

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490605 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.17

(51) Int. Cl. C07D 265/30 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.30

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ НАФТИРИДИНА И ИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 63/238,337; 63/354,464

(32) 2021.08.30; 2022.06.22

(33) US

(86) PCT/US2022/075648

(87) WO 2023/034786 2023.03.09

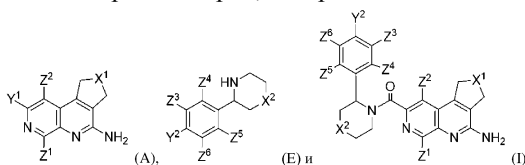
(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Аруначалампиллаи Атхимоолам,
Крокетт Ричард Дэвид, Фаррелл
Роберт П., Джадд Тед Чарльз, Ортиз
Адриан, Робинсон Джоанна, Вэй
Кэролин С., Ямамото Кумико, Фагер
Диана Кэтрин, Джонсон Хитер Клэр,
Ланжилль Нил Фред, Чжан Лян (US)

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

(57) В настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения А, соединения Е, соединения I, их солей и/или их стереоизомеров, которые описаны в данном документе.



A1

202490605

202490605

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580682EA/022

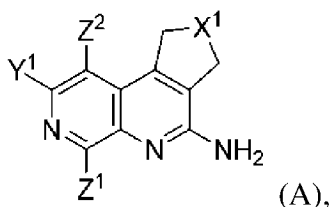
СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ НАФТИРИДИНА И ИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

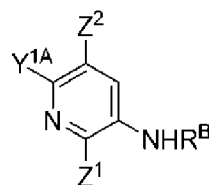
[1] Было показано что, производные нафтиридина и их промежуточные соединения являются важными в ряде вариантов биологического применения. С целью исследования их эффективности необходимо большое количество материалов. Таким образом, существует необходимость в эффективных, рентабельных способах получения производных нафтиридина, которые пригодны для крупного масштаба.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

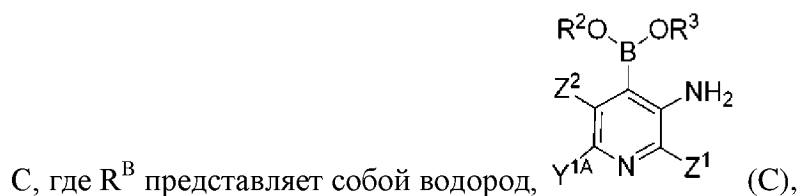
[2] В настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения А или его соли,



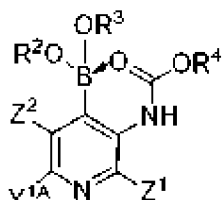
где X^1 независимо представляет собой NH, NR^1 , O, S или SO_2 ; Y^1 представляет собой -CN, -Cl, -CHO, -COOH, -CONHR¹, -CON(R¹)₂ или -CO₂R¹; каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой H, F или C₁-C₆алкил; и каждый R¹ независимо представляет собой C₁-C₆алкил;



включающие (а) смешивание соединения В, представляет собой -CN, -Cl, -CONHR¹, -CON(R¹)₂ или -CO₂R¹, R^B представляет собой водород или -COOR⁴; и R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил; с первым катализатором на основе переходного металла и борсодержащим соединением с образованием соединения

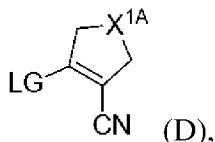


где каждый из R² и R³ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, или они, когда взяты вместе с атомами бора и кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 8-членный циклический боронат, или с образованием соединения С', когда R^B



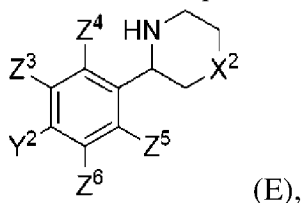
представляет собой $-\text{COOR}^4$ Y^{1A} (C'); и необязательно выделение соединения С или соединения C', и

(b) смешивание соединения С или соединения C' с соединением D

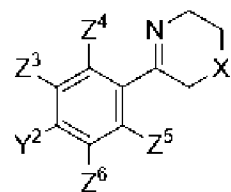


где X^{1A} представляет собой NR^7 , O или S, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, бензил или п-метоксибензил, и вторым катализатором на основе переходного металла с образованием соединения А или его соли, где LG представляет собой уходящую группу. В вариантах осуществления, где Y^1 из соединения А представляет собой CHO или COOH, способ может дополнительно включать превращение $-\text{CN}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CON}(\text{R}^1)_2$ или $-\text{CO}_2\text{R}^1$ в CHO или COOH. В вариантах осуществления, где X^1 из соединения А представляет собой NH, способ дополнительно включает превращение X^{1A} в NH.

[3] В настоящем изобретении также предусмотрены способы получения соединения E, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера,

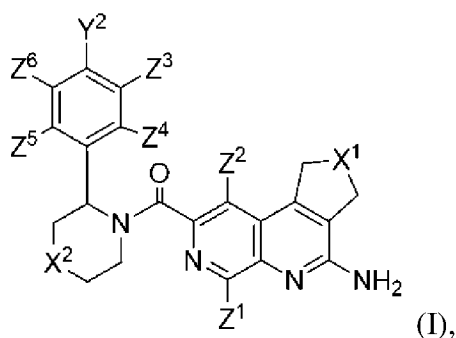


где X^2 представляет собой NR^1 , O или S, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил; Y^2 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, и каждый из Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или хлорид;

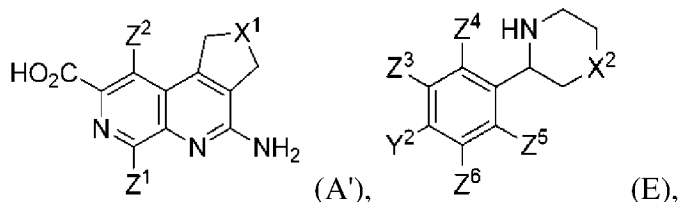


включающие смешивание соединения F или его соли, (F), с иминредуктазой (IRED) с образованием соединения E, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера.

[4] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы получения соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера,



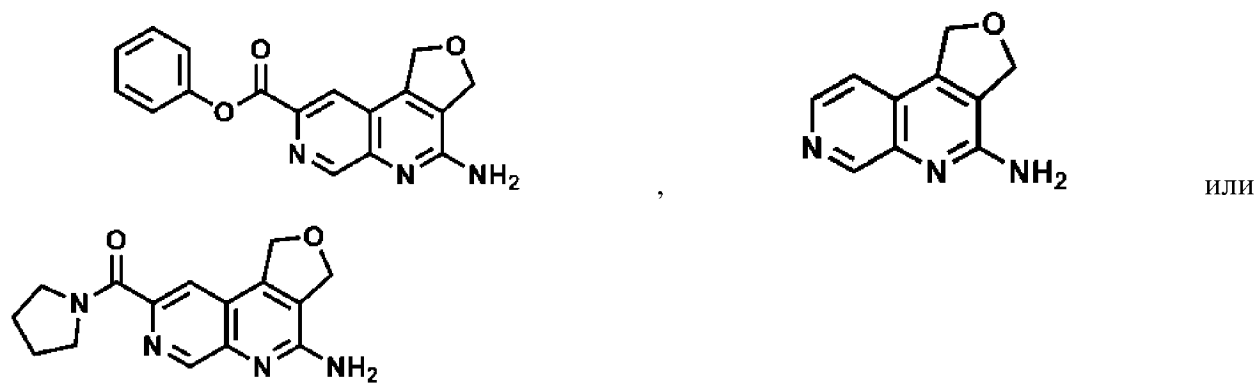
включающие смешивание соединения A' или его соли с соединением E, его стереоизомером, его солью или солью его стереоизомера и средством для реакции сочетания с образованием соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера,



где X¹ представляет собой NH, NR¹, O, S или SO₂, R¹ представляет собой C₁-C₆алкил; X² представляет собой NR¹, O или S; Y² представляет собой H, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил; каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой H, F или C₁-C₆алкил; и

каждый из Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или хлорид.

[5] В данном документе также предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой



ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[6] В данном документе предусмотрены способы получения различных соединений, применимых в качестве активных фармацевтических ингредиентов (API), и/или их синтетические промежуточные соединения.

[7] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы осуществляют в периодическом режиме (т. е. "серийная химия" или "периодический режим с подпиткой"). В других вариантах осуществления раскрытые способы осуществляют с применением

способов непрерывного изготовления (т. е. "проточная химия" или "непрерывная химия"). Применяемое в данном документе непрерывное изготовление относится к интегрированной системе единицы операций при постоянном потоке (стабильном или периодическом). Раскрытые способы использования непрерывной химии могут обеспечить получение количеств от грамма до метрической тонны активных фармацевтических ингредиентов (API). В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы включают комбинацию стадий, которые осуществляют с применением серийной химии, и стадий, осуществляемых с применением непрерывной химии.

[8] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения А или его соли, как показано на схеме 1 и описано в данном документе.

Схема 1А. Иллюстративный способ для соединения А или его соли

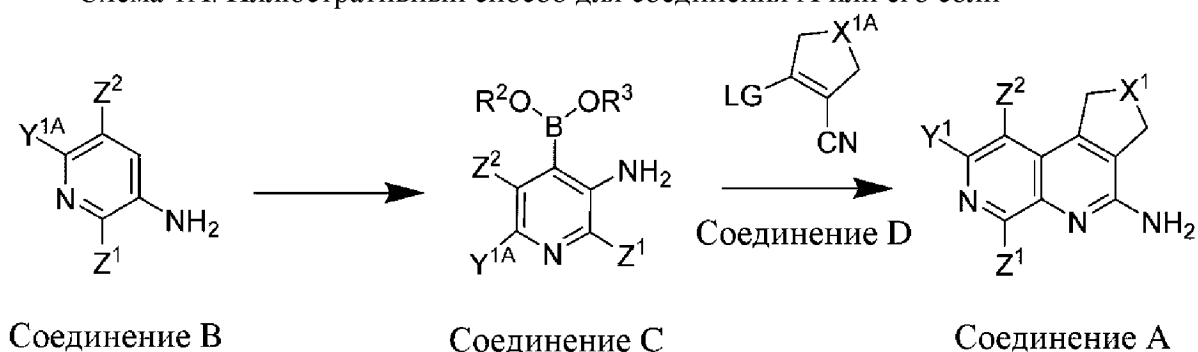
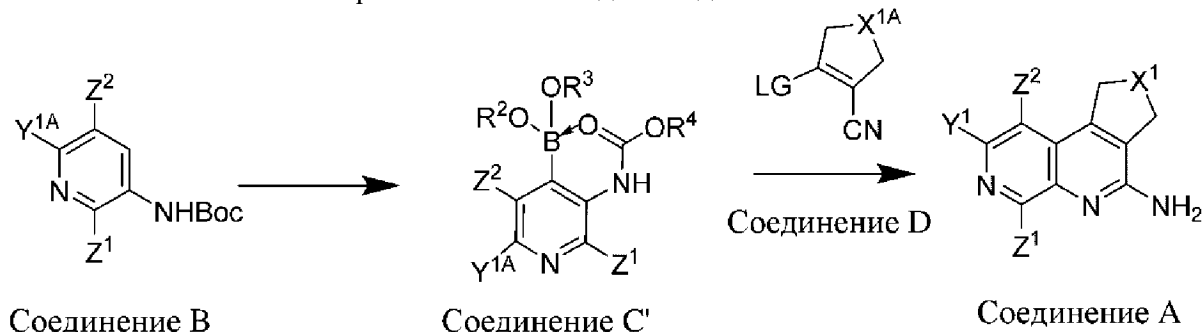
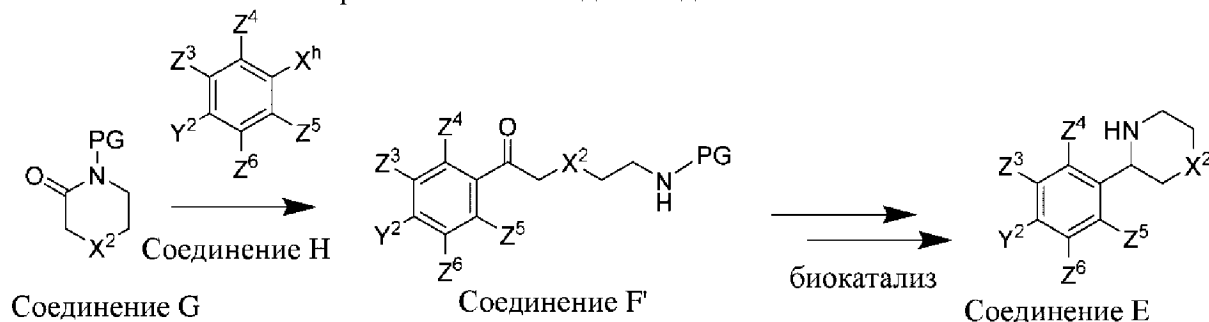


Схема 1В. Иллюстративный способ для соединения А или его соли



[9] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения Е, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера, как показано на схеме 2 и описано в данном документе.

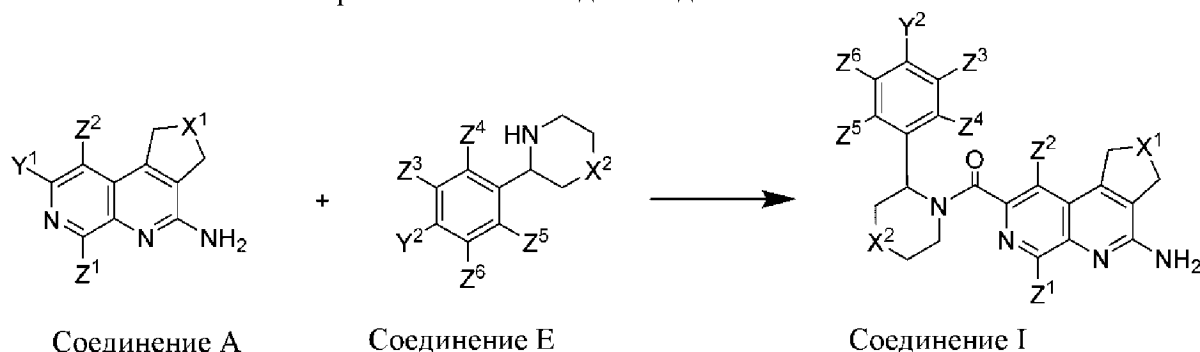
Схема 2. Иллюстративный способ для соединения Е или его соли



[10] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

предусмотрены способы получения соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера, как показано на схеме 3 и описано в данном документе.

Схема 3. Иллюстративный способ для соединения I или его соли



[11] Как описано в данном документе, в настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения I, а также исходных материалов/промежуточных соединений (например, соединений А, А', А1, С, С', С1, С1-а, Е, (S)-Е и их солей, их стереоизомеров и солей их стереоизомеров). В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы преимущественно обеспечивают получение соединения Е всего за три стадии из коммерчески доступных материалов с использованием ферментативной реакции. Например, последовательность реакций превращения соединения F/F' в соединение Е, описанная в данном документе, включает ферментативное восстановление, где восстановление, катализируемое иминредуктазой (IRED), обеспечивает стереохимический контроль продукта (например, (S)-соединения Е). Хиральный контроль посредством фермент-опосредованных способов часто является высокоселективным, и в этом случае раскрытые способы обеспечивают получение желаемого энантиомера со стереохимической чистотой, составляющей более 99% энантиомерного избытка (ee). Более того, в некоторых вариантах осуществления раскрытые способы преимущественно обеспечивают получение соединения А за две стадии из коммерчески доступных исходных материалов в способе, включающем весьма целесообразную и эффективную одностадийную реакцию С-Н-внедрения/борилирования в присутствии иридия с последующей палладий-опосредованной реакцией Сузуки.

[12] Раскрытые способы преимущественно обеспечивают получение соединения А в одностадийной процедуре с применением реакции, катализируемой переходным металлом (например, иридием)/катализируемой палладием. Например, в некоторых вариантах осуществления с применением реакции С-Н-внедрения/борилирования в присутствии иридия обеспечивается способ, позволяющий начать с недорогого и более легко доступного 5-аминопиколинитрила, а не метил-5-амино-4-бромпиколината, который применяют в других синтезах. Также применение последнего исходного материала требует выделение бороната перед второй стадией Сузуки, что приводит к более низким значениям выхода. Раскрытые способы предусматривают либо одностадийный, либо двухстадийный способ с улучшенными значениями выхода, тем самым усиливая эффективность и сокращая сроки изготовления, а также обеспечивая

значительное снижение расходов за счет разницы в необходимых исходных материалах.

[13] Кроме того, раскрытые способы являются рентабельными по сравнению с традиционными способами. Например, соединение E требует длительные сроки выполнения синтеза больших количеств в рамках многостадийного способа. Напротив, раскрытые способы обеспечивают получение соединения E из коммерчески доступного исходного материала гораздо более эффективным способом, требующим только три стадии, две из которых выполняют в исключительно водных условиях, и, следовательно, рентабельным способом.

[14] В различных вариантах осуществления раскрытые способы для соединения E обеспечивают преимущества по сравнению с традиционными способами, в которых используют многочисленные стадии, при этом многие характеризуются плохими значениями выхода, требуя применения дорогостоящих катализаторов и хиральных лигандов и применения высоких значений давления. Напротив, раскрытые способы включают биокаталитическое восстановление, позволяющее избежать необходимости в высоком давлении, и оно может быть выполнено в воде и при более низких температурах (например, 20-50°C). Кроме того, биокаталитический способ требует минимальных единичных операций - без экстракций или перегонок, только регулирование pH и фильтрацию продуктов, что приводит к ускорению времени периодического цикла.

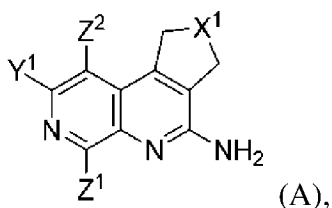
[15] Термин "галогенид" или "галоген" относится к F, Cl, Br или I.

[16] Термин "алкил", применяемый в данном документе, означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью. Термин "циклоалкил" относится к неароматическому углероду, содержащему только кольцевую систему, которая является насыщенной, содержащую от трех до шести атомов углерода в кольце. Примеры C₁-C₆алкильных групп включают без ограничения метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, н-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, втор-изопентил, активный пентил, изогексил, н-гексил, втор-гексил, неогексил и трет-гексил. Предполагаемые циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[17] Термин "галогеналкил" относится к алкилу, замещенному одним или несколькими (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомами галогена. Данный термин включает перфторированную алкильную группу, такую как -CF₃ и -CF₂CF₃.

