собой один единственный диастереомер, с получением 12,17 г соединения **XXIV**, содержащего 1,1% остаточного EtOH.

[00233] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,73-2,64 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,54-2,42 (m, 1H), 1,62 (q, J=1,0 Гц, 3H), 1,29 (dt, J=6,7, 2,2 Гц, 3H) ppm.

#### Альтернативная стадия 3

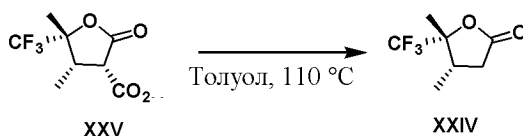
Синтез (3S,4S,5R)-4,5-диметил-2-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (**XXV**)



[00234] Суспензию палладия на углероде (101 г, 5% масс./масс., 47,453 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли к раствору соединения **XXVI** (1012 г, 4,4474 моль) в ТГФ (5 л) в автоклаве. В смесь вводили водород до обеспечения давления 600 psi (4136 КПа) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного соединения **XXV** в виде бесцветного масла, которое согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР было загрязнено ТГФ (5,11% масс./масс.), метиловым эфиром требуемого продукта (1,92% масс./масс.) и изопропиловым эфиром требуемого продукта (15,6% масс./масс.).

#### Альтернативная стадия 4

Синтез (4S,5R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)дигидрофуран-2(3H)-она (**XXIV**)



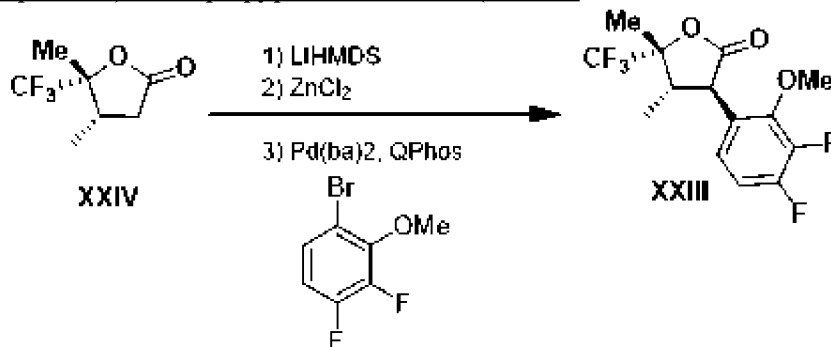
[00235] Раствор соединения **XXV** (1,124 кг, 3,8454 моль) в толуоле (6 л) нагревали при 110°C в течение 42 часов. При охлаждении раствор концентрировали. После вакуумной дистилляции (92-96 °C, 18 миллибар) получали соединение **XXIV** (625 г, 86%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,69-2,42 (m, 3H), 1,62-

1,55 (m, 3H), 1,30-1,21 (m, 3H) ppm.

[00236] ГХ (колонка DB1-1HT, способ постоянного потока при температуре от 40 до 360 °С, 25 °С/мин, инжектор 250 °С) комнатная температура 2,750 мин, 96,1%.

### Стадия 5

Синтез (3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)дигидрофуран-2(3H)-она (XXIII)



[00237] Процедура 1

[00238] Раствор LiHMDS в тетрагидрофуране (84 мл, 1 М, 84,000 ммоль) добавляли в течение 15 минут к раствору соединения **XXIV** (14,2 г, 74,064 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -50 °С в атмосфере азота. Через 1 час добавляли раствор хлорида цинка в тетрагидрофуране (335 мл, 0,5 М, 167,50 ммоль) в течение 40 минут и перемешивали реакционную смесь при температуре от -52 до -45 °С. Через 75 минут добавляли раствор Pd(dba)<sub>2</sub> (12,880 мг, 0,0224 ммоль), QPhos (1,08 г, 1,5196 ммоль) и 1-бром-3,4-дифтор-2-метоксибензола (11,04 г, 49,503 ммоль) в тетрагидрофуране (110 мл) в течение 5 минут и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 5 °С и добавляли 20% водный раствор хлорида аммония (100 мл). Добавляли метил-трет-бутиловый эфир (100 мл) и воду (50 мл). Водную фазу разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл). Органические фазы объединяли, промывали 15% водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Добавляли толуол (100 мл) и промывали органическую смесь 30% водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток предварительно абсорбировали на силикагеле (25 г), используя дихлорметан. Флэш-хроматография на силикагеле (125 г) с применением от 0 до 6% метил-трет-бутилового эфира в гептане обеспечивала получение соединения **XXIII** (10 г, 62%) в виде твердого вещества красного цвета. ИЭР-МС, масса/заряд, расчет 324,0785, обнаружено 325,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,101 мин. Смешанные фракции объединяли и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток предварительно абсорбировали на силикагеле (4,0 г), используя дихлорметан. Вторая очистка посредством флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, 25 мкм) с применением от 0 до 20% метил-трет-бутилового эфира в гептане обеспечивала получение соединения **XXIII** (2,755 г, 17%) в виде твердого вещества красного цвета. ИЭР-МС, масса/заряд,

расчет 324,0785, обнаружено 325,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,101 мин. Суммарный выход=79%.

[00239] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91-6,80 (m, 2H), 3,98 (d, J=2,7 Гц, 3H), 3,53 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,19-1,14 (m, 3H) ppm, <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -76,10 (s, 3F), -135,14 - -135,71 (m, 1F), -153,19 (dd, J=19,8, 3,4 Гц, 1F) ppm. .

[00240] Процедура 2

[00241] К бис(триметилсилил)амиду лития в ТГФ (1 л, 1 М, 1000,0 ммоль) в атмосфере аргона при -25°C добавляли при охлаждении раствор соединения **XXIV** (156,1 г, 857,03 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) таким образом, чтобы поддерживать температуру на уровне ниже -25 °С. При перемешивании при -25°C в течение 0,5 часа добавляли хлорид цинка в ТГФ (3,955 л, 0,5 М, 1,9775 моль) таким образом, чтобы поддерживать температуру на уровне ниже -25 °С. При перемешивании при -25°C в течение 0,5 часа добавляли раствор XPhos (9,5 г, 19,928 ммоль) и бис(дибензилиденацетон)палладия(0) (7,6 г, 13,217 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) с последующим добавлением раствора 1-бром-3,4-дифтор-2-метоксибензола (147 г, 659,15 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при -25°C в течение 1 часа и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (4 л). Смесь экстрагировали с помощью ТВМЕ (2 × 1,5 л) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 л), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0-5% ТВМЕ в гептане), затем кристаллизация из гептана (300 мл) при охлаждении до 10°C позволяла получить соединение **XXIII** (96,1 г, 45%) в виде твердого вещества белого цвета.

[00242] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,83 (m, 2H), 3,97 (m, 3H), 3,52 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,17 (m, 3H) ppm.

### Стадия 6

Синтез (3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)дигидрофуран-2(3H)-она (**X**)

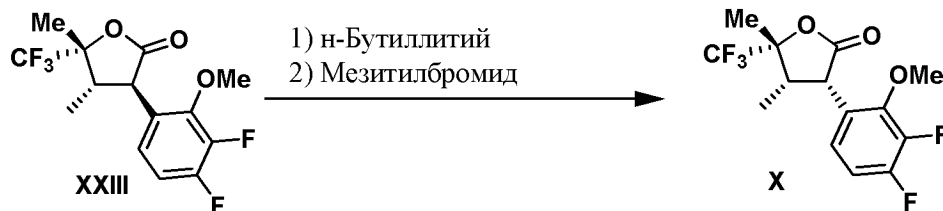


[00243] Процедура 1:

[00244] К бис(триметилсилил)амиду лития в ТГФ (480 мл, 1 М, 480,00 ммоль) в атмосфере аргона при -25°C добавляли по каплям раствор соединения **XXIII** (100 г, 308,41 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл). После перемешивания при -25°C в течение 0,5 часа оставляли раствор нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Затем раствор

охлаждали до  $-25^{\circ}\text{C}$  и добавляли к раствору пивалевую кислоту (315 г, 3,0842 моль) в тетрагидрофуране (1 л) в атмосфере аргона при  $-25^{\circ}\text{C}$ . При перемешивании при  $-25^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 часа добавляли по частям ТВМЕ (1 л) таким образом, чтобы температура не превышала  $-15^{\circ}\text{C}$ , с последующим добавлением 2М водного раствора соляной кислоты (1,5 л) таким образом, чтобы температура не превышала  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляли хлорид натрия (480 г, 8,2132 моль) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры. Органическую фазу отделяли, концентрировали, обрабатывали гептаном (1 л) и дополнительно концентрировали. Полученное масло растворяли в ТВМЕ (1 л), промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия ( $6 \times 1$  л), затем 0,5 М водным раствором соляной кислоты (500 мл), затем соевым раствором (500 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали с получением неочищенного соединения **X** (129,3 г, 92%) в виде масла желтого цвета. Согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР полученное масло было загрязнено 29% пивалевой кислоты.

[00245]  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  6,89 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,99 (d, 3H), 2,88 (m, 1H), 1,70 (m, 3H), 0,79 (m, 3H) ppm.