Соединение A

[18] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения A или его соли,



где X¹ независимо представляет собой NH, NR¹, O, S или SO₂; Y¹ представляет

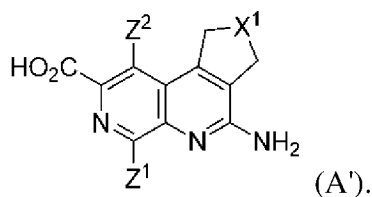
собой $-\text{CN}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CON}(\text{R}^1)_2$ или $-\text{CO}_2\text{R}^1$; каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой H , F или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; и каждый R^1 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

[19] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления X^1 представляет собой O .

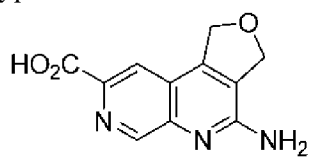
[20] В различных вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления Y^1 представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{Cl}$ или $-\text{CO}_2\text{H}$. Например, в некоторых вариантах осуществления Y^1 представляет собой $-\text{CN}$, и в некоторых вариантах осуществления Y^1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. Более того, в некоторых вариантах осуществления Y^1 представляет собой $-\text{Cl}$.

[21] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой H .

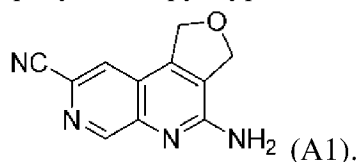
[22] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления соединение A характеризуется структурой A' :



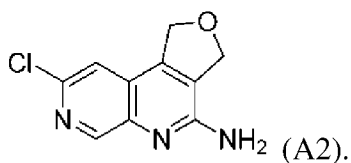
[23] В некоторых вариантах осуществления соединение A' получают путем превращения Y^1 , который представляет собой CHO , CN , CONHR^1 или $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, в CO_2H . В некоторых вариантах осуществления соединение A' характеризуется следующей структурой:



[24] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления соединение A характеризуется структурой A1 :

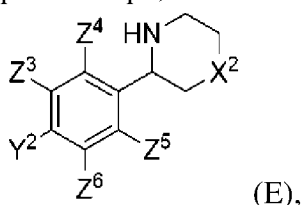


[25] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления соединение A характеризуется структурой A2 :



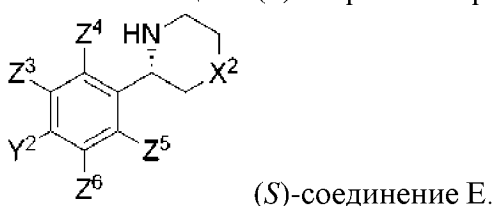
Соединение E

[26] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения E, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера,

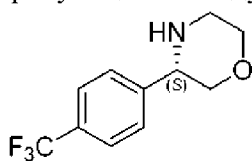


где X^2 представляет собой NR^1 , O или S, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил; Y^2 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил; и каждый из Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или хлор.

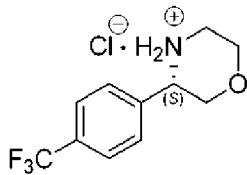
[27] Как описано в данном документе в некоторых вариантах осуществления соединение E обогащено (*S*)-стереоизомером:



Применяемый в данном документе "обогащенный (*S*)-стереоизомером" относится к продукту (*S*)-стереоизомера, характеризующемуся более высокой стереохимической чистотой (при измерении по процентному энантиомерному избытку), чем исходный материал. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток продукта (*S*)-соединения E может составлять 50% или больше (например, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или больше). В некоторых вариантах осуществления обеспечивают превращение соединения F в (*S*)-соединение E, характеризующееся более 99% ee. В некоторых вариантах осуществления соединение E представляет собой (*S*)-соединение E, характеризующееся следующей структурой:

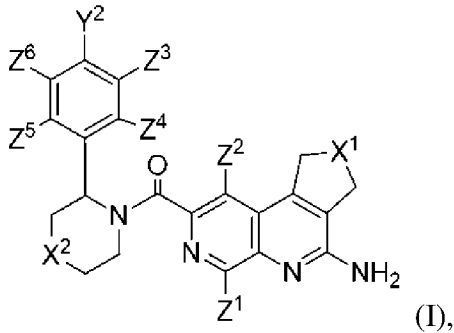


[28] В некоторых вариантах осуществления (*S*)-соединение E представляет собой соль, характеризующуюся следующей структурой:



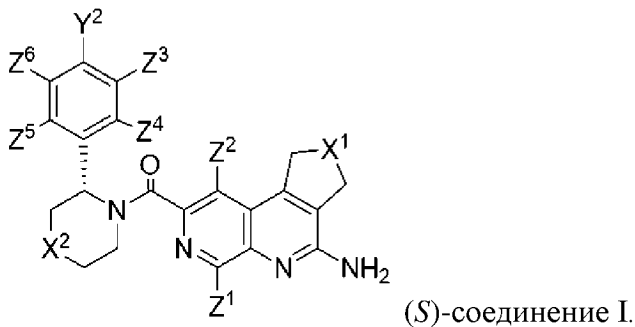
Соединение I.

[29] В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы получения соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера:

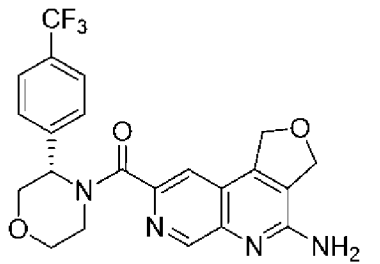


где X¹ представляет собой NH, NR¹, O, S или SO₂; X² представляет собой NR¹, O или S; R¹ представляет собой C₁-C₆алкил; Y² представляет собой H, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил; каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой H, F или C₁-C₆алкил; и каждый из Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или хлорид.

[30] В некоторых вариантах осуществления соединение (I) представляет собой (S)-стереоизомер соединения I или его соль:

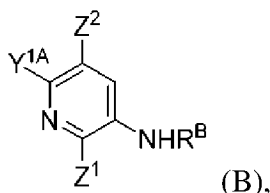


[31] В некоторых вариантах осуществления соединение I или его соль характеризуются следующей структурой:



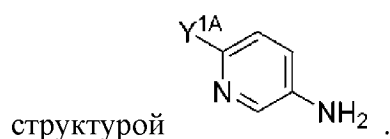
Соединение B

[32] Соединение B характеризуется структурой:

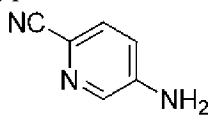


где каждый из Z^1 и Z^2 является таким, как определено для соединения А, R^B представляет собой водород или $-\text{COOR}^4$, и Y^{1A} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CONHR}^1$, $\text{CON}(\text{R}^1)_2$ или CO_2R^1 , и R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления Y^{1A} представляет собой CN . В некоторых вариантах осуществления Y^{1A} представляет собой Cl . В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc).

[33] В некоторых вариантах осуществления соединение В характеризуется

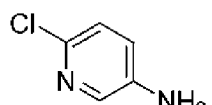


[34] В некоторых вариантах осуществления соединение В характеризуется структурой В1:



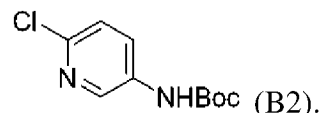
(B1). В некоторых вариантах осуществления соединение В

характеризуется структурой В1':



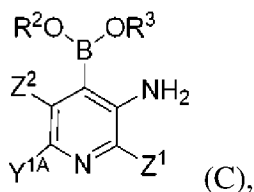
(B1'). В некоторых вариантах

осуществления соединение В характеризуется структурой В2:



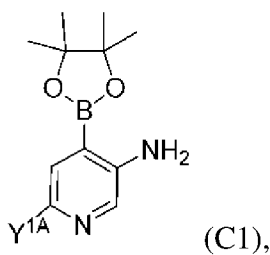
Соединение С и соединение С'

[35] В некоторых вариантах осуществления соединение С характеризуется структурой:

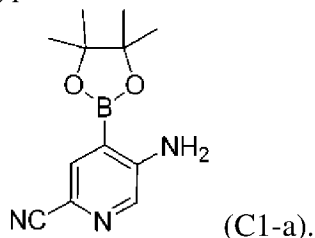


где каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, или они, когда взяты вместе с атомами бора и кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 8-членный циклический боронат; Y^{1A} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CON}(\text{R}^1)_2$ или $-\text{CO}_2\text{R}^1$, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой H , F или C_1 - C_6 алкил.

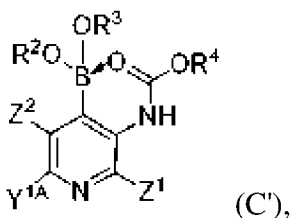
[36] В некоторых вариантах осуществления соединение С характеризуется структурой С1:



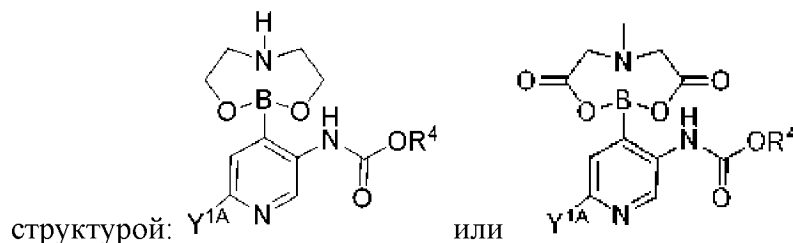
[37] В некоторых вариантах осуществления соединение С характеризуется структурой C1-a:



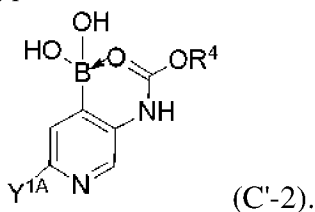
[38] В некоторых вариантах осуществления соединение С' характеризуется структурой:



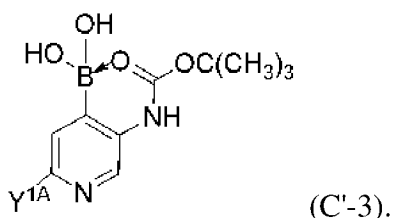
где каждый из R^2 и R^3 является таким, как определено для соединения С, и R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых случаях соединение С' характеризуется



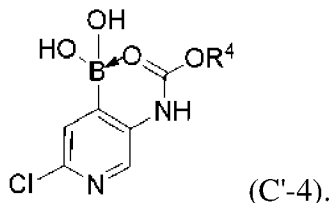
[39] В некоторых вариантах осуществления соединение С' характеризуется структурой C'-2:



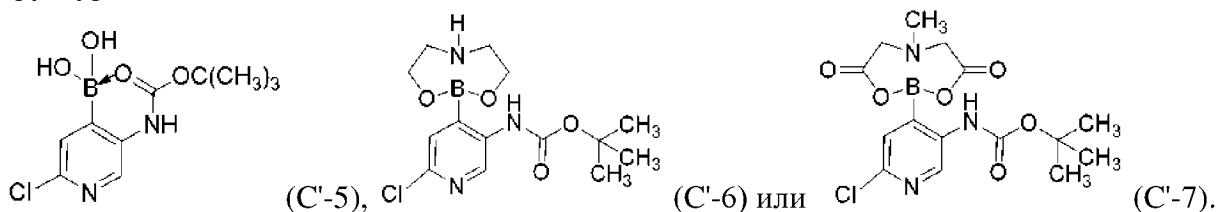
[40] В некоторых вариантах осуществления соединение С' характеризуется структурой C'-3:



[41] В некоторых вариантах осуществления соединение C' характеризуется структурой C'-4:



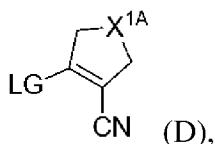
[42] В некоторых вариантах осуществления соединение C' характеризуется структурой C'-5, C'-6 или C'-7:



[43] В некоторых случаях соединение C' характеризуется структурой C'-5. В некоторых случаях соединение C' характеризуется структурой C'-6. В некоторых случаях соединение C' характеризуется структурой C'-7.

Соединение D

[44] В некоторых вариантах осуществления соединение D характеризуется следующей структурой:

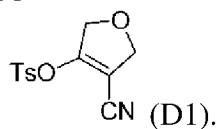


где X^{1A} представляет собой NR⁷, O или S, и R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил, бензил или *n*-метоксибензил, и LG представляет собой уходящую группу. В вариантах осуществления, где X¹ из соединения A отличается от X^{1A} из соединения D, способы могут дополнительно включать превращение X^{1A} в X¹. Например, в вариантах осуществления, где X¹ из соединения A представляет собой NH, способ дополнительно включает превращение X^{1A} в NH.

[45] Уходящая группа может представлять собой любую подходящую уходящую группу. Конкретные предполагаемые уходящие группы включают, например, сложный эфир сульфоновой кислоты, сульфамат или галогенид. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа представляет собой тозил, мезил, нозил или трифлил. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа представляет собой галогенид (например, F, Cl, Br или I). В некоторых случаях уходящая группа, являющаяся

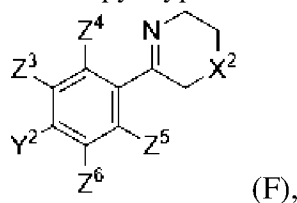
галогенидом, представляет собой Cl, Br или I.

[46] В некоторых вариантах осуществления соединение D характеризуется структурой D1:



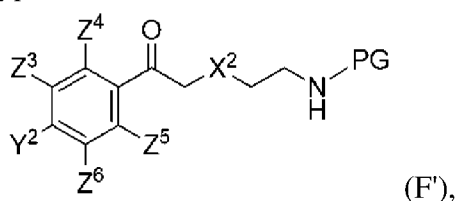
Соединение F

[47] В некоторых вариантах осуществления соединение F характеризуется следующей структурой:



где каждый из X², Y², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ является таковым, как определено для соединения E.

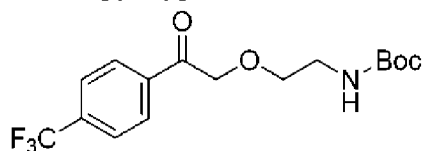
[48] В некоторых вариантах осуществления соединение F характеризуется структурой F':



где PG представляет собой защитную группу.

[49] Защитная группа представляет собой любую подходящую защитную группу для аминного азота. В некоторых вариантах осуществления защитная группа выбрана из группы, состоящей из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензилоксикарбонила (Cbz) и триметилсилила (TMS). В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой Boc. В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой Cbz. В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой TMS.

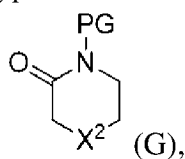
[50] В некоторых вариантах осуществления соединение F' характеризуется следующей структурой:



Соединение G

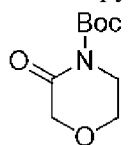
[51] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы включают образование соединения F или соединения F' путем смешивания соединения G или его соли, соединения H и металлоорганического реагента или металлического магния. В

некоторых вариантах осуществления соединение G характеризуется следующей структурой:



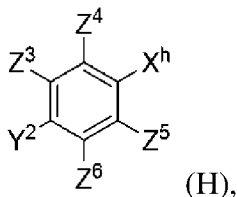
где X^2 является таковым, как определено для соединения E, и PG представляет собой защитную группу, как определено для соединения F'. В некоторых вариантах осуществления защитная группа из соединения G представляет собой Boc.

[52] В некоторых вариантах осуществления соединение G характеризуется следующей структурой:



Соединение H

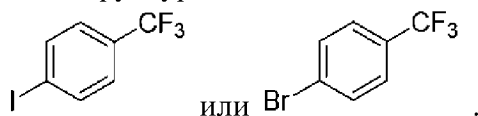
[53] В некоторых вариантах осуществления соединение H характеризуется следующей структурой:



где Y^2 и каждый из Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 являются таковыми, как определено для соединения E, и X^h представляет собой Cl, Br или I.

[54] В некоторых вариантах осуществления X^h представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X^h представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления Y^2 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления каждый из Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 представляет собой H.

[55] В некоторых вариантах осуществления соединение H характеризуется следующей структурой:



Способы получения соединений A и B

[56] Раскрытые способы получения соединения A или его соли включают (a) смешивание соединения B с первым катализатором на основе переходного металла и борсодержащим соединением с образованием соединения C и (b) смешивание соединения C с соединением D и вторым катализатором на основе переходного металла с образованием соединения A или его соли. В некоторых вариантах осуществления соединение C представляет собой соединение C1 или C1-а.

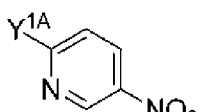
[57] Соединение В смешивают с подходящим количеством первого катализатора на основе переходного металла и борсодержащего соединения с образованием соединения С. В некоторых вариантах осуществления соединение В смешивают с менее чем одним эквивалентом (экв.) борсодержащего соединения (например, 0,5 экв. борсодержащего соединения) с образованием соединения С.

[58] Соединение С смешивают с подходящим количеством соединения D и второго катализатора на основе переходного металла с образованием соединения А или его соли. В некоторых вариантах осуществления соединение С смешивают с по меньшей мере одним эквивалентом соединения D (например, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5 экв. или больше соединения D). В некоторых вариантах осуществления обеспечивают превращение X^{1A} в X^1 .

[59] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает выделение соединения С (например, посредством кристаллизации или хроматографии). В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения А или его соли осуществляют в сосуде без выделения соединения С (например, "однореакторный" способ). В таких случаях соединение С переносят непосредственно на стадию (b) без выделения.

[60] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают получение соединения В (например, соединения В1) или его соли с применением биокатализа (например, биокаталитического восстановления). Аспекты раскрытых способов описаны в работе Bornadel et al. "Process Development and Protein Engineering Enhanced Nitroreductase-Catalyzed Reduction of 2-Methyl-5-nitropyridine." *Org. Process Res. Dev.* 25, 3, (2021): 648-653, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки.

[61] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы включают получение соединения В1 или соединения В1' из 2-циано-5-нитропиридина или 2-хлор-5-



нитропиридина, NO_2 , или его соли.

[62] В качестве примера, некоторые варианты осуществления раскрытых способов включают смешивание 2-циано-5-нитропиридина или 2-хлор-5-нитропиридина или его соли с нитроредуктазой в растворителе с образованием соединения В1 или соединения В1' или его соли.

[63] Нитроредуктаза может представлять собой любую подходящую нитроредуктазу, способную к преобразованию 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или его соли в соединение В1 или его соль. Подходящие нитроредуктазы коммерчески доступны (например, Johnson Matthey (Лондон, Великобритания)). Подходящие неограничивающие примеры нитроредуктаз включают NR-17, NR-X4-mut2, NR-X4-mut10, NR-X18, NR-X27, NR-X30, NR-X32, NR-X36, NR-X39, NR-X41, NR-X53,

NR-X54 и их комбинацию, коммерчески доступные от Johnson Matthey. В некоторых вариантах осуществления нитроредуктаза представляет собой NR-17 или NR-X36.

[64] В раскрытых способах используют подходящее количество нитроредуктазы для обеспечения получения соединения В1 или соединения В1' или его соли. Если присутствует слишком малое количество NR-17 или NR-X36, то ферментативная реакция может не протекать с подходящей скоростью. Напротив, если присутствует слишком большое количество NR-17 или NR-X36, то реакция не будет рентабельной и может приводить к появлению нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления NR-17 присутствует в количестве, составляющем 0,1-10 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин (например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, или 10 вес. % NR-17 в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). Таким образом, NR-17 или NR-X36 может присутствовать в количестве, ограниченном любым из вышеуказанных значений или включающем их, например, 0,1-10, 0,2-9,9, 0,3-9,8, 0,4-9,7, 0,5-9,6, 0,6-9,5, 0,7-9,4, 0,8-9,3, 0,9-9,2 или 1-9,1 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин (например, 1-10, 1-9, 2-9, 2-8, 3-8, 3-7, 4-7, 4-6, 5-6 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). В некоторых вариантах осуществления NR-17 или NR-36 присутствует в количестве, составляющем 5-7 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

[65] В некоторых вариантах осуществления биокаталитическое восстановление 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или его соли в раскрытых способах дополнительно включает смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или его соли и нитроредуктазы в присутствии одного или нескольких из глюкозодегидрогеназы (GDH), третьего катализатора на основе переходного металла, кофактора, восстановителя или буфера. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы включают смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или его соли и нитроредуктазы в присутствии глюкозодегидрогеназы (GDH), третьего катализатора на основе переходного металла, кофактора, восстановителя и буфера. В вариантах осуществления, предусматривающих кофактор, восстановитель и GDH, обеспечивается регенерация кофактора (например, NADPH) посредством каталитического окисления восстановителя (например, глюкозы) с помощью GDH.

Третий катализатор на основе переходного металла

[66] Как описано в данном документе, некоторые варианты осуществления раскрытого способа включают смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или его соли и нитроредуктазы в присутствии третьего катализатора на основе переходного металла. В некоторых вариантах осуществления третий катализатор на основе переходного металла содержит ванадий, железо, медь или их комбинацию. В

некоторых вариантах осуществления третий катализатор на основе переходного металла содержит ванадий. Подходящая форма ванадия представляет собой метаванадат аммония (NH_4VO_3) или оксид ванадия (V) (например, оксид ванадия (IV) и/или оксид ванадия (V)). В некоторых вариантах осуществления третий катализатор на основе переходного металла представляет собой метаванадат аммония (NH_4VO_3) или пентоксид ванадия (V_2O_5).

[67] В раскрытых способах используют подходящее количество третьего катализатора на основе переходного металла. Если присутствует слишком малое количество третьего катализатора на основе переходного металла, то ферментативная реакция может не протекать с подходящей скоростью или это может приводить к образованию нежелательных побочных продуктов. Напротив, если присутствует слишком большое количество третьего катализатора на основе переходного металла, то реакция не будет рентабельной и может приводить к появлению нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления третий катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 0,01-2 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин (например, 0,01, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). В некоторых вариантах осуществления третий катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 0,05-0,2 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин (например, 0,05, 0,08, 0,1, 0,15 или 0,2 экв. третьего катализатора на основе переходного металла в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин). Таким образом, третий катализатор на основе переходного металла может присутствовать в количестве, ограниченном любым из вышеуказанных значений или включающем их (например, 0,01-2, 0,1-1,9, 0,2-1,8, 0,3-1,7, 0,4-1,6, 0,5-1,5, 0,6-1,4, 0,7-1,3, 0,8-1,2 или 0,9-1,1 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 0,05-0,2, 0,08-0,15 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). В некоторых вариантах осуществления третий катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 0,1 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин. В некоторых вариантах осуществления третий катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 2 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

Глюкозодегидрогеназа (GDH)

[68] Как описано в данном документе, некоторые варианты осуществления раскрытого способа включают смешивание 2-циано-5-нитропиридина или 2-хлор-5-нитропиридина и нитроредуктазы в присутствии глюкозодегидрогеназы (GDH). GDH представлена в некоторых вариантах осуществления раскрытого способа для облегчения регенерации кофактора.

[69] Подходящие глюкозодегидрогеназы коммерчески доступны (например, Johnson Matthey (Лондон, Великобритания) и Codexis (Рэдвуд-сити, Калифорния)). Подходящие неограничивающие примеры глюкозодегидрогеназы включают GDH-5, GDH-8, GDH-101, GDH-105, CDX-901 и их комбинацию. В некоторых вариантах

осуществления глюкозодегидрогеназа представляет собой GDH-101. В качестве примера, GDH-101 коммерчески доступна от Johnson Matthey, и GDH-105 и CDX-901 коммерчески доступны от Codexis.

[70] В раскрытых способах используют подходящее количество глюкозодегидрогеназы. Если присутствует слишком малое количество глюкозодегидрогеназы, то ферментативная реакция может не протекать с подходящей скоростью. Напротив, если присутствует слишком большое количество глюкозодегидрогеназы, то реакция не будет рентабельной и может приводить к появлению нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления глюкозодегидрогеназа присутствует в количестве, составляющем 0,1-25 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин (например, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). Таким образом, глюкозодегидрогеназа может присутствовать в количестве, ограниченном любым из вышеуказанных значений или включающем их (например, 0,1-25, 0,5-25, 1-24, 2-23, 3-22, 4-21, 5-20, 6-19, 7-18, 8-17, 9-16, 10-15, 11-14 или 12-13 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). В некоторых вариантах осуществления глюкозодегидрогеназа присутствует в количестве, составляющем 1 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин.

Кофактор

[71] Как описано в данном документе, некоторые варианты осуществления раскрытого способа включают смешивание 2-циано-5-нитропиридина или 2-хлор-5-нитропиридина и нитроредуктазы в присутствии кофактора. Понятно, что кофактор облегчает реакцию биокаталитического восстановления, катализируемую нитроредуктазой. Подходящие неограничивающие примеры кофакторов включают никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺), дигидроникотинамидадениндинуклеотид (NADH), никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP⁺), дигидроникотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH), соль NADPH и их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кофактор представляет собой NADP⁺.

[72] В раскрытых способах используют подходящее количество кофактора. Если присутствует слишком малое количество кофактора, то ферментативная реакция может не протекать с подходящей скоростью. Напротив, если присутствует слишком большое количество кофактора, то реакция не будет рентабельной и может приводить к появлению нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления кофактор присутствует в количестве, составляющем 0,5-20 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин (например, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). Таким образом, кофактор может присутствовать в количестве, ограниченном любым из вышеуказанных значений или включающем их (например, 0,5-20, 0,6-19, 0,7-18, 0,8-17, 0,9-16, 1-15, 2-14, 3-13, 4-12, 5-11, 6-10 или 7-9 вес. % кофактора

в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). В некоторых вариантах осуществления кофактор присутствует в количестве, составляющем 0,7 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин.

Восстановитель

[73] Как описано в данном документе, некоторые варианты осуществления раскрытого способа включают смешивание 2-циано-5-нитропиридина или 2-хлор-5-нитропиридина и нитроредуктазы в присутствии восстановителя. Восстановитель облегчает регенерацию кофактора. В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой глюкозу.

[74] В раскрытых способах используют подходящее количество восстановителя. Если присутствует слишком малое количество восстановителя, то ферментативная реакция может не протекать с подходящей скоростью. Напротив, если присутствует слишком большое количество восстановителя, то реакция не будет рентабельной и может приводить к появлению нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления восстановитель присутствует в количестве, составляющем 3-5 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин (например, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5,0 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин). Таким образом, восстановитель может присутствовать в количестве, ограниченном любым из вышеуказанных значений или включающем их (например, 3,0-5,0, 3,5-4,5 или 3,0-4,0 экв. восстановителя в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин). В некоторых вариантах осуществления восстановитель присутствует в количестве, составляющем 3,1 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

Буферы для получения соединения В

[75] В некоторых вариантах осуществления раскрытый способ осуществляют в присутствии подходящего буфера. Подходящие буферы включают буферы, способные поддерживать значение pH, составляющее 7-8 (например, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9 или 8,0). В некоторых вариантах осуществления буфер обеспечивает поддержание значения pH, составляющего 7,2-7,5. В некоторых вариантах осуществления буфер содержит трициновый буфер, калий-фосфатный буфер, 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту (HEPES), *трис*(гидроксиэтил)аминометан (Трис) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления буфер представляет собой калий-фосфатный буфер.

[76] Буфер присутствует в любом подходящем количестве. Если количество буфера является слишком малым, то значение pH реакции не будет поддерживаться надлежащим образом (например, значение pH 7-8). Напротив, если количество буфера является слишком высоким, то реакция не будет рентабельной и может приводить к появлению нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления буфер присутствует в количестве, составляющем 80-95% (вес/об.) (например, 80-90%, 80-85%,

85-95%, 85-90% или 90-95% (вес/об.)). В некоторых вариантах осуществления буфер присутствует в количестве, составляющем 92% (вес/об.). В некоторых вариантах осуществления буфер присутствует в количестве, составляющем 100-250 мМ (например, 100, 125, 150, 175, 200, 225 или 250 мМ).

Растворители для получения соединения В

[77] Способы, раскрытые в данном документе для получения соединения В, осуществляют в подходящем растворителе. Подходящие неограничивающие примеры органических соразтворителей включают этанол, изопропиловый спирт, трет-бутиловый спирт, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), толуол, изоамилацетат, трет-бутилацетат, циклопентилметилловый эфир, диметилацетамид, ацетон, диметилкарбонат, ацетонитрил и их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления смешивание 2-циано-5-нитропиридина или его соли с нитроредуктазой осуществляют в растворителе, содержащем воду, диметилсульфоксид (DMSO), толуол, МТБЕ, изопропиловый спирт, изопропилацетат или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления смешивание 2-циано-5-нитропиридина или его соли с нитроредуктазой осуществляют в растворителе, содержащем воду, диметилсульфоксид (DMSO) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит DMSO. Без ограничения какой-либо конкретной теорией DMSO служит в качестве органического соразтворителя. Как правило, DMSO может присутствовать в количестве, составляющем 0,5-20 объемов (например, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 объемов в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин). В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит 0,5 объема DMSO в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин.

Температура

[78] Способы, раскрытые в данном документе для получения соединения В, осуществляют при подходящей температуре, как правило, при температуре, составляющей 20-50°C. В некоторых вариантах осуществления 2-циано-5-нитропиридин или его соль смешивают с нитроредуктазой при температуре, составляющей 32-38°C (например, 35-38°C).

Периодический режим с подпиткой

[79] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы для получения соединения В осуществляют в периодическом режиме с подпиткой. В иллюстративных вариантах осуществления, осуществляемых в периодическом режиме с подпиткой, 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин может быть добавлен к реакционной смеси, содержащей другие компоненты, посредством непрерывного добавления (например, с помощью шприцевого насоса при постоянной скорости потока). Осуществление раскрытых способов в периодическом режиме с подпиткой обеспечивает преимущества, такие как, например, понижение требуемых количеств нитроредуктазы, третьего катализатора на основе переходного металла, кофактора и растворителя, необходимых для осуществления реакции. Например, в некоторых вариантах

осуществления требуемое количество общего фермента (NR и GDH) снижено на приблизительно 70%; требуемое количество третьего катализатора на основе переходного металла (например, NH_4VO_3) снижено на приблизительно 88%; требуемое количество кофактора (например, NADPH) снижено на приблизительно 95%; и/или требуемое количество растворителя снижено на приблизительно 97%.

[80] Способы получения соединения A или его соли могут быть осуществлены в либо периодическом режиме, либо непрерывном режиме.

[81] Раскрытые способы обеспечивают получение соединения A или его соли с подходящим выходом. В некоторых вариантах осуществления соединение A или его соль получают с общим выходом, составляющим 40% или больше в пересчете на соединение B (например, с выходом, составляющим 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% или больше в пересчете на соединение B). В некоторых вариантах осуществления, где соединение C выделяют до реакции с соединением D (например, "двухреакторный" способ), соединение A или его соль получают с общим выходом, составляющим по меньшей мере 40% или больше, например, 40-60%, 45-60%, 50-60%, 50-55% или 55-60%, в пересчете на соединение B. В некоторых вариантах осуществления, где соединение C не выделяют до реакции с соединением D (например, "однореакторный" способ), соединение A получают с общим выходом, составляющим 50% или больше, например, 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления соединение A получают в однореакторном способе с общим выходом, составляющим 60-95%, 60-80% или 60-70%.

[82] В некоторых вариантах осуществления обеспечивают превращение соединения A1 или его соли в соединение A' или его соль. В таких вариантах осуществления обеспечивают превращение соединения A1 в соединение A' с применением любых подходящих условий реакции для превращения функциональной группы -CN соединения A1 в функциональную группу -CO₂H соединения A'. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения A1 в соединение A' осуществляют с применением основных условий для гидролиза функциональной группы -CN. В некоторых вариантах осуществления обеспечивают превращение соединения A1 или его соли в соединение A' или его соль с химическим выходом, составляющим 90% или больше (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше). В некоторых вариантах осуществления обеспечивают превращение соединения A1 в соединение A' с применением основных условий гидролиза.

Растворитель и температура для образования соединения C или соединения C'

[83] Смешивание соединения B с первым катализатором на основе переходного металла и борсодержащим соединением осуществляют в подходящем растворителе. В некоторых случаях растворитель представляет собой апротонный растворитель. Иллюстративные апротонные растворители включают, например, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметилловый эфир (CPME) и толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран (THF).

[84] Смешивание соединения В с первым катализатором на основе переходного металла и борсодержащим соединением осуществляют при подходящей температуре. В некоторых случаях реакцию осуществляют при температуре, составляющей приблизительно 50-100°C (например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 75, 80, 85, 90, 95 или 100°C). В некоторых вариантах осуществления температура составляет 55-95°C, 60-90°C, 65-85°C, 70-80°C или 75°C. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение В смешивают с первым катализатором на основе переходного металла и борсодержащим соединением при примерно 65°C. В некоторых вариантах осуществления соединение В, первый катализатор на основе переходного металла и борсодержащее соединение добавляют вместе в реакционный сосуд при более низкой температуре (например, 25-35°C) до смешивания при более высокой температуре (например, 60-65°C). В некоторых вариантах осуществления обеспечивают охлаждение реакционной смеси до более низкой температуры (например, 40-45°C) перед гашением реакционной смеси.

Борсодержащее соединение

[85] Борсодержащее соединение представляет собой любое подходящее соединение бора, совместимое с желаемой реакцией борилирования при желаемых условиях реакции. В некоторых вариантах осуществления борсодержащее соединение представляет собой 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) или 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Первый катализатор на основе переходного металла

[86] Первый катализатор на основе переходного металла представляет собой любые подходящие катализаторы на основе переходного металла, способные оказывать влияние на желаемые преобразования, представляющие собой борилирование. Таким образом, первый катализатор на основе переходного металла представляет собой любой подходящий катализатор на основе переходного металла, способный катализировать превращение соединения В в соединение С или С'. Предполагаемый первый катализатор на основе переходного металла содержит иридий. В некоторых вариантах осуществления первый катализатор на основе переходного металла представляет собой $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ или $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$. Понятно, что такие катализаторы на основе иридия применяют в сочетании с органическими лигандами для стимулирования желаемой реакционной способности. Подходящие лиганды включают, например, 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (dibu), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин и 1,10-фенантролин.

[87] Первый катализатор на основе переходного металла применяют в подходящем количестве. Если применяют слишком малое количество катализатора, то желаемая скорость реакции может быть не достигнута. Наоборот, если применяют слишком большое количество катализатора, то могут быть получены нежелательные побочные продукты и/или себестоимость реакции окажется чрезмерно высокой. В некоторых вариантах осуществления первый катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем от 0,3 до 5 мол. % в пересчете на соединение В (например, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75,

4, 4,25, 4,5, 4,75, или 5 мол. % в пересчете на соединение В). В некоторых вариантах осуществления первый катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 1,5 мол. % (в виде димерного комплекса) в пересчете на соединение В. Понятно, что металлический катализатор без лиганда может существовать в виде димера таким образом, что после добавления лиганда первый катализатор на основе переходного металла и лиганда присутствует в количестве, составляющем 3 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления количество первого катализатора на основе переходного металла составляет 1,5 мол. % $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$ -3%дйбуу. В некоторых вариантах осуществления первый катализатор на основе переходного металла получают путем смешивания раствора борсодержащего соединения (например, бис(пинаколато)диборана) (0,5 экв. димера; 1 экв. борана), лиганда (0,03 экв.) и иридий-содержащего соединения (0,015 экв.). В некоторых вариантах осуществления применяют избыток борсодержащего соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления добавляют 1,5 экв. пинаколборана с образованием производного N-бороната с последующим добавлением первого катализатора на основе переходного металла и бис(пинаколато)диборана. В некоторых вариантах осуществления 2 экв. или больше пинаколборана добавляют с последующим добавлением первого катализатора на основе переходного металла. Как правило, в вариантах осуществления, где добавляют 2 экв. или больше пинаколборана, не необходимо добавлять бис(пинаколато)дибор к реакционной смеси. В некоторых вариантах осуществления соединение В добавляют в виде раствора первого катализатора на основе переходного металла и лиганда и борсодержащего соединения.

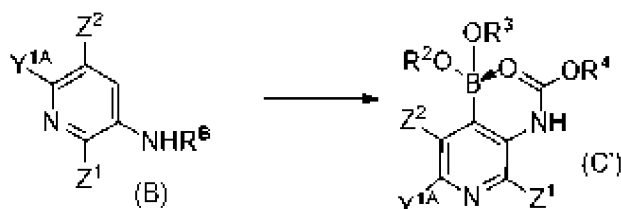
Второй катализатор на основе переходного металла

[88] Как описано в данном документе, раскрытые способы получения соединения А также включают смешивание соединения С или С' с соединением D и вторым катализатором на основе переходного металла. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения С или С' с соединением D и вторым катализатором на основе переходного металла осуществляют в растворителе, содержащем смесь органического растворителя (например, THF) и воды. Как и в случае с первым катализатором на основе переходного металла, второй катализатор на основе переходного металла представляет собой любой подходящий катализатор, способный оказывать влияние на реакцию сочетания соединения С или С' с соединением D при желаемых условиях. Предполагаемые вторые катализаторы на основе переходного металла предусматривают палладиевый катализатор или никелевый катализатор. В некоторых вариантах осуществления второй катализатор на основе переходного металла представляет собой дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладий(II). В некоторых вариантах осуществления второй катализатор на основе переходного металла представляет собой хлорид 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан-палладия(II), бис(1,5-циклооктадиен)никель(0) с тетрафторборатом три-н-бутилфосфония или комплекс [(N,N,N',N'-тетраметилэтан-1,2-диамин)никель(*орто*-толил)хлорид]. В некоторых

вариантах осуществления второй катализатор на основе переходного металла представляет собой хлор(2-метилфенил)(N,N,N',N'-тетраметил-1,2-этилендиамин)никель(II) с три-н-бутилфосфином. В некоторых вариантах осуществления добавляют восстанавливающую добавку, такую как хлорид н-гексилмагния, хлорид метилмагния, марганец или цинк.