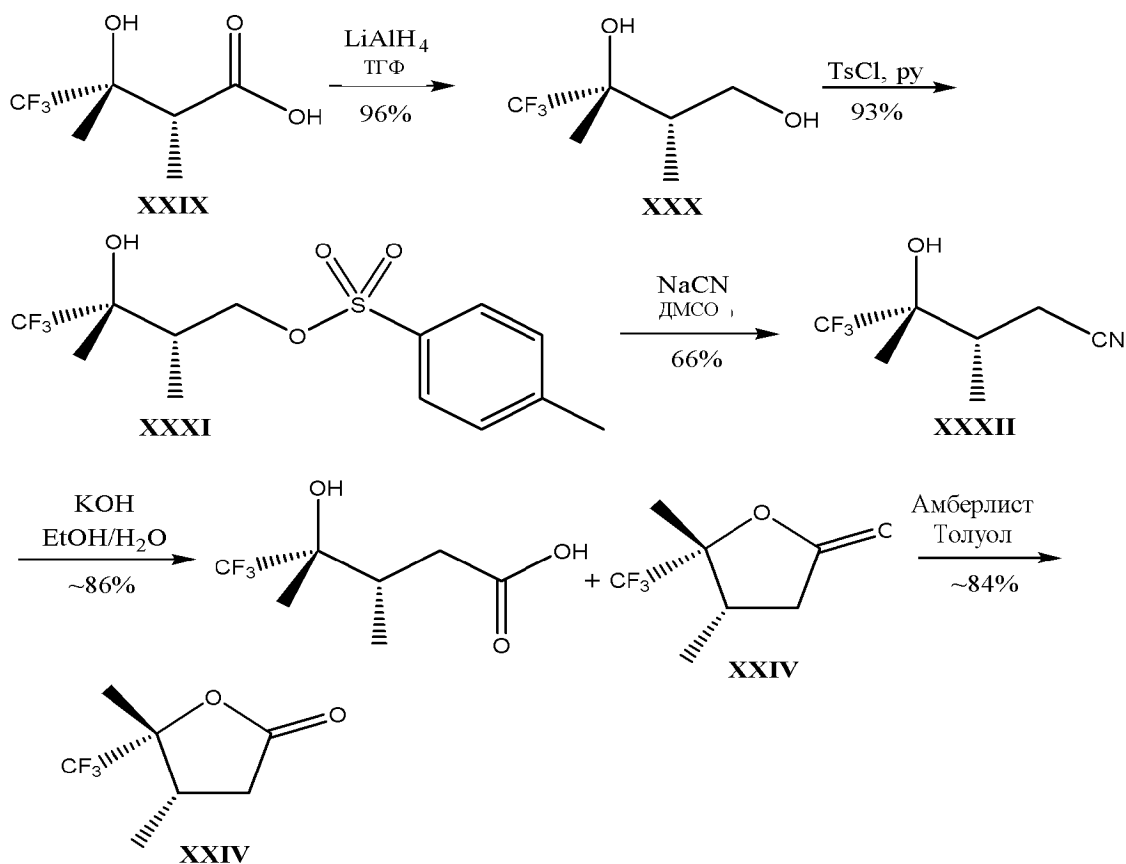
[00246] Процедура 2:

[00247] Раствор *n*-бутиллития в гексане (0,95 мл, 2,5 М, 2,3750 ммоль) медленно добавляли к раствору мезитилбромида (503 мг, 2,5265 ммоль) в тетрагидрофуране (6,5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и нагревали реакционную смесь до  $-50^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение 45 минут при указанной температуре реакционную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и медленно добавляли раствор соединения **XXIII** (503 мг, 1,5498 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в течение 15 минут. Через 1,5 часа медленно добавляли раствор салициловой кислоты (535 мг, 3,8734 ммоль) в тетрагидрофуране (2,2 мл) при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли муравьиную кислоту (244,00 мг, 0,2 мл, 5,3014 ммоль), нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (20 мл) и промывали органическую смесь 10% водным раствором карбоната натрия ( $2 \times 15$  мл). Объединяли основные водные промывки и повторно экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (20 мл). Органические фазы объединяли, промывали 15% водным раствором хлорида натрия (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения **X** (545 мг, 74%) в виде масла светло-желтого цвета. ИЭР-МС, масса/заряд, расчет 324,0785, обнаружено 325,1 ( $\text{M}+1$ ) $^{+}$ ; время удерживания: 3,217 мин.

#### Пример 4

[00248] Альтернативно, соединение **XXIV** можно синтезировать в соответствии со схемой 5.

### Схема 5



### Стадия 1

Синтез (2S,3R)-4,4,4-трифтор-2,3-диметилбутан-1,3-диола (**XXX**)

[00249] К алюмогидриду лития в тетрагидрофуране (2,4 л, 2,4 М, 5,7600 моль) в атмосфере аргона добавляли по каплям в течение 2 часов раствор (2R,3R)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-2,3-диметилбутановой кислоты (**XXIX**) (357,3 г, 1,9196 моль) в тетрагидрофуране (750 мл) при температуре от 45 до 55 °С. После завершения добавления смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 0,5 часа, затем охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям смесь тетрагидрофуран-вода (750 мл) в соотношении 1:1 в течение 1 часа при температуре от 0 до 20 °С. Затем по каплям добавляли 5М водный раствор HCl (4,5 л) в течение 40 минут при температуре от 0 до 20 °С и экстрагировали продукт в ТВМЕ (2 × 2 л). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1 л), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Указанную реакцию повторяли 5 раз и объединяли все партии с получением соединения **XXX** (1934 г, 96%) в виде масла бледно-желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки. Согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР полученное масло было загрязнено 1,6% ТГФ.

[00250] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,90-3,66 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 1,38 (s,

3H), 1,03 (m, 3H) ppm.

### Стадия 2

Синтез (2S,3R)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-2,3-диметилбутил-4-метилбензолсульфоната (**XXXI**)

[00251] К раствору соединения **XXX** (322,3 г, 1,8423 моль) в пиридине (1,6 л) в атмосфере аргона при 0°C добавляли порциями в течение 1,5 часов п-толуолсульфонилхлорид (439 г, 2,3027 моль) при температуре от 0 до 5 °С. После завершения добавления смесь перемешивали при температуре от 0 до 5°C в течение 4 часов, затем перемешивали при 10°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали водой (6,5 л). Смесь экстрагировали посредством ТВМЕ (2 × 1,5 л) и промывали объединенные органические фазы с помощью 2М водной HCl (2 × 2 л), а затем насыщенным водным раствором сульфата меди (2 л), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Указанную реакцию повторяли 5 раз и объединяли все партии с получением соединения **XXXI** (3399 г, 93%) в виде масла оранжевого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки. Согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР полученное масло было загрязнено 1,6% ТВМЕ.

[00252] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,08 (m, 3H) ppm.

### Стадия 3

Синтез (3S,4R)-5,5,5-трифтор-4-гидрокси-3,4-диметилпентаннитрила (**XXXII**)

[00253] В раствор соединения **XXXI** (566,5 г, 1,7082 моль) в диметилсульфоксиде (2,2 л) добавляли цианид натрия (125,6 г, 2,5629 моль) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. При охлаждении до комнатной температуры добавляли воду (6,6 л) и экстрагировали продукт в дихлорметан (3 × 2 л). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме и растворяли полученное масло в ТВМЕ (2 л), промывали солевым раствором (500 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали. Указанную реакцию повторяли 5 раз и объединяли все партии с получением соединения **XXXII** (1371 г, 66%) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки. Согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР полученное масло было загрязнено 10% ДМСО.

[00254] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,89 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,28 (m, 3H), 1,15 (m, 3H) ppm, сигнал протона гидроксила не наблюдался.

### Стадия 4

Синтез (4S,5R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-она/(3S,4R)-5,5,5-трифтор-4-гидрокси-3,4-диметилпентановой кислоты (**XXIV**)

[00255] В раствор **XXXII** (228,5 г, 1,1352 моль) в этаноле (IMS) (1,1 л) и воде (1,1 л) добавляли гидроксид калия (85%, 299,2 г, 4,5408 моль). Полученный раствор нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. При охлаждении до комнатной температуры этанол удаляли в вакууме и промывали полученный водный раствор с помощью ТВМЕ (2 × 500 мл). Водный раствор охлаждали до 0 °С, подкисляли при

охлаждении до рН с помощью 36% водного раствора соляной кислоты (250 мл) при температуре от 0 до 4 °С, экстрагировали с помощью ТВМЕ (3 × 1,5 л) и объединенные экстракты промывали солевым раствором (500 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Указанную реакцию повторяли 5 раз и объединяли все партии с получением соединения **XXIV** и (3S,4R)-5,5,5-трифтор-4-гидрокси-3,4-диметилпентановой кислоты в качестве примеси (1122 г, ~86%) в виде масла оранжевого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки. Согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР полученное масло было загрязнено 0,5% ТВМЕ.

[00256] Соединение **XXIV** отделяли от (3S,4R)-5,5,5-трифтор-4-гидрокси-3,4-диметилпентановой кислоты с применением следующей процедуры.