[89] Подобно первому катализатору на основе переходного металла второй катализатор на основе переходного металла применяют в подходящем количестве. В некоторых вариантах осуществления второй катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 1-10 или 1-5 мол. %, в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления второй катализатор на основе переходного металла получают путем смешивания фосфинового лиганда и Pd-катализатора в органическом растворителе.

[90] Альтернативная схема синтеза для соединения С'



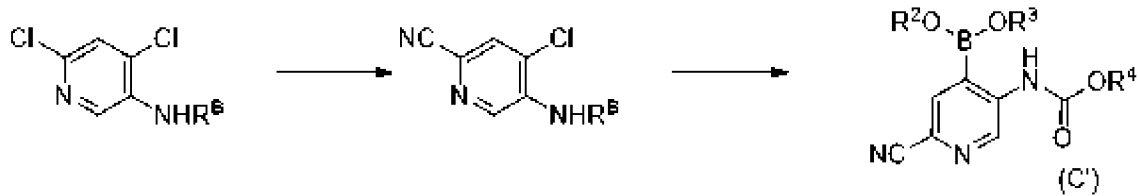
[91] Соединение С' может быть получено, как в общем представлено на вышеуказанной схеме.

[92] Смешивание соединения В сначала с металамидным основанием (например, где металл представляет собой хлорид метилмагния, хлорид этилмагния, хлорид изопропилмагния, хлорид н-гексилмагния, бромид метилмагния, бромид этилмагния, бромид изопропилмагния, бромид н-гексилмагния, н-бутиллитий или трет-бутиллитий; и амид представляет собой 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, диизопропиламин), затем с борсодержащим соединением (триметилборатом, триэтилборатом, триизопропилборатом, 2-метокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом или 2-этокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом), а затем необязательно обработка водой или диолами (диэтанолмином) или дикислотами (метилиминодиуксусной кислотой) с образованием соединения С'. Соединение С' может быть выделено или применено непосредственно на следующей стадии. Получение соединения С' в данном способе обеспечивает ряд преимуществ, включая себестоимость и надежность применения металамидных оснований для облегчения данного преобразования (вместо катализаторов на основе благородного металла). Помимо этого, выделение кристаллического сложного боронатного эфира может обеспечить лучшие показатели чистоты и выхода.

[93] В некоторых вариантах осуществления получение соединения С' включает применение хлорида метилмагния (в количествах от 2,0 до 5,0 или более конкретно 3,6 молярного эквивалента), и/или 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (в количествах от 1,0 до 4,0 или более конкретно 3,6 молярного эквивалента), и/или триэтилбората (в количествах от 2,0 до 5,0 или более конкретно 3,8 молярного эквивалента). В некоторых случаях реакцию

соединения В с образованием соединения С' проводят в растворителе, таком как эфирсодержащие растворители (тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, трет-бутилметилловый эфир, изопропиловый эфир). В некоторых случаях применяют 7,5 л/кг тетрагидрофурана и 12,5 л/кг 1,2-диметоксиэтана. В некоторых случаях предполагают обработку с помощью диола, такого как диэтаноламин, с образованием соединения С'-6.

[94] В некоторых случаях соединение С' получают, как показано на схеме ниже:



[95] Как показано на схеме выше, соединение С' может быть получено путем смешивания соединения дихлорпиридила с металлическим катализатором с образованием соединения цианохлоридпиридила. Например, 1,5% молярного эквивалента (трис)добензилиденацетонпалладия(0), и 3,0% молярного эквивалента 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена, и 0,65 молярного эквивалента цианида цинка (II) или ферроцианида калия могут быть смешаны с соединением дихлорпиридила в присутствии 20 молярных эквивалентов металлического цинка в растворителях, таких как N,N-диметилацетамид (например, 9 л/кг) и тетрагидрофуран (например, 1 л/кг), при 70°C с получением соединения цианохлоридпиридила, показанного выше. Затем соединение цианохлоридпиридила может быть смешано с ацетатом палладия(II) (например, 2,5% молярного эквивалента) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенилом (также известным как SPhos, например, 5,0 молярного эквивалента) в присутствии источника бора, такого как бис(пинаколато)дибор (например, 1,2 молярного эквивалента), и в присутствии основания (например, 2 молярных эквивалента ацетата калия) в эфирном растворителе (например, 2-метилтетрагидрофуране) при, например, 70°C, с образованием соединения С'.

Растворитель и температура для образования соединения А

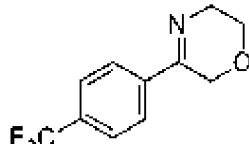
[96] Смешивание соединения С или С' с соединением D осуществляют в подходящем растворителе. Понятно, что когда способ представляет собой "однореакторный" способ, то растворитель может содержать растворитель со стадии (а). В некоторых вариантах осуществления растворитель может отличаться от растворителя на стадии (а). В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения С или С' с соединением D осуществляют в растворителе, содержащем THF и воду.

Способы получения соединения E

[97] Раскрытые способы получения соединения E, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера включают смешивание соединения F или его соли с иминредуктазой (IRED) с образованием соединения E, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления соединение E

представляет собой (*S*)-стереоизомер соединения E или обогащено им. В качестве примера, в различных вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления (*S*)-соединение E, получаемое согласно раскрытым способам, характеризуется энантиомерным избытком, составляющим 95% или больше (например, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 или 99,9% или больше).

[98] В различных вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления соединения E, его стереоизомер, его соль или соль его стереоизомера получают с общим выходом, составляющим 75% или больше в пересчете на соединение F. В некоторых вариантах осуществления соединения E, его стереоизомер, его соль или соль его стереоизомера получают с выходом, составляющим 80-90% в пересчете на соединение F и со стереохимической чистотой, составляющей более 99% ее. В некоторых вариантах осуществления соединения E, его стереоизомер, его соль или соль его стереоизомера получают с выходом, составляющим 90% или больше, с высокой стереохимической



чистотой из соединения F₃C (например, выход 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или больше; +99% ее по результатам хиральной HPLC). В некоторых вариантах осуществления (*S*)-соединение E получают с выходом 91% и +99% ее по результатам хиральной HPLC.

[99] Фермент IRED может представлять собой любую подходящую IRED. IRED коммерчески доступны (например, Prozomix Limited (Нортумберленд, Великобритания)). В некоторых вариантах осуществления применяемая IRED представляет собой IRED-155, иногда в качестве альтернативы называемую IRED-0712-C.

[100] IRED присутствует в подходящем количестве. Например, в некоторых вариантах осуществления IRED присутствует в количестве 5-10 вес. % в пересчете на соединение F. В некоторых вариантах осуществления IRED присутствует в количестве, составляющем 10 вес. % в пересчете на соединение F. В некоторых вариантах осуществления IRED присутствует в количестве, составляющем 5 вес. % в пересчете на соединение F.

[101] В некоторых вариантах осуществления ферментативное восстановление осуществляют в забуференном водном растворе. Желательно ферментативное восстановление осуществляют при значении pH, составляющем 6-9 (например, значении pH, составляющем 6-8 или 7-8). Подходящие буферы включают, например, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропанediол (Трис) и фосфатные буферы. В некоторых вариантах осуществления буфер представляет собой калий-фосфатный буфер (pH 7,4), присутствующий в количестве, составляющем 30 объемов. В некоторых вариантах

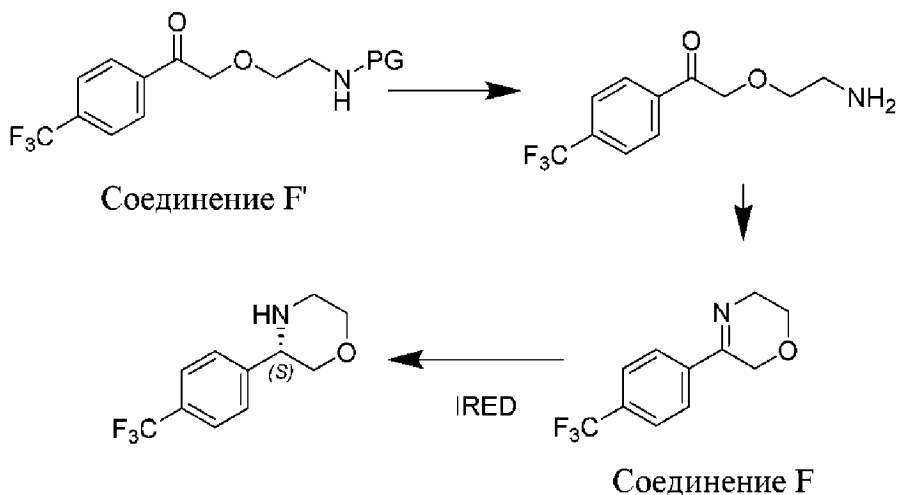
осуществления буфер представляет собой калий-фосфатный буфер (pH 7,4), присутствующий в количестве, составляющем 15 объемов.

[102] Ферментативная реакционная смесь содержит любые подходящие восстановитель, окислитель и/или кофакторы, способные к поддержанию ферментативной активности при желаемой скорости. В качестве примера, в некоторых вариантах осуществления смешивание соединения F или его соли с IRED осуществляют с применением никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP⁺) (3 вес. %), глюкозодегидрогеназы (GDH) (1,5-3 вес. %) и глюкозы (восстановителя). В некоторых вариантах осуществления применяют небольшой избыток NADP⁺ (1,01 ммоль) в пересчете на субстрат. Подобным образом может быть применен избыток восстановителя (например, 1,1 экв., 1,2 экв., 1,3 экв., 1,4 экв. или 1,5 экв. восстановителя). В некоторых вариантах осуществления ферментативная реакционная смесь содержит 1,4 экв. D-(+)-глюкозы.

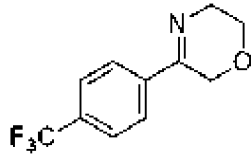
[103] Смешивание соединения F или его соли с IRED осуществляют при подходящей температуре. В различных случаях реакцию смешивания осуществляют при температуре, составляющей менее 50°C (например, 45°C). Например, в некоторых вариантах осуществления смешивание соединения F или его соли с иминредуктазой осуществляют при 20-45°C, 20-40°C, 20-35°C или 30-35°C.

[104] Как описано в данном документе, в различных вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления раскрытые способы дополнительно включают смешивание соединения G или его соли с соединением H и металлоорганическим реагентом или металлическим магнием с образованием соединения F'. В таких вариантах осуществления обеспечивают превращение соединения F', содержащего защитную группу для амина, в соединение F путем удаления защитной группы (например, удаления защитной группы) у аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления защитная группа в соединении F' представляет собой Boc, и она может быть удалена, например, с применением водного раствора кислоты (например, HCl). Иллюстративный вариант осуществления, изображающий превращение соединения F' в соединение F и затем в соединение E, изображен на схеме 4.

Схема 4.



[105] В некоторых вариантах осуществления соединение F, например,



, выделяют до превращения в соединение E.

[106] Способ получения соединения F может быть выполнен в либо периодическом режиме, либо непрерывном режиме.

[107] В различных случаях соединение F получают с выходом, составляющим 40% или больше в пересчете на соединение G (например, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 или 85% или больше в пересчете на соединение G). В некоторых вариантах осуществления, где соединение G смешивают со смесью, содержащей соединение H и металлоорганический реагент или металлический магний, в периодическом режиме, выход соединения F составляет 45-65%. В некоторых вариантах осуществления соединение F получают в непрерывном режиме с выходом, составляющим 67-82%, где соединение G смешивают со смесью, содержащей соединение H и металлоорганический реагент или металлический магний, где смесь, содержащую соединение H и металлоорганический реагент, получают в непрерывном режиме.

[108] Металлоорганический реагент для смешивания с соединением H представляет собой любой подходящий металлоорганический реагент. Неограничивающие подходящие металлоорганические реагенты включают реагент Гриньяра. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический реагент представляет собой хлорид изопропилмагния (iPrMgCl). В некоторых случаях применяют избыток металлоорганического реагента. Например, в некоторых вариантах осуществления 1,5 экв. iPrMgCl применяют относительно соединения H. В некоторых вариантах осуществления соединение G представляет собой лимитирующий реагент, то есть, менее 1 экв. соединения G (например, 0,95, 0,9, 0,85 или 0,8 экв.) относительно соединения H присутствует в реакции. Например, в некоторых вариантах осуществления 0,85 экв. соединения G добавляют к реагенту Гриньяра, образованному из соединения H и iPrMgCl. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический реагент заменяют в реакции на металлический магний, то есть, соединение G смешивают со смесью, содержащей соединение H и металлический магний, с образованием соединения F.

Соединение I.

[109] В настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера с применением раскрытых способов. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы включают смешивание соединения A' (соединения A, где Y¹ представляет собой -CO₂H) или его соли с соединением E, его солью или солью его стереоизомера и средством для реакции сочетания с образованием соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера.

[110] Раскрытые способы предусматривают получение соединения I с подходящим

выходом. В некоторых вариантах осуществления обеспечивают образование соединения I с помощью раскрытого способа с химическим выходом, составляющим 70% или больше (например, 75%, 80%, 85% или 90% или больше) относительно соединения A. Более того, стереохимическая чистота соединения I не ухудшается во время реакции соединения A1 с (S)-соединением E.

[111] Средство для реакции сочетания может представлять собой любое подходящее средство для реакции сочетания, способное к образованию амидной связи между соединением A' и соединением E, которая присутствует в соединении I. Подходящие средства для реакции сочетания включают, например, соли фосфония и урония. В некоторых вариантах осуществления средство для реакции сочетания выбрано из группы, состоящей из гексафторфосфата хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (ТСФН), тетрафторбората O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТОТУ), гексафторфосфата 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (СОМУ), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (НАТУ), N-оксида гексафторфосфата N-[(1*H*-бензотриазол-1-ил)-(диметиламино)метиле]-N-метилметанаминия (НВТУ), тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТВТУ), ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ТЗР), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорида (ВОРСI), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (СДМТ), 1,1'-карбонилдиимидазола (СДИ) и гексафторфосфата 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси-трис-пирролидинофосфония (РyOxim). В некоторых вариантах осуществления средство для реакции сочетания представляет собой ТВТУ, или СДИ, или гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (ТСФН). Помимо этого, в некоторых вариантах осуществления средство для реакции сочетания представляет собой ТВТУ. В некоторых вариантах осуществления средство для реакции сочетания представляет собой ТСФН. В некоторых вариантах осуществления средство для реакции сочетания представляет собой СДИ.

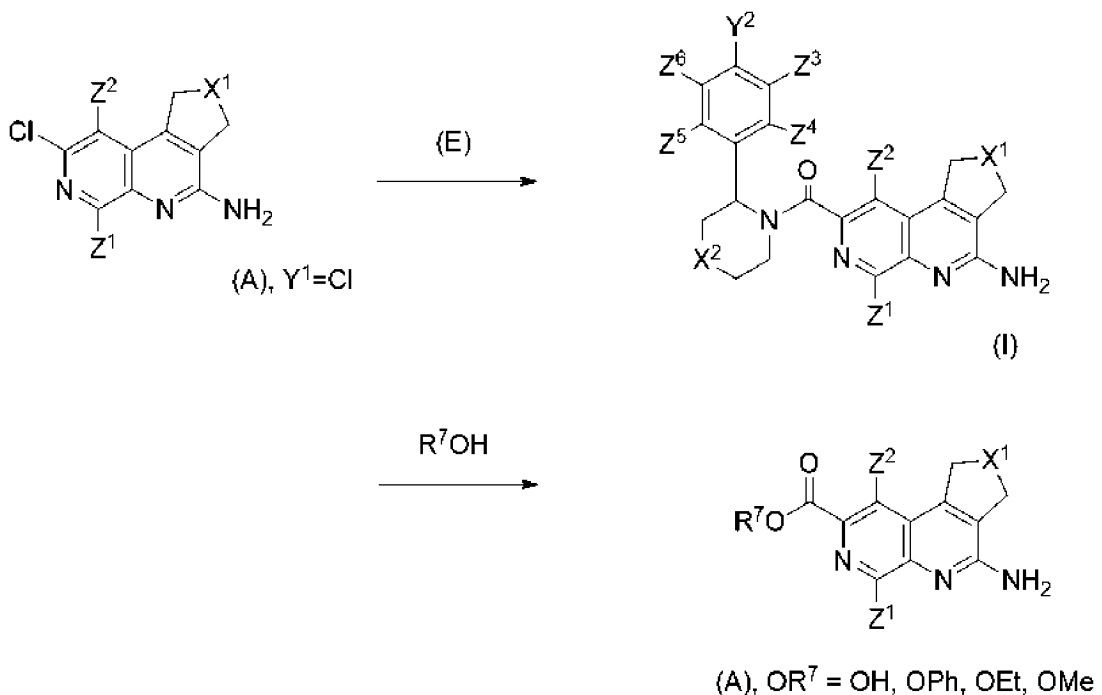
[112] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления смешивание соединения A' и соединения E проводят в присутствии добавки. Присутствие добавки может облегчить протекание реакции сочетания (например, улучшить значения химического выхода и/или улучшить стереохимическую чистоту). Подходящие неограничивающие примеры добавок включают N-метилимидазол и алкиламиновые основания (например, триметиламин и диизопропилэтиламин). В некоторых вариантах осуществления добавка представляет собой триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления добавка представляет собой N-метилимидазол (NMI), триметиламин, диизопропилэтиламин или их смесь. Подходящие неограничивающие примеры добавок включают органические кислоты (например, трифторметансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, уксусную кислоту) и минеральные кислоты (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту). В некоторых вариантах

осуществления добавка представляет собой трифторметансульфовую кислоту. В некоторых вариантах осуществления добавка представляет собой хлористоводородную кислоту.

[113] В некоторых вариантах осуществления способы получения соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера дополнительно включают очистку соединения I. Например, в некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обеспечение кристаллизации соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления обеспечивают перекристаллизацию соединения I из органического растворителя, содержащего ацетон. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель дополнительно содержит антирастворитель, такой как, например, углеводородный растворитель (например, гептан).