[00257] Смесь соединения **XXIV** и (3S,4R)-5,5,5-трифтор-4-гидрокси-3,4-диметилпентановой кислоты (561 г, ~2,8 моль), амберлиста 15 в водородной форме 2 (10 г) и толуола (2 л) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов с помощью аппарата Дина-Старка. При охлаждении реакционную смесь декантировали из смолы и концентрировали. Указанную реакцию повторяли и объединяли обе партии. После вакуумной дистилляции (102-108 °С, 30 мбар) получали соединения **XXIV** (903 г, ~84%) в виде жидкости бледно-желтого цвета.

[00258] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,58-2,31 (m, 3H), 1,47 (d, 3H), 1,14 (m, 3H) ppm.

[00259] ГХ (колонка DB1-1HT, способ постоянного потока при температуре от 40 до 360 °С, 25 °С/мин, инжектор 250 °С) комнатная температура 3,008 мин., 99,8%

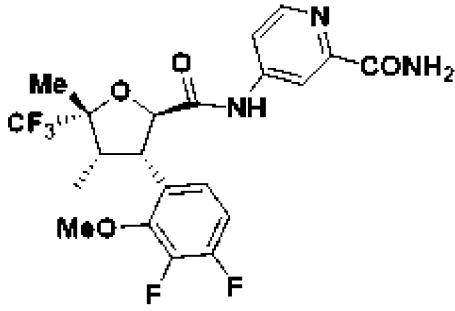
[00260] <sup>19</sup>F-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ -76,4 ppm.

[00261] Многие модификации и вариации вариантов реализации, описанных в настоящем документе, можно выполнить без отступления от объема, как очевидно специалистам в данной области техники. Конкретные варианты реализации, описанные в настоящем документе, предложены только в качестве примера.

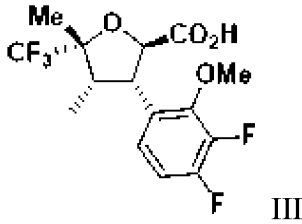


### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I или его соли:

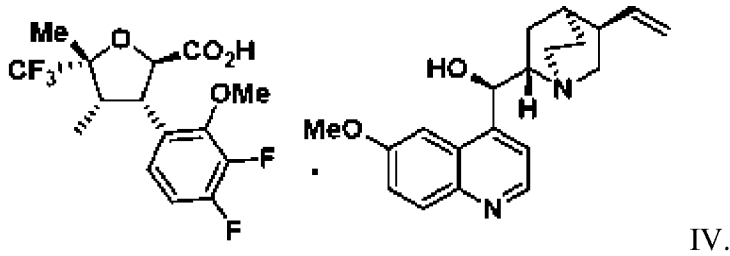


включающий превращение соединения формулы III или его соли:

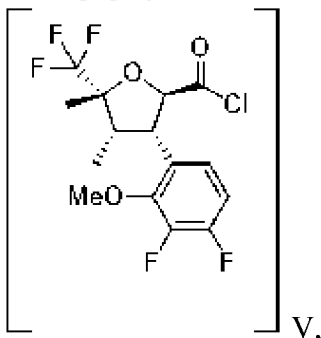


в соединение формулы I.

2. Способ по п. 1, в котором указанное превращение соединения формулы III в соединение формулы I включает получение соединения формулы IV:



3. Способ по п. 1 или 2, в котором указанное превращение соединения формулы III в соединение формулы I включает проведение реакции соединения формулы III или соединения формулы IV с хлорирующим агентом с получением соединения формулы V:



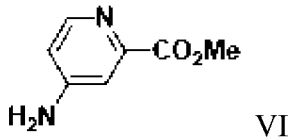
где скобки вокруг соединения в соединении формулы V указывают на то, что соединение формулы V не выделено.

4. Способ по п. 3, в котором хлорирующий агент выбран из группы, состоящей из фосгена, тионилхлорида, метансульфонилхлорида, оксихлорида

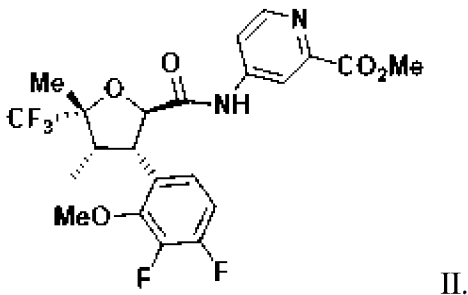
фосфора, пентахлорида фосфора, оксалилхлорида, изобутилхлорформиата (IBCF), пивалоилхлорида (PivCl) и хлорида дифенилфосфина (DPPCl).

5. Способ по п. 3, в котором хлорирующий агент представляет собой фосген, оксалилхлорид или тионилхлорид.

6. Способ по любому из п.п. 3-5, в котором указанное превращение соединения формулы III в соединение формулы I дополнительно включает проведение реакции соединения формулы V с соединением формулы VI:



с получением соединения формулы II:



7. Способ по п. 6, в котором указанное превращение соединения формулы III в соединение формулы I дополнительно включает проведение реакции соединения формулы II с аммиаком с получением соединения формулы I.

8. Способ по п. 6 или 7, в котором указанный аммиак присутствует в форме раствора аммиака в растворителе, аммиака в газообразной форме, при этом газообразный аммиак барботируют в реакционную смесь, или в форме гидроксида аммония или соли аммония, при этом аммиак получают *in situ*.

9. Способ по любому из п.п. 6-8, в котором указанное получение аммиака *in situ* включает проведение реакции гидроксида аммония или соли аммония с кислотой.

10. Способ по любому из п.п. 6-9, в котором указанную реакцию соединения формулы II с аммиаком проводят в растворителе.

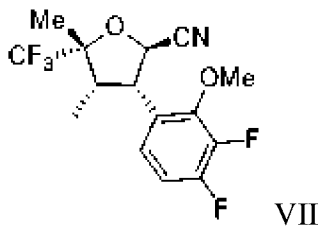
11. Способ по п. 10, в котором указанный растворитель включает метанол, этанол, IPA, MeCN, ТГФ, воду или их смесь.

12. Способ по любому из п.п. 1-11, дополнительно включающий перекристаллизацию соединения формулы I из системы растворителей, содержащей ацетон, с получением соединения формулы I в виде твердого вещества.

13. Способ по п. 12, в котором система растворителей содержит ацетон и воду.

14. Способ по любому из п.п. 7-13, в котором указанную реакцию соединения формулы II с аммиаком проводят в растворителе, содержащем метанол или этанол.

15. Способ по любому из п.п. 1-14, дополнительно включающий гидролиз цианосоединения формулы VII:



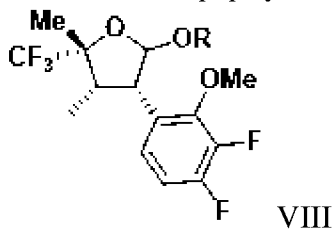
с получением соединения формулы III.

16. Способ по п. 15, в котором гидролиз цианосоединения осуществляют путем ферментативного гидролиза с применением нитрилазы.

17. Способ по п. 16, в котором гидролиз проводят в растворителе, содержащем этанол, метанол, 1-пропанол, 2-пропанол, диоксан, воду, ТГФ или их смесь.

18. Способ по любому из п.п. 15-17, в котором гидролиз цианосоединения проводят при температуре от примерно 25 до примерно 75 °С, от примерно 30 до примерно 70 °С, от примерно 35 до примерно 65 °С, от примерно 40 до примерно 60 °С, от примерно 45 до примерно 60 °С, от примерно 50 до примерно 60 °С или примерно 55 °С.

19. Способ по любому из п.п. 1-18, дополнительно включающий проведение реакции соединения формулы VIII,



где OR представляет собой  $OC(=O)-Z$ ,  $OC(=O)OZ$ ,  $OC(=O)CH=CH-Z$  или  $OP(=O)Z_2$ , где Z может представлять собой незамещенный арил или арил, содержащий в качестве заместителя CN, галоген,  $NO_2$  или короткоцепочечную алкильную, алкокси, галогеналкильную или галогеналкокси группу, в которой короткая цепь содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода;

с цианирующим агентом с получением соединения формулы VII.

20. Способ по п. 19, в котором Z представляет собой C1-C4 алкильную или C1-C4 галогеналкильную группу.

21. Способ по п. 19, в котором Z представляет собой фенил и нафтил.

22. Способ по любому из п.п. 19-21, в котором указанный цианирующий агент выбран из группы, состоящей из триметилсилилцианида, цианида диэтилалюминия, KCN, NaCN, TBACN, HCN.

23. Способ по п. 22, в котором указанный цианирующий агент представляет собой триметилсилилцианид.

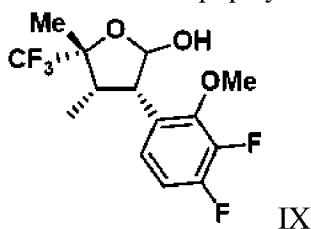
24. Способ по любому из п.п. 19-23, в котором указанную реакцию между соединением VIII и цианирующим агентом проводят в присутствии кислоты Льюиса.

25. Способ по п. 24, в котором указанная кислота Льюиса выбрана из группы, состоящей из этилэфирата трехфтористого бора ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ),  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{AgSbF}_6$ , йода,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{Mn}(\text{acac})_2$ ,  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{TMSOTf}$  и  $\text{SnCl}_4$ .

26. Способ по п. 24, в котором кислота Льюиса представляет собой  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ .

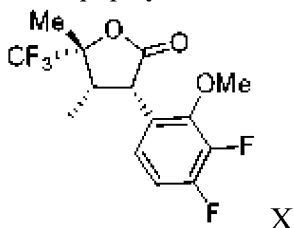
27. Способ по любому из п.п. 21-26, в котором указанную реакцию между соединением VIII и цианирующим агентом проводят в растворителе, содержащем толуол, дихлорметан, 2-метил-ТГФ, ацетонитрил, метанол, 1,2-дихлорэтан, нитрометан или их смесь.

28. Способ по любому из п.п. 1-27, дополнительно включающий проведение реакции соединения формулы IX:



с ангидридом кислоты или хлорангидридом с получением соединения формулы VIII.

29. Способ по любому из п.п. 1-28, дополнительно включающий восстановление соединения формулы X:



с помощью восстановителя с получением соединения формулы IX.

30. Способ по п. 29, в котором указанный восстановитель выбран из группы, состоящей из гидрида диизобутилалюминия, Red-Al,  $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3$ , титаноцена с полиметилгидросилоксаном и фенилсиланом.

31. Способ по п. 29, в котором указанный восстановитель представляет собой гидрид диизобутилалюминия.

32. Способ по любому из п.п. 29-31, в котором указанное восстановление соединения формулы X проводят в органическом растворителе или смеси растворителей.

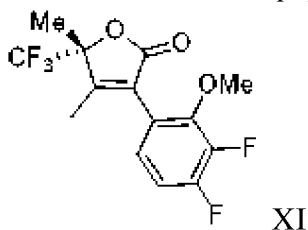
33. Способ по любому из п.п. 29-32, в котором указанный растворитель включает толуол, дихлорметан, 2-метил-ТГФ, ТГФ, TFT, МТВЕ, СРМЕ, гептан или их смесь.

34. Способ по любому из п.п. 29-33, в котором указанное восстановление соединения формулы X проводят при температуре от примерно  $-78^\circ\text{C}$  до примерно  $0^\circ\text{C}$ , от примерно  $-60^\circ\text{C}$  до примерно  $0^\circ\text{C}$ , от примерно  $-50^\circ\text{C}$  до примерно  $-10^\circ\text{C}$ , от примерно  $40^\circ\text{C}$  до примерно  $-10^\circ\text{C}$ , от примерно  $30^\circ\text{C}$  до примерно  $-10^\circ\text{C}$ , от примерно  $-30^\circ\text{C}$  до примерно  $-15^\circ\text{C}$ , от примерно  $25^\circ\text{C}$  до примерно  $-15^\circ\text{C}$  или примерно  $-20^\circ\text{C}$ .

35. Способ по любому из п.п. 29-34, в котором реакцию восстановления проводят в

присутствии CuCl, CuI, CuTol, CuBr, CuF, Cu(II)Cl, DMAP, 2,6-лутидина, LiI или пиридина.

36. Способ по п.п. 1-35, дополнительно включающий асимметричное гидрирование соединения формулы XI:



с получением соединения формулы X.

37. Способ по п. 36, в котором указанное асимметричное гидрирование проводят в присутствии катализатора гидрирования.

38. Способ по п. 37, в котором указанный катализатор выбран из группы, состоящей из Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt/C, Ni (Ренея), Co (Ренея), Rh/C, Ir/C, Ru/C, Pd(OH)<sub>2</sub>, гомогенного хирального катализатора на основе Ru и Rh.

39. Способ по любому из п.п. 36-38, в котором указанное асимметричное гидрирование проводят с применением подходящего источника водорода.

40. Способ по п. 39, в котором источник водорода выбран из группы, состоящей из газообразного H<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub> в метаноле и Et<sub>3</sub>SiH.

41. Способ по любому из п.п. 36-40, в котором указанное асимметричное гидрирование проводят в присутствии газообразного H<sub>2</sub> с применением Pd/C в качестве катализатора.

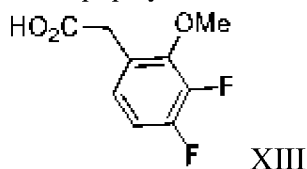
42. Способ по любому из п.п. 36-41, в котором реакцию асимметричного гидрирования проводят в органическом растворителе при давлении примерно от 20 до 40 бар.

43. Способ по любому из п.п. 36-42, в котором указанное гидрирование проводят в органическом растворителе или смеси растворителей.

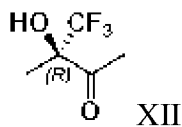
44. Способ по любому из п.п. 36-43, в котором растворитель включает IPA, EtOAc, MeOH, nBuOH, ТГФ, МТВЕ, СРМЕ, IPAc, nBuAc, толуол, этанол или их смесь.

45. Способ по любому из п.п. 36-44, в котором реакцию асимметричного гидрирования проводят в реакционной смеси, содержащей ТФУ, AcOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, MSA, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuCl, MgF<sub>2</sub>, LiBr, CsF, ZnI, LiOTf, имидазол, KF, Bu<sub>4</sub>NOAc или NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>.

46. Способ по любому из п.п. 1-45, дополнительно включающий сочетание соединения формулы XIII:



с соединением формулы XII:



с получением соединения формулы XI.

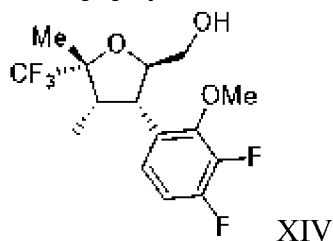
47. Способ по п. 46, в котором реакцию сочетания между соединениями формул XII и XIII проводят в присутствии связывающего агента или хлорирующего агента.

48. Способ по п. 47, в котором связывающий агент выбран из группы, состоящей из CDI и ТЗР.

49. Способ по п. 47, в котором хлорирующий агент превращает соединение XIII в хлорангидрид, который не выделяют перед проведением его реакции с соединением формулы XII.

50. Способ по п. 47, в котором хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида и тионилхлорида.

51. Способ по любому из п.п. 1-50, дополнительно включающий окисление соединения формулы XIV:



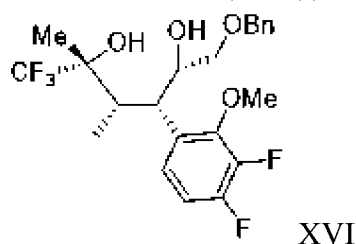
с получением соединения формулы III.

52. Способ по п. 51, в котором указанное окисление включает проведение реакции соединения XIV с ТЕМПО в присутствии NaOCl.

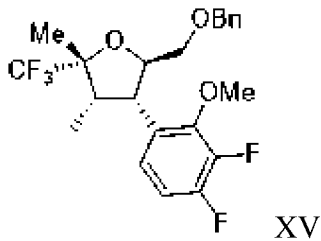
53. Способ по п. 51 или 52, в котором указанное окисление проводят в органическом растворителе.

54. Способ по любому из п.п. 51-53, в котором указанное окисление проводят при температуре от примерно  $-10^{\circ}\text{C}$  до примерно  $40^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $-10^{\circ}\text{C}$  до примерно  $35^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $-5^{\circ}\text{C}$  до примерно  $35^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $0^{\circ}\text{C}$  до примерно  $30^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $0^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , примерно  $5^{\circ}\text{C}$ , примерно  $10^{\circ}\text{C}$ , примерно  $15^{\circ}\text{C}$  или примерно  $20^{\circ}\text{C}$  и в присутствии слабого основания.

55. Способ по любому из п.п. 51-54, в котором соединение формулы XIV получают путем замыкания кольца соединения формулы XVI:



с последующим снятием защиты с полученного соединения формулы XV:



с получением соединения формулы XIV.

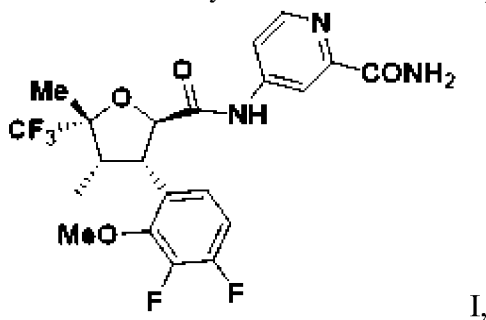
56. Способ по п. 55, в котором реакция замыкания кольца включает проведение реакции соединения XVI с метансульфонилхлоридом в присутствии ненуклеофильного основания.

57. Способ по п. 56, в котором ненуклеофильное основание представляет собой третичный амин.

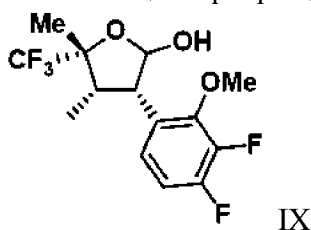
58. Способ по п. 56 или 57, в котором указанную реакцию проводят при температуре от примерно  $-5^{\circ}\text{C}$  до примерно  $5^{\circ}\text{C}$ .

59. Способ по любому из п.п. 55-58, дополнительно включающий проведение реакции соединения формулы XV с  $\text{H}_2$  в присутствии катализатора Pd/C с получением соединения формулы XIV.