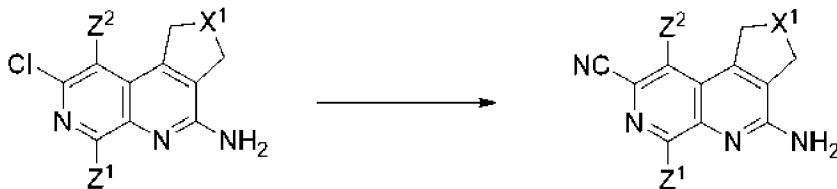
[114] Следует понимать, что раскрытые способы получения соединения A и соединения E являются применимыми для получения соединения I. Например, в различных вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления раскрытые способы получения соединения I включают получение соединения E в соответствии со способами, раскрытыми в данном документе. В некоторых случаях, где соединение A содержит Y^1 , который не представляет собой фрагмент CO_2H , способы, раскрытые в данном документе, могут дополнительно включать превращение Y^1 в соединении A в CO_2H (т. е. соединение A'). Например, если Y^1 представляет собой сложный эфир или амид, то сложный эфир или амид гидролизуется до кислоты. Если Y^1 представляет собой альдегид, то альдегид окисляется до кислоты. Если Y^1 представляет собой нитрил, то нитрил превращается в кислоту. Если Y^1 представляет собой галогенид (например, хлорид), то галогенид превращается в кислоту.

[115] В некоторых случаях соединение I получают, как показано на схеме ниже, где Y^1 представляет собой галогенид (например, Cl):



[116] В некоторых вариантах осуществления соединение (А), где Y^1 представляет собой Cl, смешивают с 0,5 молярного % - 5,0 молярного % металлического катализатора (включая без ограничения ацетат палладия (II), хлорид палладия (II), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), и 0,5 молярного % - 10 молярных % лиганда (включая без ограничения [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен], 1,3-бис(дифенилфосфино)пропанбис(тетрафторборат), 1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропанбис(тетрафторборат)), и монооксидом углерода (20-100 фунтов на квадратный дюйм или более конкретно 50 фунтов на квадратный дюйм), и 2,0-10,0 молярного эквивалента неорганического или органического основания или их смеси (ацетат калия, бикарбонат калия, карбонат калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (также известный как DBU), 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (также известный как TBD), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (также известный как DBN); в конкретном варианте осуществления карбонат калия и DBU), и 1,0-15,0 молярного эквивалента нуклеофила с образованием желаемого продукта (нуклеофил: R^7 в продукте): (вода: OR^7 представляет собой OH; этанол: OR^7 представляет собой OCH_2CH_3 ; метанол: OR^7 представляет собой OCH_3 ; фенил: OR^7 представляет собой OPh; соединение (E): продукт представляет собой соединение I) в растворителе (например, 1-метилпирролидин, диметилсульфоксид, метанол, ацетонитрил, уксусная кислота) при $85^\circ C$.

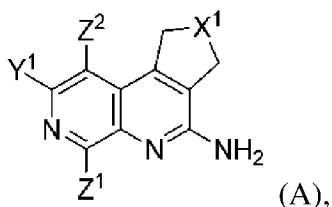
[117] В некоторых случаях, когда Y^1 представляет собой галогенид (например, Cl), сначала обеспечивают превращение галогенида в группу CN перед получением соединения I:



[118] Соединение А (когда Y^1 представляет собой Cl) смешивают с 1-10% молярных эквивалентов металлического катализатора (включая без ограничения бис(1,5-циклооктадиен)никель(0), или ацетат палладия (II), или хлорид палладия (II)), с 1-10% молярными эквивалентами лиганда (включая без ограничения 4,5-бис(дифенилфосфино)9,9-диметилксантен, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, бис(2-дициклогексилфосфинофенил)эфир), и 0,5-1,5 молярного эквивалента цианида цинка (II), и 1,0-1,5 молярного эквивалента добавки, представляющей собой 4-диметиламинопиридин, и 0,1-1,0 молярного эквивалента цинка и растворителя (включая без ограничения диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид) при, например, $80^\circ C$, с образованием соединения А, где Y^1 представляет собой CN.

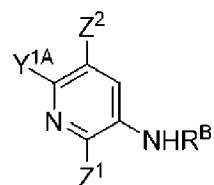
ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Способ получения соединения А или его соли:

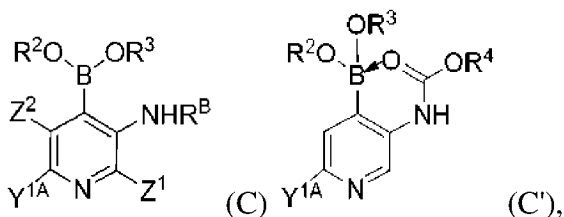


где

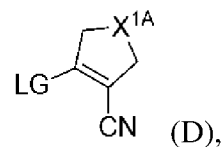
X^1 представляет собой NH, NR^1 , O, S или SO_2 ; Y^1 представляет собой -CN, -Cl, -CHO, -COOH, -CONHR¹, -CON(R¹)₂ или -CO₂R¹; каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой H, F или C₁-C₆алкил; и каждый R^1 независимо представляет собой C₁-C₆алкил;



включающий (а) смешивание соединения В (B) с первым катализатором на основе переходного металла и борсодержащим соединением с образованием соединения С, когда R^B представляет собой водород, или с образованием соединения С', когда R^B представляет собой -COOR⁴, и необязательно выделение соединения С или соединения С':



где R^B представляет собой водород или -COOR⁴, каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, или они, когда взяты вместе с атомами бора и кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 8-членный циклический боронат; R^4 представляет собой C₁-C₆алкил; Y^{1A} представляет собой -CN, -Cl, -CONHR¹, -CON(R¹)₂ или -CO₂R¹; и



(b) смешивание соединения С или соединения С' с соединением D: и вторым катализатором на основе переходного металла с образованием соединения А или его соли, где X^{1A} представляет собой NR^7 , O или S, и R^7 представляет собой C₁-C₆алкил, бензил или п-метоксибензил; и LG представляет собой уходящую группу.

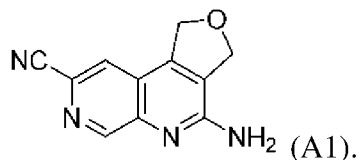
2. Способ по варианту осуществления 1, где X^1 представляет собой O.
3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, где Y^1 представляет собой -CN.
4. Способ по варианту осуществления 1 или 2, где Y^1 представляет собой -Cl.
5. Способ по варианту осуществления 1 или 2, когда Y^1 в соединении А

представляет собой CHO или COOH, при этом способ дополнительно включает обеспечение превращения $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CON}(\text{R}^1)_2$ или CO_2R^1 в CHO или COOH.

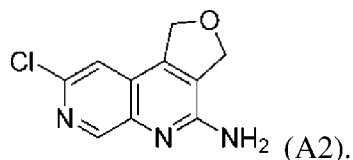
6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, где X^1 в соединении А представляет собой NH, и способ дополнительно включает обеспечение превращения $\text{X}^{1\text{A}}$ в NH.

7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, где каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой H.

8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где соединение А характеризуется структурой А1:



9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где соединение А характеризуется структурой А1:



10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где первый катализатор на основе переходного металла содержит иридий.

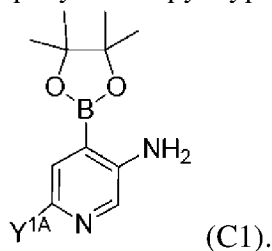
11. Способ по варианту осуществления 10, где первый катализатор на основе переходного металла выбран из группы, состоящей из $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$, $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{cod})]_2$.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, где первый катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 1-5 мол. % или вес. % в пересчете на соединение В.

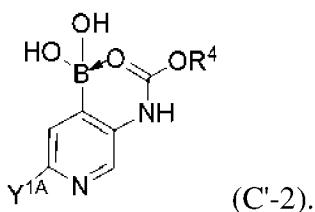
13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, где борсодержащее соединение представляет собой 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) или 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

14. Способ по варианту осуществления 13, где борсодержащее соединение представляет собой 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан).

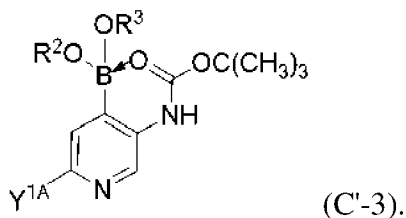
15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где соединение С характеризуется структурой С1:



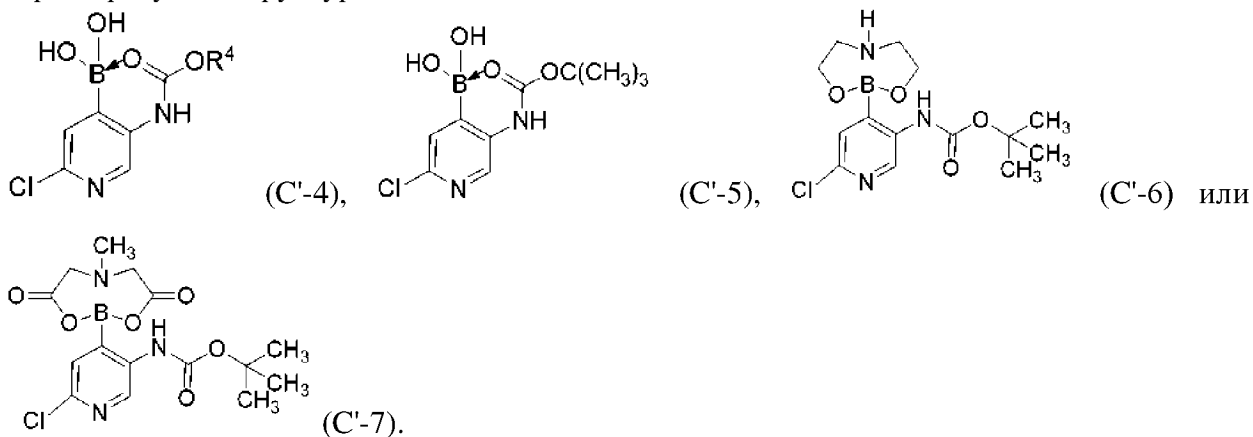
16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где соединение С' характеризуется структурой С'-2:



17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где соединение C' характеризуется структурой C'-3:



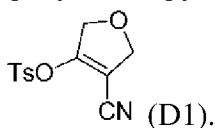
18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где соединение C' характеризуется структурой C'-4, C'-5, C'6 или C'7:



19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где LG в соединении D представляет собой сложный эфир сульфоновой кислоты, сульфамат или галогенид.

20. Способ по варианту осуществления 19, где сложный эфир сульфоновой кислоты представляет собой тозил, мезил, нозил или трифлил.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где соединение D характеризуется структурой D1:



22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, где второй катализатор на основе переходного металла предусматривает палладиевый катализатор или никелевый катализатор.

23. Способ по варианту осуществления 22, где второй катализатор на основе переходного металла представляет собой дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладий(II).

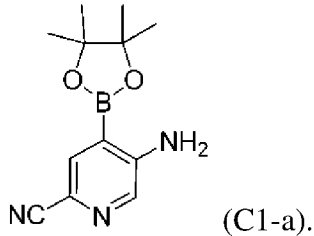
24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-23, где второй катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 1-5 мол. % или

вес. % в пересчете на соединение В.

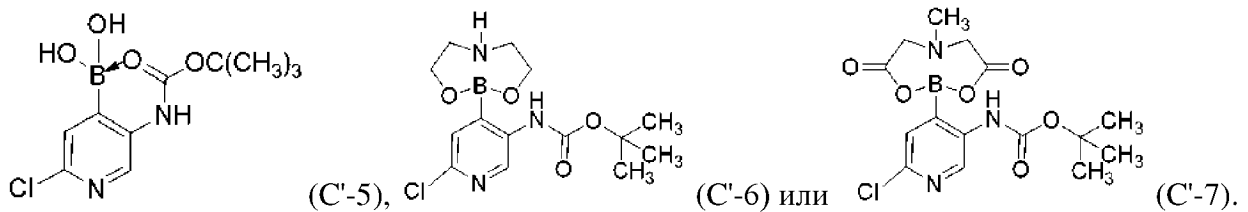
25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, где способ осуществляют в сосуде без выделения соединения С или соединения С'.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, где выделяют соединение С или соединение С'.

27. Способ по варианту осуществления 26, где соединение С характеризуется структурой C1-a:

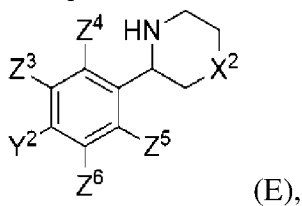


28. Способ по варианту осуществления 26, где соединение С' характеризуется структурой C'-5, C'-6 или C'-7:



29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, где соединение А получают с общим выходом, составляющим 50% или больше в пересчете на соединение В.

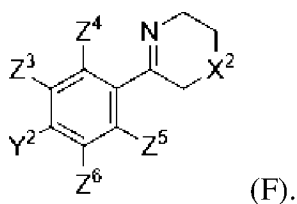
30. Способ получения соединения Е, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера:



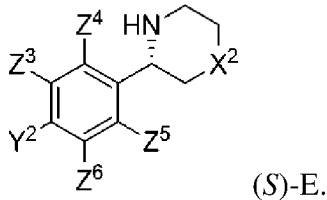
где

где X^2 представляет собой NR^1 , O или S, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил; Y^2 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил; и каждый из Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или хлорид;

включающий смешивание соединения F или его соли с иминредуктазой (IREД) с образованием соединения Е, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера,



31. Способ по варианту осуществления 30, где X^2 представляет собой O.
32. Способ по варианту осуществления 30 или 31, где Y^2 представляет собой CF_3 .
33. Способ по любому из вариантов осуществления 30-32, где каждый из Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 представляет собой H.
34. Способ по любому из вариантов осуществления 30-33, где соединение E обогащено (S)-стереоизомером:



35. Способ по варианту осуществления 34, где соединение E характеризуется энантиомерным избытком, составляющим 95% или больше.
36. Способ по варианту осуществления 35, где соединение E характеризуется энантиомерным избытком, составляющим 98% или больше.
37. Способ по варианту осуществления 36, где соединение E характеризуется энантиомерным избытком, составляющим 99% или больше.
38. Способ по варианту осуществления 37, где соединение E характеризуется энантиомерным избытком, составляющим 99,9% или больше.
39. Способ по любому из вариантов осуществления 30-38, где смешивание осуществляют при температуре, составляющей 20-50°C.
40. Способ по варианту осуществления 39, где температура составляет 20-35°C.
41. Способ по варианту осуществления 1, где температура составляет 30-35°C.
42. Способ по любому из вариантов осуществления 30-41, дополнительно включающий смешивание соединения G или его соли с соединением H и металлоорганическим реагентом или металлическим магнием с образованием соединения



43. Способ по варианту осуществления 42, где X^h представляет собой I.
44. Способ по варианту осуществления 42, где X^h представляет собой Br.
45. Способ по варианту осуществления 42 или 44, где Y^2 представляет собой CF_3 .
46. Способ по любому из вариантов осуществления 42-45, где каждый из Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 представляет собой H.
47. Способ по любому из вариантов осуществления 42-46, где металлоорганический реагент представляет собой $iPrMgCl$.
48. Способ по любому из вариантов осуществления 42-47, где защитная группа

выбрана из группы, состоящей из трет-бутилоксикарбонила (Boc), бензилоксикарбонила (Cbz) и триметилсилила (TMS).

49. Способ по варианту осуществления 48, где защитная группа представляет собой Boc.

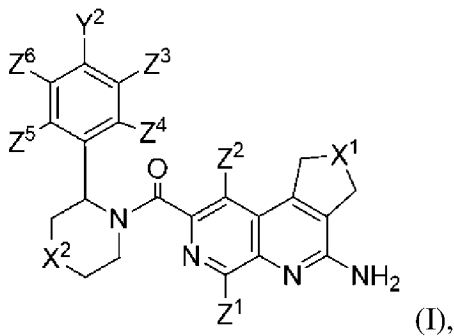
50. Способ по любому из вариантов осуществления 30-49, где способ осуществляют в периодическом режиме.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 30-49, где способ осуществляют в непрерывном режиме.

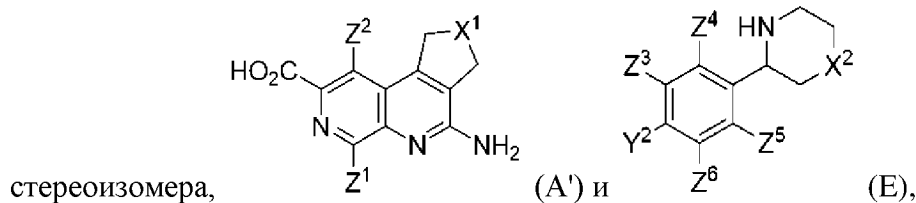
52. Способ по любому из вариантов осуществления 30-51, дополнительно включающий удаление защитной группы из соединения F' с образованием соединения F или его соли.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 30-51, где соединение E, его стереоизомер, его соль или соль его стереоизомера получают с общим выходом, составляющим 75% или больше в пересчете на соединение F.

54. Способ получения соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера:



включающий смешивание соединения A' или его соли с соединением E, его стереоизомером, его солью или солью его стереоизомера и средством для реакции сочетания с образованием соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его



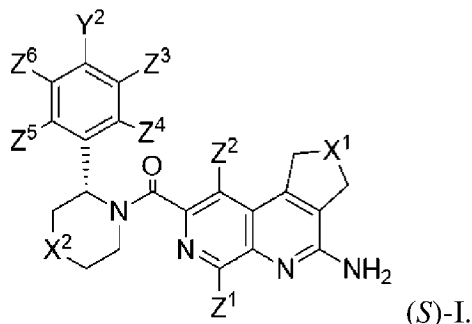
где

X¹ представляет собой NH, NR¹, O, S или SO₂; X² представляет собой NR¹, O или S; каждый R¹ независимо представляет собой C₁-C₆алкил; Y² представляет собой H, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил; каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой H, F или C₁-C₆алкил; и

каждый из Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или хлорид.

55. Способ по варианту осуществления 54, где соединение I представляет собой

(S)-стереоизомер:



56. Способ по варианту осуществления 55, где каждый из X^1 и X^2 представляет собой O; Y^2 представляет собой $-CF_3$; и каждый из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 представляет собой H.