60. Способ получения соединения формулы I или его соли:

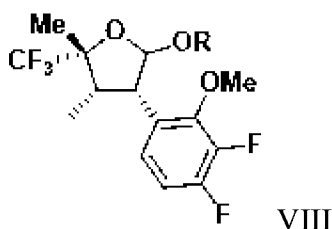


включающий превращение соединения формулы IX:



в соединение формулы I.

61. Способ по п. 60, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I включает проведение реакции соединения формулы IX с ангидридом кислоты или хлорангидридом с получением соединения формулы VIII:

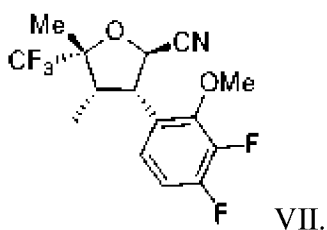


где OR представляет собой  $OC(=O)-Z$ ,  $OC(=O)OZ$ ,  $OC(=O)CH=CH-Z$  или  $OP(=O)Z_2$ , где Z может представлять собой незамещенный арил или арил, содержащий в качестве заместителя CN, галоген,  $NO_2$  или короткоцепочечную алкильную, алкокси, галогеналкильную или галогеналкокси группу, в которой короткая цепь содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

62. Способ по п. 19, в котором Z представляет собой  $C_1-C_4$  алкильную или  $C_1-C_4$  галогеналкильную группу.

63. Способ по п. 19, в котором Z представляет собой фенил и нафтил.

64. Способ по п. 62 или 63, дополнительно включающий проведение реакции соединения формулы VIII с цианирующим агентом с получением соединения формулы VII,



65. Способ по п. 64, в котором указанный цианирующий агент выбран из группы, состоящей из триметилсилилцианида, цианида диэтилалюминия, KCN, NaCN, TBACN, HCN.

66. Способ по п. 65, в котором указанный цианирующий агент представляет собой триметилсилилцианид.

67. Способ по любому из п.п. 64-66, в котором указанную реакцию между соединением VIII и цианирующим агентом проводят в присутствии кислоты Льюиса.

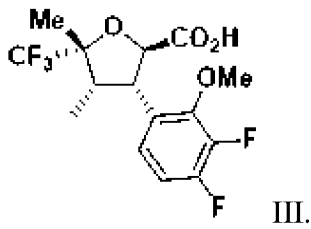
68. Способ по п. 67, в котором указанная кислота Льюиса выбрана из группы, состоящей из этилэфирата трехфтористого бора ( $BF_3OEt_2$ ),  $TiCl_4$ ,  $InCl_3$ ,  $AgSbF_6$ , йода,  $ZnBr_2$ ,  $Al(OiPr)_3$ ,  $MgCl_2$ ,  $Mn(acac)_2$ ,  $MnCl_2$ , TMSOTf и  $SnCl_4$ .

69. Способ по п. 67, в котором кислота Льюиса представляет собой  $BF_3OEt_2$ .

70. Способ по любому из п.п. 64-69, в котором указанную реакцию между соединением VIII и цианирующим агентом проводят в растворителе, содержащем толуол, дихлорметан, 2-метил-ТГФ, ацетонитрил, метанол, 1,2-дихлорэтан, нитрометан или их смесь.

71. Способ по любому из п.п. 62-70, дополнительно включающий гидролиз соединения формулы VII с получением соединения формулы III:



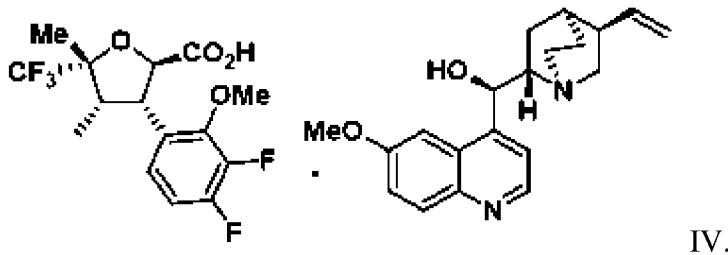


72. Способ по п. 71, в котором гидролиз цианосоединения осуществляют путем ферментативного гидролиза с применением нитрилазы.

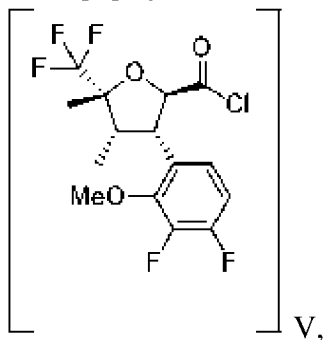
73. Способ по п. 72, в котором гидролиз проводят в растворителе, содержащем этанол, метанол, 1-пропанол, 2-пропанол, диоксан, воду, ТГФ или их смесь.

74. Способ по любому из п.п. 71-73, в котором гидролиз цианосоединения проводят при температуре от примерно 25 до примерно 75 °С, от примерно 30 до примерно 70 °С, от примерно 35 до примерно 65 °С, от примерно 40 до примерно 60 °С, от примерно 45 до примерно 60 °С, от примерно 50 до примерно 60°С или примерно 55 °С.

75. Способ по п.п. 62-74, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I включает получение соединения формулы IV:



76. Способ по п.п. 62-75, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I включает проведение реакции соединения формулы III или соединения формулы IV с хлорирующим агентом с получением соединения формулы V:



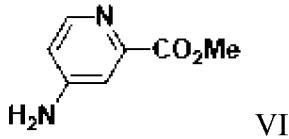
где скобки вокруг соединения в соединении формулы V указывают на то, что соединение формулы V не выделено.

77. Способ по п. 76, в котором хлорирующий агент выбран из группы, состоящей из фосгена, тионилхлорида, метансульфонилхлорида, оксихлорида фосфора, пентахлорида фосфора, оксалилхлорида, изобутилхлорформиата (IBCF),

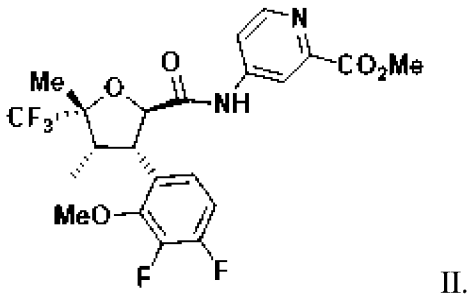
пивалоилхлорида (PivCl) и хлорида дифенилфосфина (DPPCl).

78. Способ по п. 76, в котором хлорирующий агент представляет собой фосген, оксалилхлорид или тионилхлорид.

79. Способ по п.п. 62-78, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I дополнительно включает проведение реакции соединения формулы V с соединением формулы VI:



с получением соединения формулы II:



80. Способ по любому из п.п. 62-79, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I дополнительно включает проведение реакции соединения формулы II с аммиаком с получением соединения формулы I.

81. Способ по п. 80, в котором указанный аммиак присутствует в форме раствора аммиака в растворителе, аммиака в газообразной форме, при этом газообразный аммиак барботируют в реакционную смесь, или в форме гидроксида аммония или соли аммония, при этом аммиак получают *in situ*.

82. Способ по п. 81, в котором указанное получение аммиака *in situ* включает проведение реакции гидроксида аммония или соли аммония с кислотой.

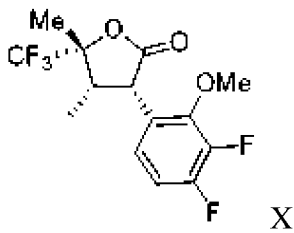
83. Способ по любому из п.п. 80-82, в котором указанную реакцию соединения формулы II с аммиаком проводят в растворителе.

84. Способ по п. 83, в котором указанный растворитель включает метанол, этанол, IPA, MeCN, ТГФ, воду или их смесь.

85. Способ по любому из п.п. 62-84, дополнительно включающий перекристаллизацию соединения формулы I из системы растворителей, содержащей ацетон, с получением соединения формулы I в виде твердого вещества.

86. Способ по п. 85, в котором система растворителей содержит ацетон и воду.

87. Способ по любому из п.п. 62-86, дополнительно включающий восстановление соединения формулы X:



с помощью восстановителя с получением соединения формулы IX.

88. Способ по п. 87, в котором указанный восстановитель выбран из группы, состоящей из гидроида диизобутилалюминия, Red-Al,  $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3$ , титаноцена с полиметилгидросилоксаном и фенилсиланом.

89. Способ по п. 87, в котором указанный восстановитель представляет собой гидрид диизобутилалюминия.

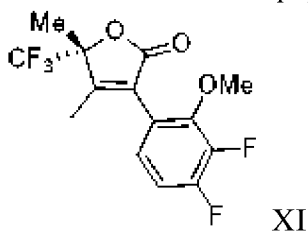
90. Способ по любому из п.п. 87-89, в котором указанное восстановление соединения формулы X проводят в органическом растворителе.

91. Способ по п. 90, в котором указанный растворитель включает толуол, дихлорметан, 2-метил-ТГФ, ТГФ, TFT, МТВЕ, СРМЕ, гептан или их смесь.

92. Способ по любому из п.п. 87-91, в котором указанное восстановление соединения формулы X проводят при температуре от примерно  $-78^\circ\text{C}$  до примерно  $0^\circ\text{C}$ , от примерно  $-60^\circ\text{C}$  до примерно  $0^\circ\text{C}$ , от примерно  $-50^\circ\text{C}$  до примерно  $-10^\circ\text{C}$ , от примерно  $40^\circ\text{C}$  до примерно  $-10^\circ\text{C}$ , от примерно  $30^\circ\text{C}$  до примерно  $-10^\circ\text{C}$ , от примерно  $-30^\circ\text{C}$  до примерно  $-15^\circ\text{C}$ , от примерно  $25^\circ\text{C}$  до примерно  $-15^\circ\text{C}$  или примерно  $-20^\circ\text{C}$ .

93. Способ по любому из п.п. 87-92, в котором реакцию восстановления проводят в присутствии  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{CuTol}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuF}$ ,  $\text{Cu(II)Cl}$ , DMAP, 2,6-лутидина,  $\text{LiI}$  или пиридина.

94. Способ по п.п. 62-93, дополнительно включающий асимметричное гидрирование соединения формулы XI:



с получением соединения формулы X.

95. Способ по п. 94, в котором указанное асимметричное гидрирование проводят в присутствии катализатора гидрирования.

96. Способ по п. 95, в котором указанный катализатор выбран из группы, состоящей из  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Pt/C}$ ,  $\text{Ni}$  (Ренея),  $\text{Co}$  (Ренея),  $\text{Rh/C}$ ,  $\text{Ir/C}$ ,  $\text{Ru/C}$ ,  $\text{Pd(OH)}_2$ , гомогенного хирального катализатора на основе  $\text{Ru}$  и  $\text{Rh}$ .

97. Способ по любому из п.п. 94-96, в котором указанное асимметричное гидрирование проводят с применением источника водорода.

98. Способ по п. 97, в котором источник водорода выбран из группы,

состоящей из газообразного  $H_2$ ,  $NiCl_2/NaBH_4$  в метаноле,  $Et_3SiH$ .

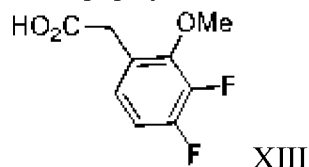
99. Способ по любому из п.п. 96-98, в котором указанное асимметричное гидрирование проводят в присутствии газообразного  $H_2$  с применением Pd/C в качестве катализатора.

100. Способ по любому из п.п. 94-99, в котором реакцию асимметричного гидрирования проводят в органическом растворителе или смеси растворителей при давлении от примерно 20 до 40 бар.

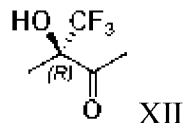
101. Способ по п. 102, в котором растворитель включает IPA, EtOAc, MeOH, nBuOH, ТГФ, МТВЕ, СРМЕ, IPAc, nBuAc, толуол, этанол или их смесь.

102. Способ по любому из п.п. 94-101, в котором реакцию асимметричного гидрирования проводят в реакционной смеси, содержащей ТФУ, AcOH,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , MSA,  $Cs_2CO_3$ , CuCl,  $MgF_2$ , LiBr, CsF, ZnI, LiOTf, имидазол, KF,  $Bu_4NOAc$  или  $NH_4BF_4$ .

103. Способ по любому из п.п. 62-102, дополнительно включающий этерификацию соединения формулы XIII:



с соединением формулы XII:



с получением соединения формулы XI.

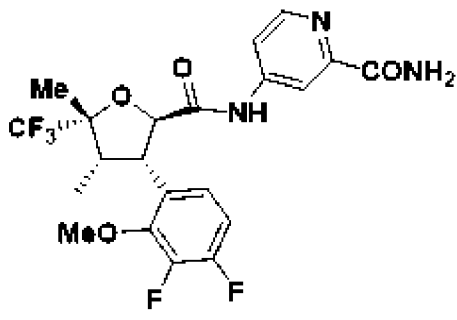
104. Способ по п. 103, в котором реакцию этерификации между соединениями формул XII и XIII проводят в присутствии связывающего агента или хлорирующего агента.

105. Способ по п. 104, в котором связывающий агент выбран из группы, состоящей из CDI и ТЗР.

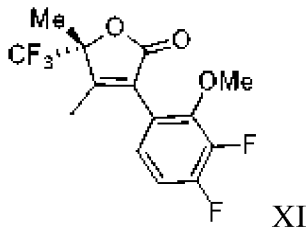
106. Способ по п. 104, в котором хлорирующий агент превращает соединение XIII в хлорангидрид, который не выделяют перед проведением его реакции с соединением формулы XII.

107. Способ по п. 104, в котором хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида и тионилхлорида.

108. Способ получения соединения формулы I или его соли:

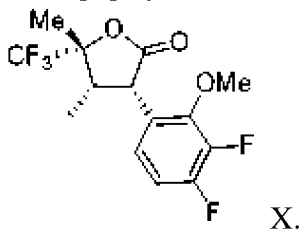


включающий превращение соединения формулы XI:

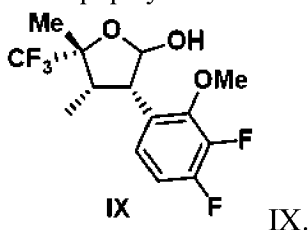


в соединение формулы I.

109. Способ по п. 108, в котором указанное превращение соединения формулы XI в соединение формулы I включает асимметричное гидрирование соединения формулы XI с получением соединения формулы X:



110. Способ по любому из п.п. 108-109, в котором указанное превращение соединения формулы XI в соединение формулы I дополнительно включает восстановление соединения формулы X с помощью восстановителя с получением соединения формулы IX:



111. Способ по п. 110, в котором указанный восстановитель выбран из группы, состоящей из гидроксида диизобутилалюминия, Red-Al,  $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3$ , титаноцена с полиметилгидросилоксаном и фенилсиланом.

112. Способ по п. 110, в котором указанный восстановитель представляет собой гидрид диизобутилалюминия.

113. Способ по любому из п.п. 108-111, в котором указанное восстановление соединения формулы X проводят в органическом растворителе.

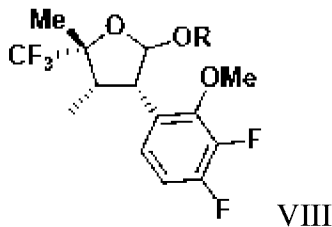
114. Способ по п. 112, в котором указанный растворитель включает толуол,

дихлорметан, 2-метил-ТГФ, ТГФ, ТФТ, МТВЕ, СРМЕ, гептан или их смесь.

115. Способ по п.п. 110-114, в котором указанное восстановление соединения формулы X проводят при температуре от примерно  $-78^{\circ}\text{C}$  до примерно  $0^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $-60^{\circ}\text{C}$  до примерно  $0^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $-50^{\circ}\text{C}$  до примерно  $-10^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $40^{\circ}\text{C}$  до примерно  $-10^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $30^{\circ}\text{C}$  до примерно  $-10^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $-30^{\circ}\text{C}$  до примерно  $-15^{\circ}\text{C}$ , от примерно  $25^{\circ}\text{C}$  до примерно  $-15^{\circ}\text{C}$  или примерно  $-20^{\circ}\text{C}$ .

116. Способ по п.п. 110-115, в котором реакцию восстановления проводят в присутствии  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{CuTol}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuF}$ ,  $\text{Cu(II)Cl}$ , DMAP, 2,6-лутидина,  $\text{LiI}$  или пиридина.

117. Способ по любому из п.п. 108-116, в котором указанное превращение соединения формулы XI в соединение формулы I дополнительно включает проведение реакции соединения формулы IX с ангидридом кислоты или хлорангидридом с получением соединения формулы VIII,



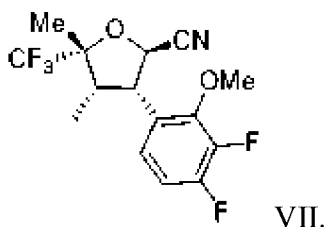
где OR представляет собой  $\text{OC(=O)-Z}$ ,  $\text{OC(=O)OZ}$ ,  $\text{OC(=O)CH=CH-Z}$  или  $\text{OP(=O)Z}_2$ , где Z может представлять собой незамещенный арил или арил, содержащий в качестве заместителя CN, галоген,  $\text{NO}_2$  или короткоцепочечную алкильную, алкокси, галогеналкильную или галогеналкокси группу, в которой короткая цепь содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода;

с цианирующим агентом с получением соединения формулы VII.

118. Способ по п. 18, в котором Z представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкильную или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галогеналкильную группу.

119. Способ по п. 18, в котором Z представляет собой фенил и нафтил.

120. Способ по п.п. 108-119, дополнительно включающий проведение реакции соединения формулы VIII с цианирующим агентом с получением соединения формулы VII:



121. Способ по п. 108, в котором указанный цианирующий агент выбран из группы, состоящей из триметилсилилцианида, цианида диэтилалюминия,  $\text{KCN}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{TBACN}$ ,  $\text{HCN}$ .

122. Способ по п. 108, в котором указанный цианирующий агент представляет собой триметилсилилцианид.