57. Способ по любому из вариантов осуществления 54-56, где средство для реакции сочетания выбрано из группы, состоящей из гексафторфосфата хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (TCFH), тетрафторбората O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония (TOTU), гексафторфосфата 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (COMU), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU), N-оксида гексафторфосфата N-[(1H-бензотриазол-1-ил)-(диметиламино)метиле]-N-метилметанаминия (HBTU), тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TBTU), ангидрида пропанфосфоновой кислоты (T3P), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорида (BOPCl), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (CDMT), 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) и гексафторфосфата 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси-трис-пирролидинофосфония (PyOxim).

58. Способ по любому из вариантов осуществления 54-57, где средство для реакции сочетания представляет собой тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TBTU).

59. Способ по варианту осуществления 57, где средство для реакции сочетания представляет собой CDI.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 54-59, где смешивание проводят в присутствии добавки.

61. Способ по варианту осуществления 60, где добавка представляет собой N-метилимидазол (NMI) или триэтиламин.

62. Способ по варианту осуществления 60, где добавка представляет собой трифторметансульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту или йодистоводородную кислоту.

63. Способ по любому из вариантов осуществления 54-62, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера.

64. Способ по любому из вариантов осуществления 54-63, где соединение E

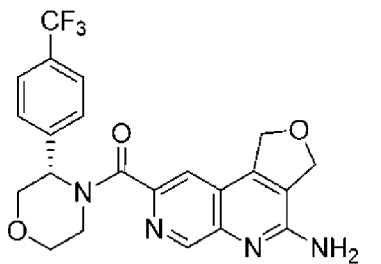
получают в соответствии со способом по любому из вариантов осуществления 30-53.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 54-64, при этом способ дополнительно включает обеспечение превращения соединения А в соединение А', и соединение А получают посредством способа по любому из вариантов осуществления 1-29.

66. Способ по любому из вариантов осуществления 54-65, где соединение I представляет собой (4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанон.

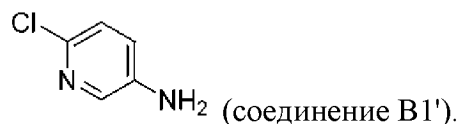
67. Способ по варианту осуществления 66, где соединение I обогащено (S)-стереоизомером.

68. Способ по варианту осуществления 66, где соединение I характеризуется структурой:



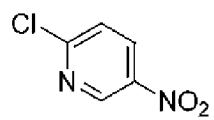
69. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28 или 65-67, где соединение

В характеризуется структурой В1: (соединение В1), или В1':



70. Способ по варианту осуществления 69, дополнительно включающий

смешивание 2-циано-5-нитропиридина: , или 2-хлор-5-нитропиридина:



, или их соли с нитроредуктазой в растворителе с образованием соединения В1, соединения В1' или их соли.

71. Способ по варианту осуществления 70, где нитроредуктаза выбрана из группы, состоящей из NR-17, NR-X4-mut2, NR-X4-mut10, NR-X18, NR-X27, NR-X30, NR-X32, NR-X36, NR-X39, NR-X41, NR-X53, NR-X54 и их комбинации.

72. Способ по варианту осуществления 70 или 71, где нитроредуктаза представляет собой NR-17 или NR-X36.

73. Способ по варианту осуществления 72, где NR-17 или NR-X36 присутствует в количестве, составляющем 0,1-10 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-

хлор-5-нитропиридин.

74. Способ по варианту осуществления 73, где NR-17 или NR-X36 присутствует в количестве, составляющем 5-7 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 70-74, дополнительно включающий смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или их соли и нитроредуктазы в присутствии одного или нескольких из глюкозодегидрогеназы (GDH), третьего катализатора на основе переходного металла, кофактора, восстановителя или буфера.

76. Способ по варианту осуществления 75, где третий катализатор на основе переходного металла содержит ванадий, железо, медь или их комбинацию.

77. Способ по варианту осуществления 75 или 76, где ванадий представлен в виде оксида ванадия.

78. Способ по любому из вариантов осуществления 75-77, где оксид ванадия представляет собой оксид ванадия(IV) или оксид ванадия(V).

79. Способ по любому из вариантов осуществления 75-78, где третий катализатор на основе переходного металла представляет собой метаванадат аммония (NH_4VO_3) или пентоксид ванадия (V_2O_5).

80. Способ по любому из вариантов осуществления 73-77, где третий катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 0,01-2,5 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

81. Способ по варианту осуществления 80, где третий катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 0,1 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

82. Способ по варианту осуществления 80, где третий катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 2 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

83. Способ по любому из вариантов осуществления 75-82, где глюкозодегидрогеназа выбрана из группы, состоящей из GDH-101, GDH-105, CDX-901 и их комбинации.

84. Способ по любому из вариантов осуществления 75-83, где глюкозодегидрогеназа представляет собой GDH-101.

85. Способ по любому из вариантов осуществления 75-84, где глюкозодегидрогеназа присутствует в количестве, составляющем 0,1-25 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

86. Способ по варианту осуществления 85, где глюкозодегидрогеназа присутствует в количестве, составляющем 1 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

87. Способ по любому из вариантов осуществления 75-86, где кофактор выбран из группы, состоящей из никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+),

дигидроникотинамидадениндинуклеотида (NADH),
никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP+),
дигидроникотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), соли NADPH и их комбинации.

88. Способ по любому из вариантов осуществления 75-87, где кофактор представляет собой никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP+).

89. Способ по любому из вариантов осуществления 75-88, где кофактор присутствует в количестве, составляющем 0,5-20 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

90. Способ по варианту осуществления 89, где кофактор присутствует в количестве, составляющем 0,7 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 75-90, где восстановитель представляет собой глюкозу.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 75-91, где восстановитель присутствует в количестве, составляющем 3-5 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

93. Способ по варианту осуществления 92, где восстановитель присутствует в количестве, составляющем 3,1 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

94. Способ по любому из вариантов осуществления 75-93, где буфер содержит трициновый буфер, калий-фосфатный буфер, 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту (HEPES), *трис*(гидроксиэтил)аминометан (Трис) или их комбинацию.

95. Способ по любому из вариантов осуществления 75-94, где буфер представляет собой калий-фосфатный буфер.

96. Способ по любому из вариантов осуществления 75-95, где буфер обеспечивает поддержание значения pH, составляющего 6-9.

97. Способ по варианту осуществления 96, где буфер обеспечивает поддержание значения pH, составляющего 7,2-7,5.

98. Способ по любому из вариантов осуществления 75-97, где буфер присутствует в количестве, составляющем 100-250 мМ.

99. Способ по варианту осуществления 98, где буфер присутствует в количестве, составляющем 80-95% (вес/об.).

100. Способ по варианту осуществления 99, где буфер присутствует в количестве, составляющем 92% (вес/об.).

101. Способ по любому из вариантов осуществления 70-100, где смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или их соли с нитроредуктазой осуществляют в растворителе, содержащем воду, диметилсульфоксид (DMSO), толуол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), изопропилацетат или их комбинацию.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 70-101, где растворитель

содержит DMSO.

103. Способ по варианту осуществления 102, где растворитель содержит 0,5-20 объемов DMSO в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин.

104. Способ по варианту осуществления 103, где растворитель содержит 0,5 объема DMSO в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин.

105. Способ по любому из вариантов осуществления 70-104, где смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или их соли с нитроредуктазой осуществляют при температуре, составляющей 20-50°C.

106. Способ по варианту осуществления 105, где температура составляет 32-38 °C.

107. Способ по любому из вариантов осуществления 70-106, где смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или их соли с нитроредуктазой осуществляют в периодическом режиме с подпиткой.

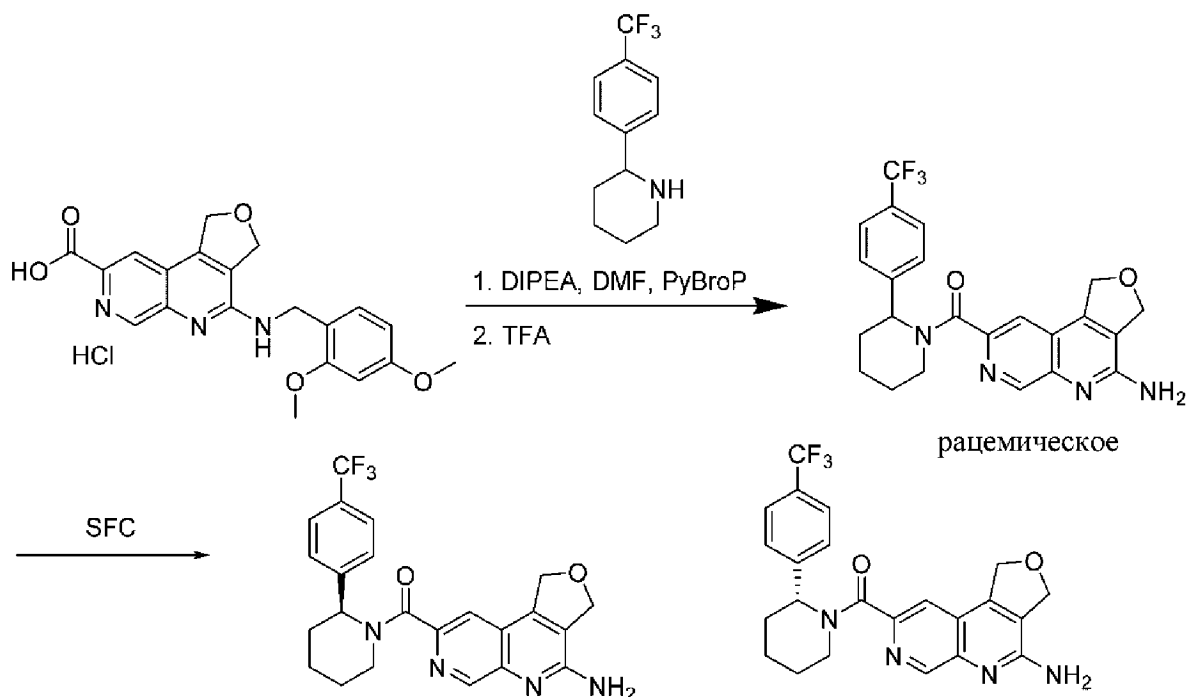
ПРИМЕРЫ

[119] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют раскрытые способы, но, конечно, не должны рассматриваться как ограничивающие их объем каким-либо образом.

[120] В данном документе применяются следующие сокращенные названия: NMR относится к ядерному магнитному резонансу; SFC относится к сверхкритической флюидной хроматографии; DIPEA относится к диизопропилэтиламину; DMF относится к диметилформамиду; PyBroP относится к гексафторфосфату бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония; NaHCO₃ относится к бикарбонату натрия; EtOAc относится к этилацетату; EtOH относится к этанолу; DCM относится к дихлорметану; TEA относится к триметиламину; ESI относится к ионизации электрораспылением; DMSO относится к диметилсульфоксиду; nd относится к отсутствию выявления; об. или объем относится к объему (л/кг) и GC относится к газовой хроматографии.

Сравнительный пример способа

Сравнительный пример 1. (4-Амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)(2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)метанол



Соединение, соответствующее пику 1

Соединение, соответствующее пику 2

[121] К раствору 2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидина (0,100 г, 0,436 ммоль, Arch Corporations, Нью-Джерси), гидрохлорида 4-((2,4-диметоксибензил)амино)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (0,273 г, 0,654 ммоль) и 1,1'-диметилтриэтиламина (0,564 г, 0,762 мл, 4,36 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в DMF (4 мл) добавляли гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония (0,203 г, 0,436 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин. Температуру реакционной смеси доводили до к. т, разбавляли водой, нас. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3 ×). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Затем остаток подвергали хроматографии на силикагеле с применением 0-50% смеси (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане с получением (4-((2,4-диметоксибензил)амино)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)(2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)метанона в виде светло-желтого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 593 (M+H)⁺.

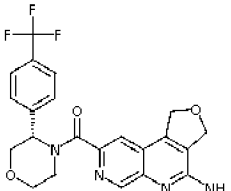
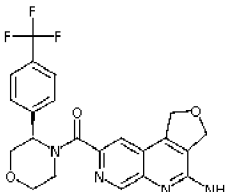
[122] К раствору (4-((2,4-диметоксибензил)амино)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)(2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)метанона в DCM (2 мл) добавляли TFA (14,80 г, 10 мл, 130 ммоль, Aldrich) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, промывали с помощью 10% раствора Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле с применением 0-50% смеси (3:1 EtOAc/EtOH) с получением (4-амино-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)(2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)метанона (0,042 г, 0,095 ммоль, выход 21,76%) в виде грязно-белого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 443 (M+H)⁺.

[123] Соединение очищали посредством препаративной SFC с применением

колонки Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO₂ и 25% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока, составляющей 80 мл/мин, с получением 13,5 мг соединения, соответствующего пику 1, со значением ее, составляющим более 99%, и 13 мг соединения, соответствующего пику 2, со значением ее, составляющим более 99%, при этом стереохимию задавали произвольным образом. Соединение, соответствующее пику 1: (S)-(4-амино-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)(2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)метанон (0,013 г, 0,029 ммоль). Белое твердое вещество. *Масса/заряд* (ESI): 443 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,69-8,99 (m, 1 H), 7,73-7,86 (m, 3 H), 7,57-7,67 (m, 2 H), 7,03 (br s, 2 H), 5,38 (br s, 2 H), 5,05 (br s, 2 H), 3,64-3,91 (m, 1 H), 2,35-2,46 (m, 2 H), 1,86-2,01 (m, 1 H), 1,29-1,72 (m, 5 H). Соединение, соответствующее пику 2: 3415634#1 (R)-(4-амино-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)(2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)метанон (0,011 г, 0,025 ммоль). Белое твердое вещество. 126773-15-2 *масса/заряд* (ESI): 443 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,81-8,98 (m, 1 H), 7,74-7,84 (m, 3 H), 7,62 (br d, *J*=7,9 Гц, 2 H), 7,03 (br s, 2 H), 5,39 (br d, *J*=2,9 Гц, 2 H), 5,05 (br s, 2 H), 3,72-3,87 (m, 1 H), 2,36-2,45 (m, 2 H), 1,85-2,04 (m, 1 H), 1,31-1,72 (m, 5 H).

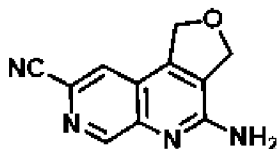
[124] (4-Амино-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанон получали подобным образом, как указано выше. Энантимеры разделяли, как указано в таблице 1.

Таблица 1.

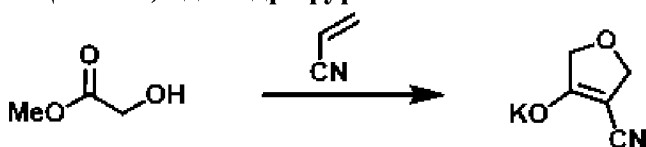
Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
	(4-Амино-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанон	445,0	Пик 1/ SFC с применением колонки Chiral Technologies AD (150 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO ₂ и 40% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока, составляющей 80 мл/мин.
	(4-Амино-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3R)-3-[4-	445,0	Пик 2/ SFC с применением колонки Chiral Technologies AD (150 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой

	(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанон		60% жидкого CO ₂ и 40% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока, составляющей 80 мл/мин.
--	---	--	---

Пример 1. Синтез соединения А1-4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбонитрила



4-Циано-2,5-дигидрофуран-3-олат калия



Синтез 1

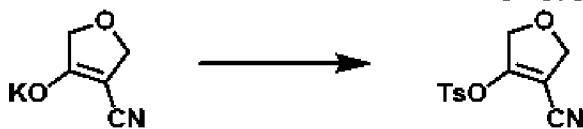
[125] К раствору *трет*-бутоксиды калия (124,5 г, 1,1 моль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (3,0 л, 30 об.) добавляли раствор метил-2-гидроксиацетата (100 г, 1,1 моль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (500 мл, 5,0 об.) при 0-10°C с применением капельной воронки в течение 30-45 мин. Другие подходящие основания включают карбонат калия, карбонат натрия и бикарбонат натрия. Полученный раствор перемешивали в течение еще 15-20 мин при 0-10°C. Затем раствор акрилонитрила (88,3 г, 1,7 моль, 1,5 экв.) в тетрагидрофуране (1,0 л, 10 об.) медленно добавляли к вышеуказанной реакционной массе в течение периода, составляющего 3,5-4 ч, при 5-10°C. Другие подходящие растворители включают МТВЕ. После перемешивания в течение 1 ч при 5-10°C реакционную смесь гасили водой (20 мл, 1,1 моль, 1,0 экв.), перемешивали в течение 30 мин при 5-10°C, и полученную взвесь фильтровали, и полученное твердое вещество промывали с помощью THF (200 мл, 2,0 об.) с получением желаемого продукта, представляющего собой 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-олат калия. Аналитические данные: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 4,51 (t, *J*=2,0 Гц, 2H), 3,70 (t, *J*=2,0 Гц, 2H).

Синтез 2

[126] К раствору *трет*-бутоксиды калия (18,7 г, 167 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (450 мл, 30 л/кг) добавляли раствор метил-2-гидроксиацетата (15,0 г, 167 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (75,0 мл, 5,0 л/кг) при 0-10°C в течение 30 мин. Раствор акрилонитрила (19,4 г, 366 ммоль, 2,2 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл, 10 л/кг) медленно добавляли в течение 4 ч при 5-10°C. После перемешивания в течение 1 ч при 5-10°C реакционную смесь гасили водой (3,0 мл, 167 ммоль, 1,0 экв.), затем взвесь перемешивали в течение 30 мин при 5-10°C, фильтровали и промывали с помощью 2-МеТНФ (30 мл, 2,0 л/кг) с получением желаемого продукта, представляющего

собой 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-олат калия. Аналитические данные: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 4,51 (t, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,70 (t, $J=2,0$ Гц, 2H).

Соединение D - (4-циано-2,5-дигидрофуран-3-ил)-4-метилбензолсульфонат



Синтез 1

[127] К взвеси 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-олата калия (3,0 г, 20,1 ммоль, 1,0 экв., 88,0% вес./вес.) в 2-МеТНФ (30 мл, 10,0 об.) последовательно добавляли карбонат калия (2,8 г, 20 ммоль, 1 экв.) и тозилхлорид (3,9 г, 20 ммоль, 1 экв.) при 20-25°C и полученную взвесь перемешивали в течение 2-3 ч при 20-25°C. Реакцию контролировали посредством газовой хроматографии (GC). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали с помощью 1,5 н. водного раствора HCl (5 об.) с последующим промыванием с помощью 10% водного раствора бикарбоната натрия (5 об.). Органическую фазу отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Аналитические данные: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,50 (s, 3H), 4,72 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,85 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,4$ Гц, 1H).

Синтез 2

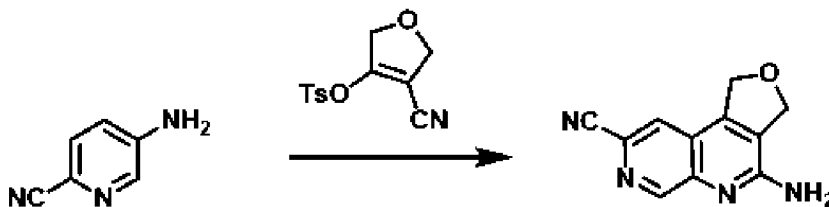
[128] К раствору 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-олата калия (4,6 г активного вещества, 31,5 ммоль; 6,6 г общей массы) в ацетонитриле (35 мл, 7,6 л/кг) добавляли карбонат калия (8,0 г, 58 ммоль, 1,8 экв.), п-толуолсульфонилхлорид (9,3 г, 49 ммоль, 1,5 экв.) и 4-диметиламинопиридин (770 мг, 6,3 ммоль, 0,20 экв.) при 20°C. Другие подходящие основания включают аминовые основания, например, диизопропилэтиламин, диизопропиламин, пиридин, 2,6-лутидин, 2,4,6-коллидин, а также карбонаты, такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 2-3 ч при 20°C. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали с помощью MeCN (10 мл, 2,2 л/кг). Другие подходящие растворители включают тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, метил-трет-бутиловый эфир и изопропилацетат. Раствор MeCN добавляли по каплям к перемешиваемому образцу в воде (96 мл, 21 л/кг), затем смесь перемешивали в течение 1 ч. Продукт фильтровали и промывали с помощью воды (15 мл, 3 л/кг). Продукт высушивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды с получением (4-циано-2,5-дигидрофуран-3-ил)-4-метилбензолсульфоната. Аналитические данные: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,50 (s, 3H), 4,72 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,85 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,4$ Гц, 1H).

Синтез 3

[129] К раствору трет-бутоксид калия (12,4 г, 167 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (300 мл, 30 л/кг) добавляли раствор метил-2-гидроксиацетата (10,0 г, 111 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (50,0 мл, 5,0 л/кг) при 0-10°C в течение 30 мин. Раствор акрилонитрила (12,7 г, 244 ммоль, 2,2 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (100 мл, 10 л/кг) медленно добавляли в течение 4 ч при 5-10°C.

После перемешивания в течение 1 ч при 5-10°C реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью 2-МеТНФ (30 мл, 2,0 л/кг). К полученному раствору добавляли п-толуолсульфонилхлорид (21,2 г, 111 ммоль, 1,0 экв.) и 4-диметиламинопиридин (2,7 г, 22,2 ммоль, 0,20 экв.). После перемешивания при 20°C в течение 18 ч реакционную смесь гасили с помощью 10% вес./вес. водного раствора бикарбоната натрия (50 мл, 5,0 л/кг) и слои разделяли. Затем органические вещества промывали с помощью воды (20 мл, 2,0 л/кг) и слои разделяли. Объединенные органические вещества дистиллировали до общего объема, составляющего 30 мл, с удалением воды, затем медленно добавляли гептан (80 мл, 8,0 л/кг). Продукт фильтровали и промывали с помощью 10% смеси 2-МеТНФ/гептан (20 мл, 2,0 л/кг). Осадок высушивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота с получением (4-циано-2,5-дигидрофуран-3-ил)-4-метилбензолсульфоната. Аналитические данные: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,50 (s, 3H), 4,72 (t, J=4,8 Гц, 2H), 4,85 (t, J=4,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 1H).

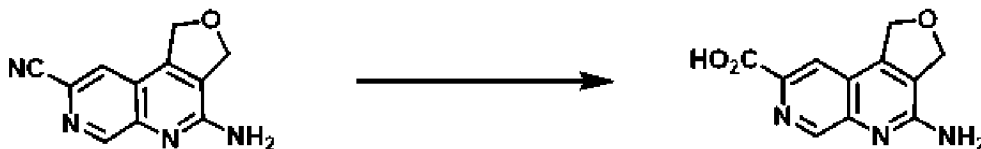
Соединение **A1-4-амино-1,3-дигидрофуран[3,4-c][1,7]нафтиридин-8-карбонитрил**



[130] К раствору 5-амино-2-пиридинкарбонитрила (800 г, 6,7 моль, 1 экв.) в ТНФ (6,4 л, 8 об.) в стеклянном реакторе с рубашкой объемом 30 л при 40-45°C добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,3 кг, 9,9 моль, 1,5 экв.) в атмосфере азота в течение периода, составляющего 25 мин, поддерживая внутреннюю температуру, составляющую менее приблизительно 50°C. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч и затем снова охлаждали до 20-25°C. К охлажденному раствору добавляли раствор бис(пинаколато)дибора (854 г, 3,3 моль, 0,5 экв.), 4,4'-ди-трет-бутил-2-2'-дипиридила (54,3 г, 0,2 моль, 0,03 экв.), [Ir(OMe)(cod)]₂ (67 г, 0,10 моль, 0,015 экв.) в ТНФ (3,2 л, 4 об.) в течение периода, составляющего 20 мин, поддерживая температуру на уровне 25-35°C. Реакционную смесь нагревали до 60-65°C в течение 2-3 ч, затем охлаждали до 40-45°C и гасили с помощью добавления изопропилового спирта (800 мл, 1 об.) в течение периода, составляющего 30 мин, при 40-45°C, и дополнительно перемешивали в течение 20 мин при такой же температуре. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и продували газообразным азотом в течение 1 ч. Добавляли дегазированный раствор K₃PO₄ (4,7 кг, 20,1 моль, 3 экв.) в воде (8 л, 10 об.) с последующим добавлением PdCl₂(Xantphos) (250 г, 3,3 моль, 0,05 экв.) и (4-циано-2,5-дигидрофуран-3-ил)-4-метилбензолсульфоната (1782 г, 6,72 моль, 1 экв.) в атмосфере азота при 25-30°C. Реакционную смесь нагревали до 60-65°C в течение 2 ч. Завершение реакции подтверждали посредством HPLC и реакционную смесь снова охлаждали до 20-25°C. Медленно добавляли ацетонитрил (4 л, 5 об.), перемешивали в течение 2-3 ч и

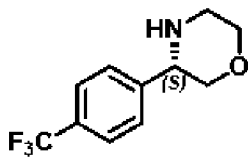
взвесь фильтровали через воронку Бюхнера. Полученный осадок промывали с помощью воды (8 л, 10 об.) и затем диметилацетамида (DMAc) (4 л, 5 об.) и высушивали под вакуумом в течение 4-5 ч. Неочищенный материал и DMAc (9,6 л, 12 об.) переносили в стеклянный реактор объемом 30 л с последующим добавлением 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (136 г, 0,341 моль, 0,05 экв.) при 20-25°C и полученную смесь нагревали до 60-65°C в течение 5-6 ч. Реакционную массу снова охлаждали до 20-25°C, перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч, фильтровали и полученное твердое вещество промывали с помощью DMAc (9,6 л, 12 об.), воды (8 л, 10 об.) и н-гептана (2,5 л, 3 об.) и высушивали с получением 977 г продукта. Выделенный материал (977 г) и IPA (9,5 л, 12 об.) добавляли в реактор объемом 30 л и нагревали до 55-60°C в течение 2 ч, охлаждали до 20-30°C, и перемешивали в течение 30 мин, и фильтровали, и высушивали с получением продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, TFA-d): 9,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,76 (d, J=3,2 Гц, 2H), 5,59 (s, 2H). LCMS: 213,1 (M+H)⁺.

Пример 2. Синтез соединения А' - 4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-c][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты

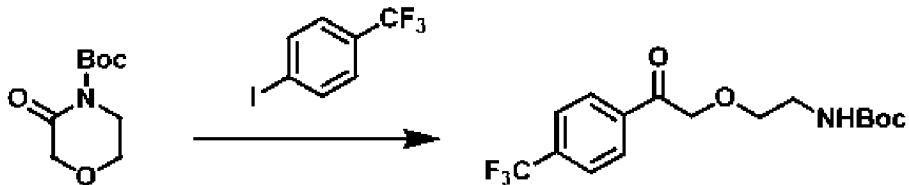


[131] 4-Амино-1,3-дигидрофуро[3,4-c][1,7]нафтиридин-8-карбонитрил (2,0 кг, 1,0 экв.) загружали в чистый сухой реактор с рубашкой объемом 100 л с последующей загрузкой воды (20,0 л). Раствор NaOH (10 н, 4,2 экв., 4,0 л) загружали с последующей загрузкой дополнительного количества воды (16,1 л). Смесь нагревали до 85 ± 5°C и перемешивали в течение ≥ 17 часов. Затем смесь охлаждали до 20 ± 5°C и сливали в бутылки. Реактор ополаскивали с помощью воды и технологический поток фильтровали через фильтр тонкой очистки обратно в реактор. После нагревания реакционной смеси до 55 ± 5°C добавляли раствор HCl (37 вес. %, 2,2 экв., 1,7 л), поддерживая температуру на уровне менее приблизительно 60°C. Дополнительное количество раствора HCl (37 вес. %, 3,0 экв., 2,3 л) добавляли к смеси в течение приблизительно 2 часов, поддерживая температуру на уровне менее приблизительно 60°C. Взвесь продукта выдерживали при 55 ± 5°C в течение приблизительно 0,5 часа, охлаждали до 20 ± 5°C в течение приблизительно 2 часов, затем выдерживали в течение дополнительного 1,0 часа. Взвесь продукта фильтровали и осадок дважды промывали с помощью воды (2×4,0 л), затем дважды с помощью изопропанола (2×4,0 л). Затем осадок продукта высушивали под вакуумом и в потоке азота с получением продукта. LCMS: 232,08 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 TFA-d/толуол-d8): 9,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 5,11 (кажущ. s, 4H).

Пример 3. Синтез (S)-соединения Е - (3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолина

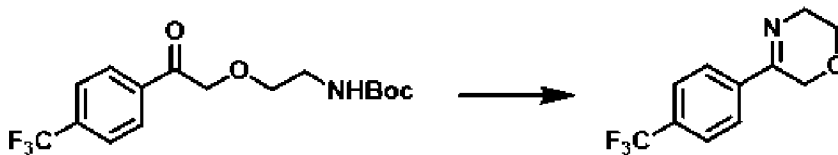


Соединение **F'** - *трет*-бутил-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)фенил)этокси)этил)карбамат



[132] К раствору 1-йод-4-(трифторметил)бензола (5,0 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) (соединения Н) в толуоле (20 мл, 4 об.), охлажденному до 0°C, добавляли 2 М раствор хлорида изопропилмагния в THF (13,8 мл, 27,6 ммоль, 1,5 экв.). Раствор перемешивали за 2 часа до охлаждения до -20°C. Далее медленно добавляли раствор трет-бутил-3-оксоморфолин-4-карбоксилата (3,2 г, 15,6 ммоль, 0,85 экв.) (соединения G) в толуоле (15 мл, 3 об.) и перемешивали при -20°C в течение двух часов. Реакционную смесь гасили, и обрабатывали, и очищали путем двойного суспендирования в смеси DCM/гептан (1:40) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)фенил)этокси)этил)карбамат (соединение F'). LCMS: 248 (M+H-Boc)⁺.

5-(4-(Трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2H-1,4-оксазин



Синтез 1

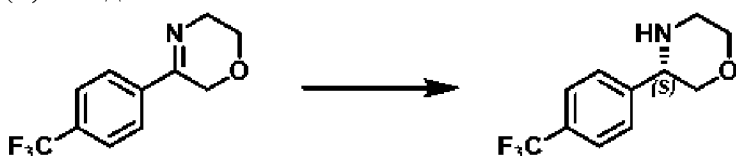
[133] К водному 2 М раствору хлористоводородной кислоты (137 мл, 274 ммоль, 2,5 экв.) добавляли *трет*-бутил-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)фенил)этокси)этил)карбамат (38,2 г, 111,3 ммоль, 1,0 экв.) (соединение F') при комнатной температуре. Полученную реакционную массу перемешивали и нагревали до 50°C в течение периода, составляющего 2,5-3,5 часа, до полного удаления защитной группы, представляющей собой Boc-группу, наблюдаемого посредством анализа HPLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через фильтр тонкой очистки. В отдельном сосуде добавляли карбонат калия (36,89 г, 266,9 ммоль, 2,4 экв.) к воде (380 мл, 10 об.) и перемешивали до получения прозрачного раствора. Раствор промежуточного соединения, представляющего собой 2-(2-(аминоэтокси)-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-он, в водном растворе хлористоводородной кислоты медленно добавляли к раствору карбоната калия в воде в течение периода, составляющего ≥ 15 минут. После добавления реакционную взвесь перемешивали 5-10 минут и затем фильтровали. Осадок промывали с помощью воды (190 мл, 5 об.) и высушивали

непосредственно под вакуумом в условиях продувки азотом с получением 5-(4-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2H-1,4-оксазина. LCMS: 248,02 (M+H+H₂O)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,81 (d, J=8,29 Гц, 2H), 7,67 (d, J=8,29 Гц, 2H), 4,65 (t, J=2,49 Гц, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,80 (m, 2H).

Синтез 2

[134] В реактор загружали диметилсульфоксид (600 мл, 3 л/кг) и *трет*-бутил-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)фенил)этокси)этил)карбамат (200 г, 576 ммоль). Другие подходящие растворители включают, например, полярные апротонные растворители, включая N-метилпирролидинон, N,N-диметилацетамид или 1,3-диметил-2-имидазолидинон. Смесь нагревали до 40°C для растворения партии. К полученному раствору медленно добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (2,59 л, 4,5 экв.). Другие подходящие минеральные кислоты включают фосфорную кислоту, серную кислоту, а также органические кислоты, включая трифторуксусную кислоту. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2,5 часа, затем охлаждали до 20°C и фильтровали через фильтр тонкой очистки. Реакционную смесь медленно добавляли к продуваемому предварительно смешанному раствору карбоната натрия (183 г, 3,0 экв.) в воде (2,0 л, 10 л/кг). Другие подходящие неорганические основания включают гидроксид натрия и карбонат калия. После перемешивания при 20°C в течение 30 мин партию фильтровали. Твердые вещества промывали с помощью 10% смеси DMSO/вода (600 мл, 3 л/кг), затем промывали дважды с помощью воды (600 мл, 3 л/кг). Осадок высушивали при температуре окружающей среды в потоке азота с получением 5-(4-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2H-1,4-оксазина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,81 (d, J=8,29 Гц, 2H), 7,67 (d, J=8,29 Гц, 2H), 4,65 (t, J=2,49 Гц, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,80 (m, 2H).

(S)-Соединение E



Синтез 1

[135] Бета-никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP⁺) (753,4 мг, 1,013 ммоль, 3 вес. %), D-(+)-глюкозу (26,1 г, 145 ммоль, 1,4 экв.) и GDH-101 (754,8 мг, 3 вес. %) загружали в 100 мМ калий-фосфатный буфер, pH 7,4 (750 мл, 30 об.), и перемешивали в течение примерно 10-15 минут до тех пор, пока все твердые вещества не растворились. Загружали IRED-155 (также идентифицированную как IRED-0712-C) (Prozomix) (2,533 г, 10 вес. %) и реакцию смесь перемешивали в течение 10-15 минут до тех пор, пока все твердые вещества не переходили в раствор. Раствор нагревали до 30°C, и загружали 5-(4-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2H-1,4-оксазин (23,5 г, 102,4 ммоль, 1,0 экв.), и реакцию смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C. Водный 6 н. раствор хлористоводородной кислоты (61,0 мл, 2,6 об.) добавляли в течение примерно 15 минут до тех пор, пока не получали значение pH, составляющее

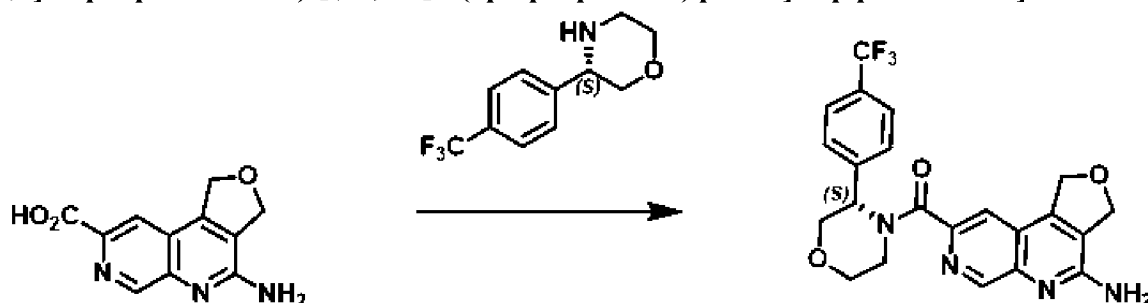
менее приблизительно 1,0. Реакционную массу перемешивали в течение 2 часов. К реакционной массе добавляли фильтрующее средство (0,75 экв. по массе) и смесь перемешивали в течение одного часа. Смесь фильтровали через слой вспомогательного фильтрующего материала (0,25 экв. по массе) и промывали с помощью воды. Фильтрат загружали в реактор и добавляли водный 10 н. раствор гидроксида натрия (51,6 мл, 2,2 экв.) в течение ≥ 15 минут до получения значения pH, составляющего 11. После перемешивания в течение примерно 30 минут смесь фильтровали и высушивали под вакуумом в условиях продувки азотом с получением (*S*)-3-(4-(трифторметил)фенил)морфолина ((*S*)-соединения E). (Аналитические данные: (+99% ee по результатам хиральной HPLC, LCMS: 232,08 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7,68 (d, *J*=8 Гц, 2H), 7,65 (d, *J*=8 Гц, 2H), 3,89 (dd, *J*=9,95, 2,9 Гц, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,15 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,95 (br s, 1H) 2,88 (m, 2H).