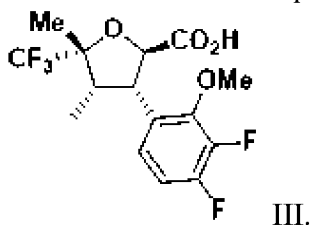
123. Способ по любому из п.п. 118-120, в котором указанную реакцию между соединением VIII и цианирующим агентом проводят в присутствии кислоты Льюиса.

124. Способ по п. 121, в котором указанная кислота Льюиса выбрана из группы, состоящей из этилэфирата трехфтористого бора ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ),  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{AgSbF}_6$ , йода,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{Mn}(\text{acac})_2$ ,  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{TMSOTf}$  и  $\text{SnCl}_4$ .

125. Способ по п. 121, в котором кислота Льюиса представляет собой  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ .

126. Способ по п.п. 118-123, в котором указанную реакцию между соединением VIII и цианирующим агентом проводят в растворителе, содержащем толуол, дихлорметан, 2-метил-ТГФ, ацетонитрил, метанол, 1,2-дихлорэтан, нитрометан или их смесь.

127. Способ по любому из п.п. 108-124, дополнительно включающий гидролиз цианосоединения формулы VII с получением соединения формулы III:

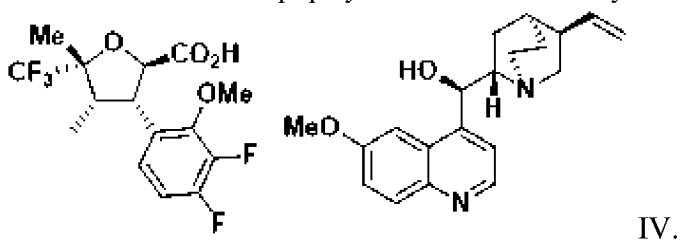


128. Способ по п. 125, в котором гидролиз цианосоединения осуществляют путем ферментативного гидролиза с применением нитрилазы.

129. Способ по п. 126, в котором гидролиз проводят в растворителе, содержащем этанол, метанол, 1-пропанол, 2-пропанол, диоксан, воду, ТГФ или их смесь.

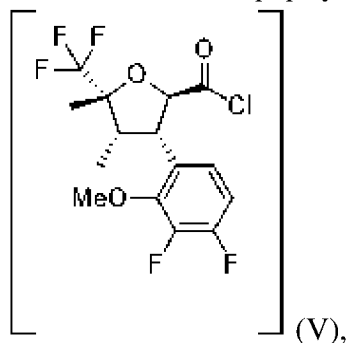
130. Способ по любому из п.п. 125-127, в котором гидролиз цианосоединения проводят при температуре от примерно 25 до примерно 75 °С, от примерно 30 до примерно 70 °С, от примерно 35 до примерно 65 °С, от примерно 40 до примерно 60 °С, от примерно 45 до примерно 60 °С, от примерно 50 до примерно 60 °С или примерно 55 °С.

131. Способ по п.п. 108-128, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I включает получение соединения формулы IV:



132. Способ по любому из п.п. 108-129, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I включает проведение реакции соединения формулы III или соединения формулы IV с хлорирующим агентом с

получением соединения формулы V:

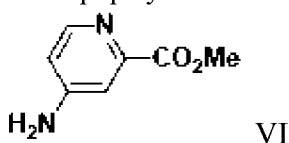


где скобки вокруг соединения в соединении формулы V указывают на то, что соединение формулы V не выделено.

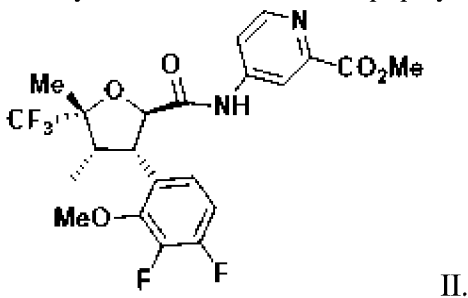
133. Способ по п. 130, в котором хлорирующий агент выбран из группы, состоящей из фосгена, тионилхлорида, метансульфонилхлорида, оксихлорида фосфора, пентахлорида фосфора, оксалилхлорида, изобутилхлорформиата (IBCF), пивалоилхлорида (PivCl) и хлорида дифенилфосфина (DPPCl).

134. Способ по любому из п.п. 130-132, в котором хлорирующий агент представляет собой фосген, оксалилхлорид или тионилхлорид.

135. Способ по п.п. 108-132, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I дополнительно включает проведение реакции соединения формулы V с соединением формулы VI:



с получением соединения формулы II:



136. Способ по любому из п.п. 108-133, в котором указанное превращение соединения формулы IX в соединение формулы I дополнительно включает проведение реакции соединения формулы II с аммиаком с получением соединения формулы I.

137. Способ по п. 134, в котором указанный аммиак присутствует в форме раствора аммиака в растворителе, аммиака в газообразной форме, при этом газообразный аммиак барботируют в реакционную смесь, или в форме гидроксида аммония или соли аммония, при этом аммиак получают *in situ*.

138. Способ по п. 134, в котором указанное получение аммиака *in situ* включает проведение реакции гидроксида аммония или соли аммония с кислотой.



139. Способ по любому из п.п. 134-136, в котором указанную реакцию соединения формулы II с аммиаком проводят в растворителе или смеси растворителей.

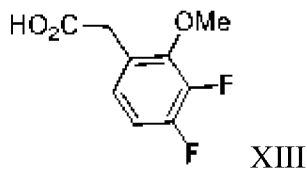
140. Способ по п. 137, в котором указанный растворитель включает метанол, этанол, IPA, MeCN, ТГФ, воду или их смесь.

141. Способ по любому из п.п. 108-138, дополнительно включающий перекристаллизацию соединения формулы I из системы растворителей, содержащей ацетон, с получением соединения формулы I в виде твердого вещества.

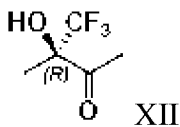
142. Способ по п. 139, в котором система растворителей содержит ацетон и воду.

143. Способ по любому из п.п. 134-140, в котором указанную реакцию соединения формулы II с аммиаком проводят в присутствии метанола или этанола.

144. Способ по любому из п.п. 108-141, дополнительно включающий сочетание соединения формулы XIII:



с соединением формулы XII:



с получением соединения формулы XI.

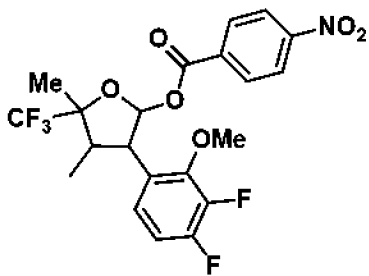
145. Способ по п. 142, в котором реакцию сочетания между соединениями формул XII и XIII проводят в присутствии связывающего агента или хлорирующего агента.

146. Способ по п. 142, в котором связывающий агент выбран из группы, состоящей из CDI и ТЗР.

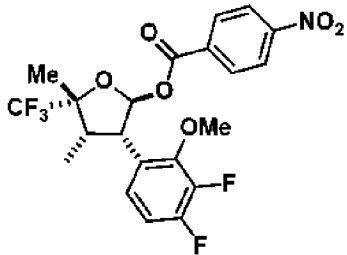
147. Способ по п. 142, в котором хлорирующий агент превращает соединение XIII в хлорангидрид, который не выделяют перед проведением его реакции с соединением формулы XII.

148. Способ по п. 142, в котором хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида и тионилхлорида.

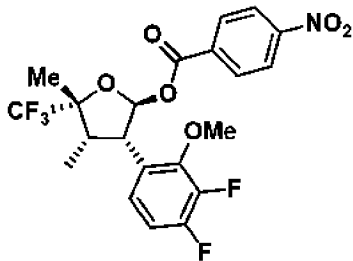
149. Соединение формулы:



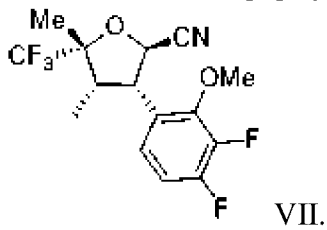
150. Соединение по п. 149, имеющее формулу:



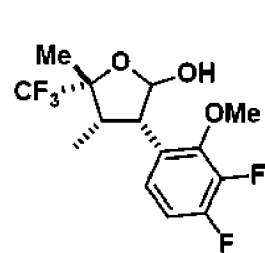
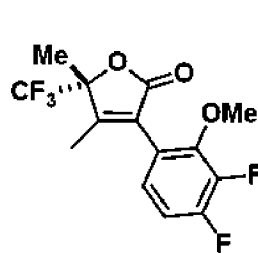
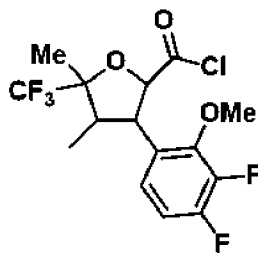
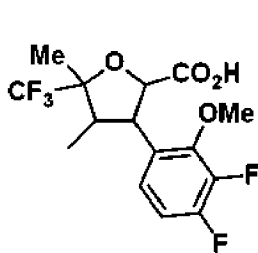
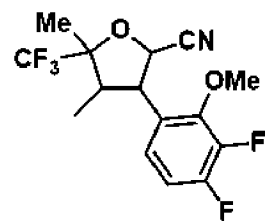
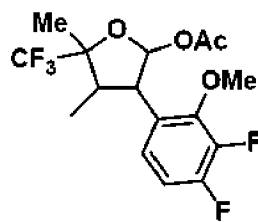
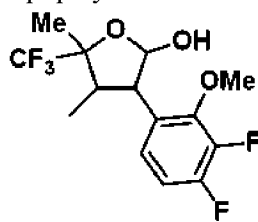
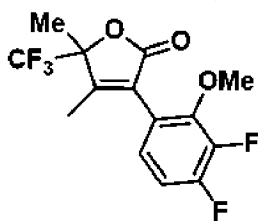
151. Соединение по п. 149, имеющее формулу:

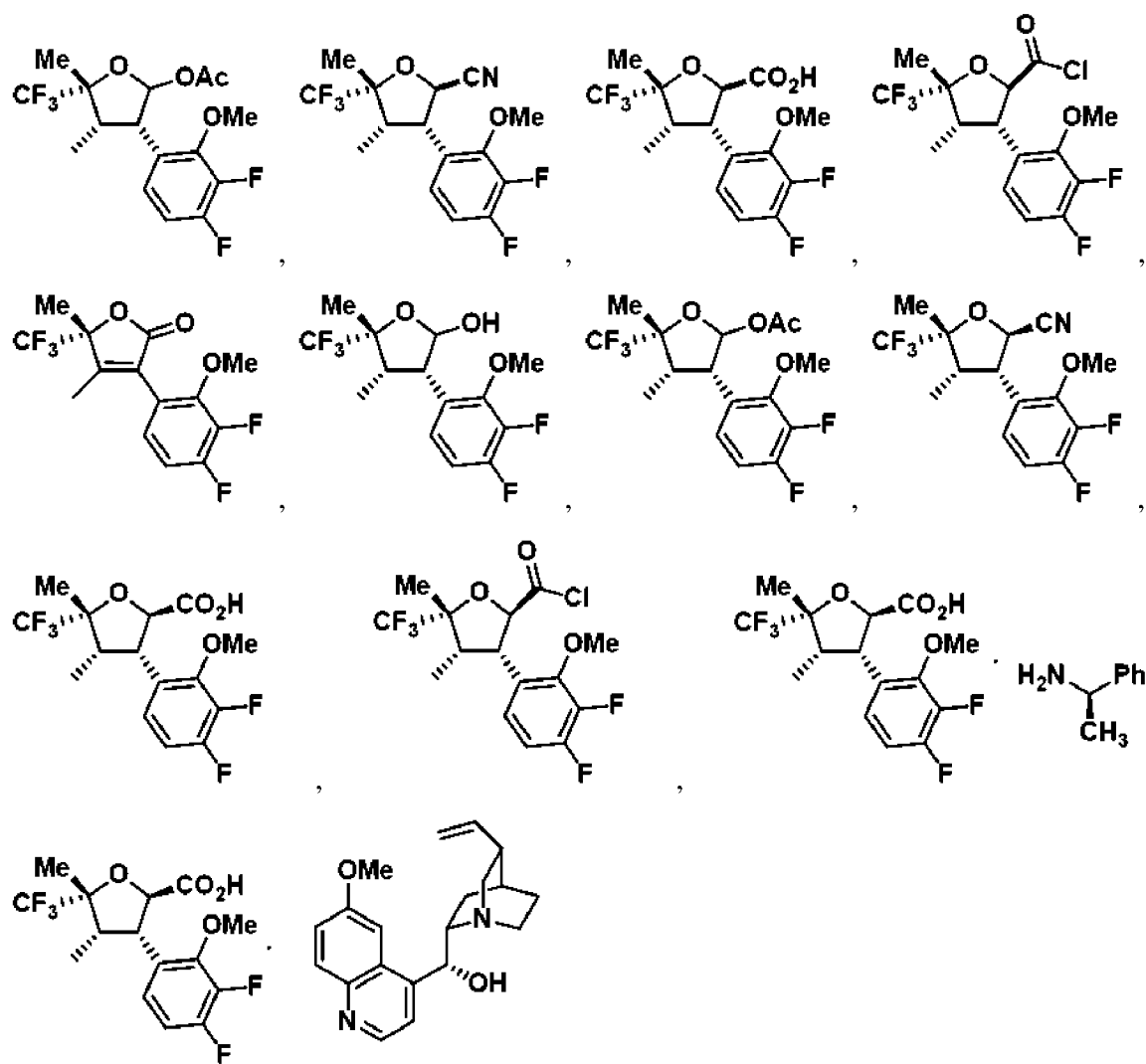


152. Соединение формулы VI:



153. Соединение формулы:

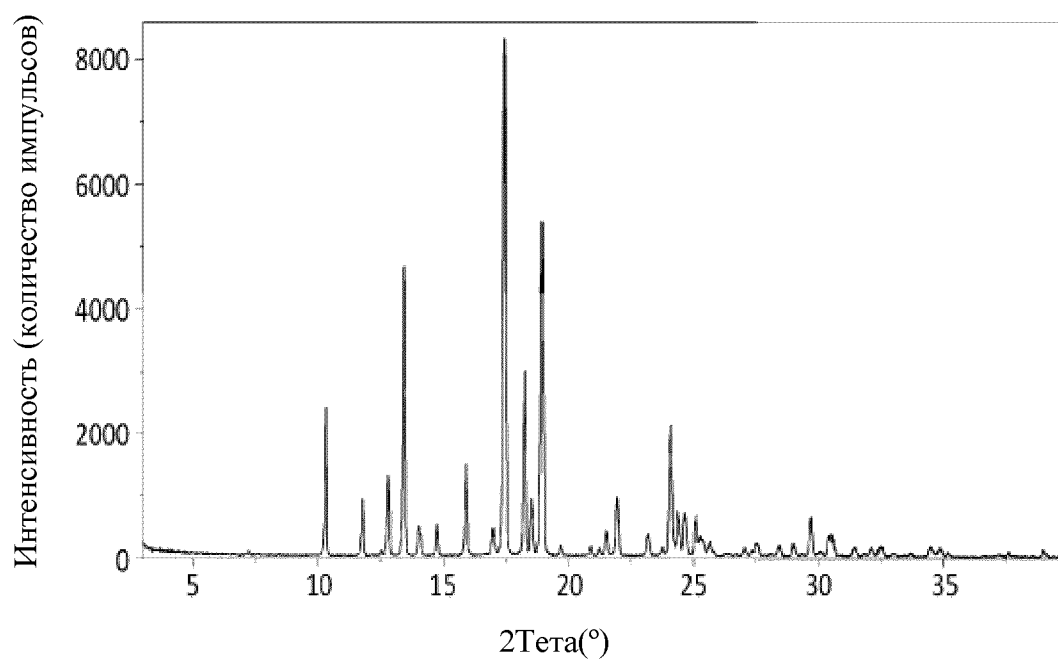




ИЛИ

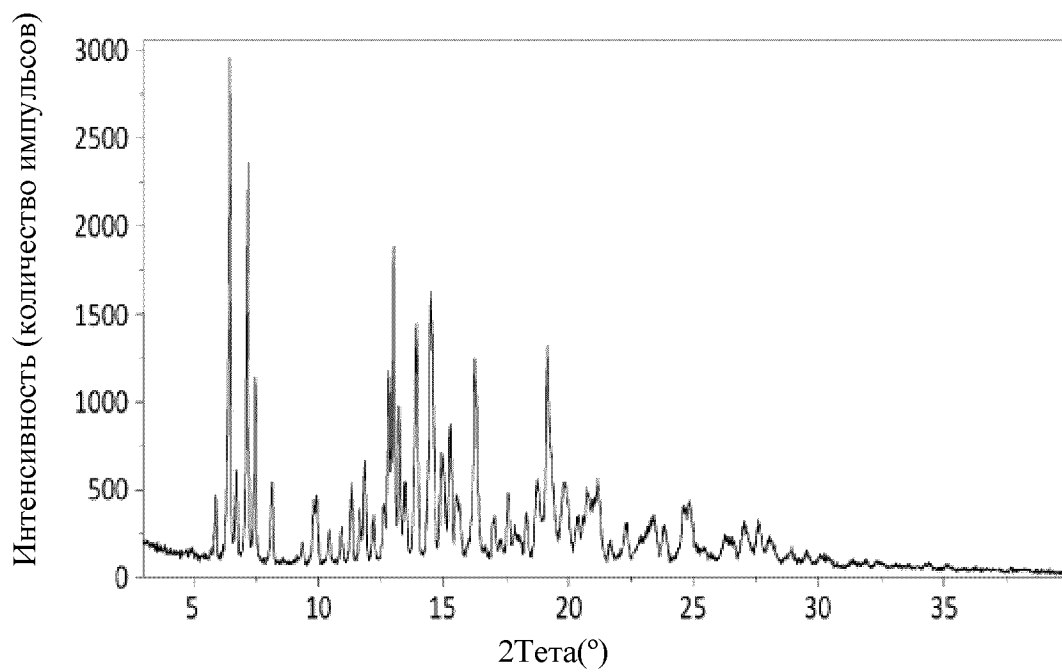
По доверенности

1/2



ФИГ. 1

Форма А АМВ соли соединения III.



ФИГ. 2

Форма А хининовой соли соединения формулы IV.