Синтез 2

[136] В реактор загружали 0,1 М калий-фосфатный буфер (pH 6,4, 1,62 л, 13,5 л/кг) и D-глюкозу (132 г, 1,4 экв.). Последовательно загружали никотинамидадениндинуклеотидфосфат, моноватриевую соль (NADP, 1,8 г, 1,5 вес. %), глюкозодегидрогеназу (GDH, 1,8 г, 1,5 вес. %) и иминредуктазу (IREД, 6 г, 5 вес. %), затем 5-(4-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2H-1,4-оксазин (120 г) загружали в виде твердого вещества. Подходящие IRED включают, например, IRED-155 (также идентифицированную как IRED-0712-C) (Prozomix). Подходящие GDH включают, например, GDH-101. Динатриевая соль NADP также является подходящей. Реактор нагревали до 30°C. Значение pH непрерывно контролировали с использованием раствора гидроксида калия (2 М), применяемого для поддержания значения pH. Добавляли NADP путем медленной подачи в ходе реакции (1,8 г (1,5 вес. %) NADP в 60 мл (0,5 л/кг) буфера). После 24 часов реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (1,14 л, 9,5 л/кг) и выдерживали при перемешивании в течение 10 минут. Затем загружали 2-метилтетрагидрофуран (900 мл, 7,5 л/кг), затем фазы разделяли и водный слой сливали. Органический слой промывали с помощью 20% вес./вес. водного раствора хлорида натрия (600 мл, 5 л/кг), затем дистиллировали под вакуумом до 360 мл. Добавляли изопропиловый спирт (1,44 л, 12 л/кг) и смесь дистиллировали до 360 мл. Добавляли изопропиловый спирт (1,20 л, 10 л/кг) и раствор фильтровали через фильтр тонкой очистки. Дистиллировали под вакуумом до 480 мл по отдельности, добавляли по каплям ацетилхлорид (45 мл, 1,2 экв.) к изопропанолу (240 мл, 2 л/кг) при 0°C, затем смесь нагревали до 20°C и затем выдерживали в течение 15 минут. В качестве альтернативы может быть добавлен HCl в растворителе (например, изопропанол, этанол или 2-метилтетрагидрофуране). Смесь продукт/изопропанол нагревали до 60°C и медленно загружали раствор HCl/изопропанол. Взвесь охлаждали до 20°C. Загружали гептан (1,44 л, 12 л/кг) в течение 2 ч. Другие подходящие антирастворители включают метилэтилкетон. Твердый продукт фильтровали и промывали дважды с помощью предварительно смешанной смеси гептан:изопропанол 2:1 (2×480 мл, 2×4 л/кг). Осадок высушивали под

вакуумом в потоке азота с получением гидрохлорида (S)-3-(4-(трифторметил)фенил)морфолина (хиральная чистота > 99,8%). (400 МГц, DMSO-d₆): Δ 9,80-10,99 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,24-3,32 (m, 2H); т.пл. 198 °С.

Пример 4. Синтез соединения I - (4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанона



Масштаб реакции 1

[137] 4-Амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновую кислоту (1,0 кг, 4,3 моль, 1,0 экв.), (3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин (1,2 кг, 5,2 ммоль, 1,2 экв.) и DMF (6,6 кг, 7,0 об.) загружали в чистый сухой реактор. К смеси добавляли триэтиламин (1,1 кг, 13,8 моль, 2,6 экв.). Смесь охлаждали до 10 ± 5°С и медленно добавляли тетрафторборат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТВТУ) (1,67 кг, 5,2 моль, 1,2 экв.). Далее добавляли дополнительное количество DMF (0,94 кг, 1 об.). Реакционную смесь нагревали до 25 ± 5°С и перемешивали в течение 18 часов. Загружали воду (1,0 кг, 1 об.) с последующим добавлением MeCN (1,6 кг, 2 об.) и реакционную массу нагревали до 45°С. Далее добавляли воду (7,0 кг, 7 об.) в течение 30 мин. Загружали затравочную партию 4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанона (10 г, 22 ммоль, 0,01 экв.) и смесь перемешивали при 45°С в течение более 2 часов до охлаждения смеси до 20°С в течение 10 часов. Добавляли воду (12,0 кг, 12 об.) в течение 2 часов при 20°С и дополнительно перемешивали в течение более 4 часов перед фильтрованием. Реактор ополаскивали с помощью смеси 10% DMF в воде (9,83 кг, 10 об.) и полученную смесь для ополаскивания применяли для промывания осадка. Реактор ополаскивали с помощью смеси воды (10,0 кг, 10 об.) и полученную смесь для ополаскивания применяли для промывания осадка. Данный протокол ополаскивания и промывания повторяли еще раз с помощью воды (10,0 кг, 10 об.). Осадок высушивали под вакуумом в потоке азота с получением (4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанона. LCMS: 445,20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ при 130 °С): 8,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,58 (br s, 2H), 5,72 (br s, 1H), 5,38 (m, 2H), 5,09 (t, J=3,5 Гц, 2H), 4,44 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 4,08 (br d, J=13,4 Гц, 1H), 3,96 (dd, J=12,3, 3,7 Гц, 1H), 3,86 (br dd, J=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,66 (td, J=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,28 (m, 1H).

Масштаб реакции 2

[138] 4-Амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновую кислоту (85,0 г, 352,2 ммоль, 1,0 экв.), (3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин (99,6 г, 422,6 ммоль, 1,2 экв.) и DMF (674 мл, 8,7 моль, 7,9 об.) загружали в чистый сухой реактор объемом 5 л. К смеси добавляли 1-метилимидазол (75,2 г, 916,2 ммоль, 2,6 экв.). Смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметилхлорформамина (ТСФН) (118,6 г, 422,6 ммоль, 1,2 экв.). Далее дополнительное количество DMF (170 мл, 2 об.) добавляли при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение ночи. Далее реакционную массу нагревали до 45°C и добавляли 2-метилтетрагидрофуран (169,2 мл, 2 об.) с последующим медленным добавлением воды (850 мл, 10 об.) в течение 30 мин с помощью капельной воронки. Загружали затравочную партию 4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанона (1,6 г, 3,5 ммоль, 0,1 экв.) в виде взвеси в DMF и воде 1:1 об./об. (31,3 мл) и смесь перемешивали при 45°C в течение примерно 12 часов. Воду (510 мл, 6 об.) добавляли в течение 1 ч и 10 мин с помощью капельной воронки и смесь дополнительно перемешивали при 45°C в течение 30 мин. перед фильтрованием. Реактор ополаскивали с помощью воды (340 мл, 4 об.) и полученную смесь для ополаскивания применяли для промывания осадка. Данный протокол ополаскивания и промывание повторяли еще два раза. Осадок высушивали под вакуумом в потоке азота с получением (4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанона. LCMS: 445,20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ при 130 °C): 8,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,71 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,58 (br s, 2H), 5,72 (br s, 1H), 5,38 (m, 2H), 5,09 (t, *J*=3,5 Гц, 2H), 4,44 (br d, *J*=12,3 Гц, 1H), 4,08 (br d, *J*=13,4 Гц, 1H), 3,96 (dd, *J*=12,3, 3,7 Гц, 1H), 3,86 (br dd, *J*=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,66 (td, *J*=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,28 (m, 1H).

Масштаб реакции 3.

[139] 4-Амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновую кислоту (соединение А') (20,0 г, 86,5 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к диметилсульфоксиду (400 мл) при 20°C. К смеси добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (15,4 г, 95,2 ммоль, 1,1 экв.) и смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа. Добавляли раствор хлорида (S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ия (25,5 г, 95,2 ммоль, 1,1 экв.) и диметилсульфоксида (40 мл) и смесь нагревали до 80°C в течение 11 часов. Реакционную смесь охлаждали до 35°C, затем добавляли воду (265 мл), затем партию охлаждали до 20°C. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью 40% раствора вода:DMSO (80 мл), затем промывали с помощью воды (100 мл). Осадок высушивали под вакуумом в потоке азота с получением (4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанона (соединения I). LCMS: 445,20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ при 130 °C): 8,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,71 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,58 (br s, 2H), 5,72 (br s, 1H), 5,38 (m, 2H), 5,09 (t, *J*=3,5 Гц, 2H), 4,44 (br d, *J*=12,3 Гц, 1H), 4,08 (br d, *J*=13,4 Гц, 1H), 3,96 (dd, *J*=12,3, 3,7 Гц, 1H), 3,86 (br dd, *J*=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,66 (td, *J*=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,28 (m, 1H).

Перекристаллизация соединения I

[140] В чистый сухой реактор объемом 5 л загружали (4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанон (279,7 г, 0,6 моль, 1,0 экв.) с последующей загрузкой ацетона (6,2 л, 22 об.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут перед охлаждением до 25°C. Содержимое реактора отгружали в колбу, и реактор ополаскивали с помощью ацетона, и технологический поток фильтровали через фильтр тонкой очистки обратно в реактор. Температуру рубашки реактора устанавливали на уровне 65°C и объем реакции снижали до примерно 6 об. путем дистилляции при атмосферном давлении, наблюдали кристаллизацию. Температуру реакции устанавливали с охлаждением до 20°C в течение двух часов. Гептан (2,8 л, 10 об.) добавляли в течение двух часов. Взвесь фильтровали и осадок дважды промывали с помощью смеси гептан/ацетон 4:1 (750 мл, 3 об. каждого) и высушивали под вакуумом в условиях продувки азотом с получением (4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-ил)-[(3S)-3-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]метанона.

Пример 5. Синтез соединения В1

[141] Данный пример демонстрирует способы получения соединения В1 в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

[142] 2-Циано-5-нитропиридин смешивали с нитроредуктазой NR-17, глюкозодегидрогеназой GDH-101, NH_4VO_3 в качестве третьего катализатора на основе переходного металла, NADP в качестве кофактора, глюкозой в качестве восстановителя и буфером при условиях реакции А или В, которые изложены ниже и в таблице 2.

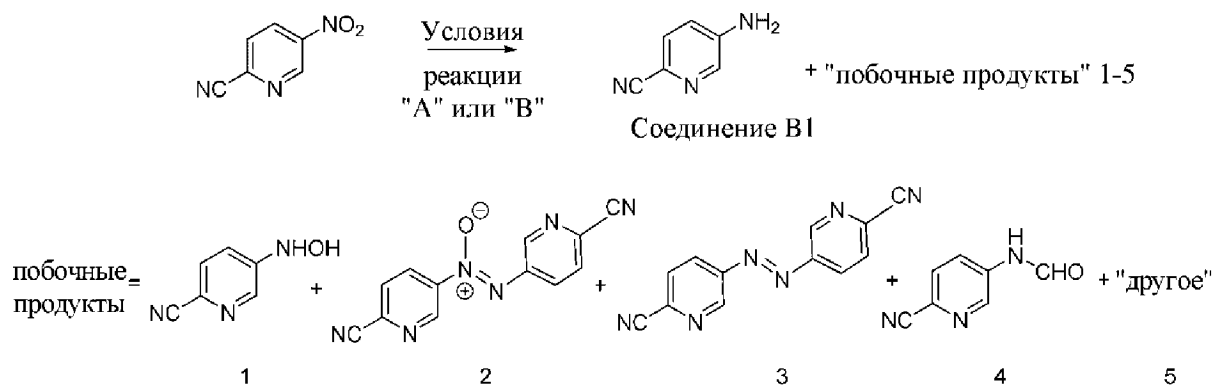


Таблица 2.

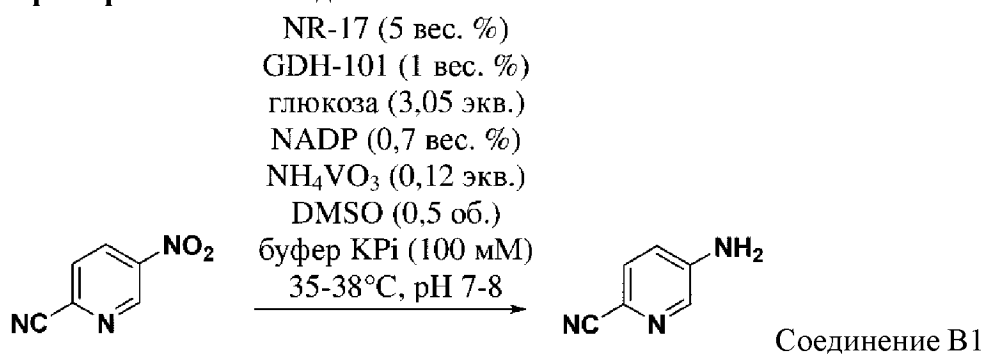
Условия реакции	Время реакции (ч)	Выход В1 (%)	Выход побочного продукта (%)				
			1	2	3	4	5
А	2	81	nd	15	<1	2	2
В	18	95	nd	nd	nd	5	nd
В	24	88	<1	nd	<1	10	2
В	41	86	<1	nd	<1	10	2
В	49	88	<1	<1	1	9	2

В	56	80	<1	<1	<1	15	3
---	----	----	----	----	----	----	---

[143] Условия реакции А были следующими: 10 мг 2-циано-5-нитропиридина; NR-17 (1 вес. %); NH_4VO_3 (1 экв.); NADP+ (14 вес. %); GDH (19 вес. %); глюкоза (4 экв.); DMSO (19 об.); трициновый буфер (170 об.; pH 8); 35°C и время реакции, составляющее 2 ч.

[144] Условия реакции В (периодический режим с подпиткой) были следующими: 2 г 2-циано-5-нитропиридина в 0,7 об. DMSO, добавляемого в течение 63 ч; NR-17 (7 вес. %); NH_4VO_3 (16 мол. %); NADP+ (1 вес. %); GDH (1 вес. %); глюкоза (3 экв.); буфер КРi (9 об.; pH 7,2); 35°C и время реакции, составляющее 18-56 ч.

Пример 6. Синтез соединения В1



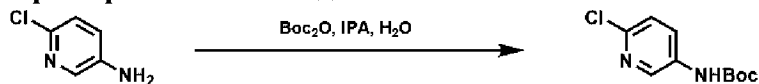
[145] Данный пример демонстрирует синтез соединения В1 в соответствии с вариантами осуществления раскрытых способов.

[146] К взвеси нитроредуктазы (NR-17; 250 мг, 5 мг/мл%), глюкозодегидрогеназы (GDH-105; 50 мг, 1 мг/мл%), кофактора (NADP; 36 мг, 1 мМ), третьего катализатора на основе переходного металла (NH_4VO_3 ; 468 мг, 0,12 экв.) в буфере (буфер КРi; 30 мл, 100 мМ) при значении pH, составляющем примерно 7,5, и температуре, составляющей 20-25°C, добавляли восстановитель (D-глюкозу; 18,2 г, 3,05 экв.) при температуре, составляющей 20-25°C. Реакционную смесь смешивали в течение 10-15 мин. Значение pH реакционной смеси поддерживали на уровне примерно 7,5 с применением основания (например, 40% раствора NaOH). Реакционную смесь нагревали до температуры, составляющей 35-38°C (внутренняя температура). К данной нагретой смеси добавляли раствор 2-циано-5-нитропиридина (5 г, 33,5 ммоль, 100 масс. %) в DMSO (2,5 мл, 0,5 об.) (общий объем раствора 5,5 мл) в течение периода, составляющего 6 ч (например, с применением шприцевого насоса при скорости потока, составляющей 0,015 мл/мин), при поддержании значения pH смеси на уровне 7-8 с применением основания (например, 40% раствора NaOH).

[147] Реакционную массу перемешивали в течение 16 ч при температуре, составляющей 35-38°C. Ход реакции контролировали посредством HPLC. ИРС посредством HPLC: исходный материал=4,1% и продукт=86%. Реакционную смесь охлаждали до температуры, составляющей 20-25°C, и гасили с помощью воды (30 об.), и перемешивали в течение 10-15 мин. Значение pH реакционной смеси регулировали до приблизительно 10. Реакционную смесь фильтровали с удалением нерастворенных частиц

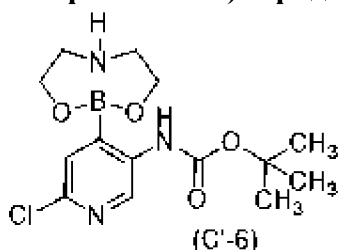
(вес. твердого вещества: 0,3 г). Водный фильтрат экстрагировали с помощью органического растворителя (например, (3×10 об. 2-метилтетрагидрофурана). Объединенные органические слои промывали, все объединенные органические слои и промывали с помощью воды (10 об.), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом при 40-45°C с получением 2,5 г соединения В1 (свободного основания).

Пример 7 - синтез соединения В2



[148] В реактор загружали твердый ди-трет-бутилкарбонат (8,1 г, 1,2 экв.) и твердый 6-хлорпиридин-3-амин (4,0 г, 31 ммоль). После продувки с помощью азота добавляли изопропанол (20 мл, 5,0 л/кг) и смесь нагревали до 55-60°C. Другие подходящие растворители включают трет-бутанол или трет-амиловый спирт. После 19 ч реакцию смесь разбавляли с помощью воды (35 мл, 8,75 л/кг) и смесь выдерживали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь медленно охлаждали до 20°C, выдерживали в течение 2 часов, фильтровали, затем промывали с вытеснением с помощью 35% раствора *i*-PrOH/вода (24 мл, 6 л/кг). Твердое вещество высушивали при температуре окружающей среды при интенсивной продувке азотом с получением *трет*-бутил-(6-хлорпиридин-3-ил)карбамата. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): Δ 8,28 (d, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,79 (bs, 1H), 1,53 (s, 9H); т. пл 128 °С.

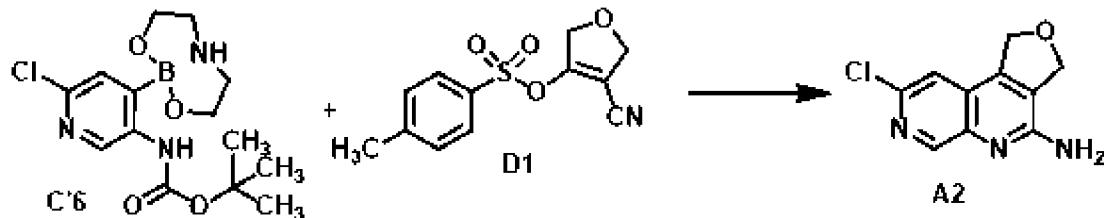
Пример 8 - синтез соединения С'-6, *трет*-бутил-(6-хлор-4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата



[149] Смесь *трет*-бутил-(6-хлорпиридин-3-ил)карбамата (3,0 г, 13,1 ммоль, 1,0 экв.), хлорида магния (3,0 М раствора в тетрагидрофуране, 47,2 ммоль, 3,6 экв.), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (6,66 г, 47,2 ммоль, 3,6 экв.), хлорида лития (665 мг, 15,7 ммоль, 1,2 экв.), тетрагидрофурана (7 мл) и 1,2-диметоксиэтана (38 мл) перемешивали при 25°C в течение > 24 часов до завершения реакции. Добавляли раствор триэтилбората (7,27 г, 49,8 ммоль, 3,8 экв.) в тетрагидрофуране (9 мл). Реакционную смесь выливали в 60 мл водного раствора тартрата калия-натрия и 2-метилтетрагидрофурана и слои разделяли. Органический слой промывали с помощью воды, затем дистиллировали с удалением 1,2-диметоксиэтана и тетрагидрофурана. К потоку продукта в 2-метилтетрагидрофуране (прим. 30 мл) добавляли раствор диэтиламина (1,52 г, 1,44 ммоль, 1,1 экв.) в изопропанол (15 мл). Добавляли гептан (30 мл) и реакцию смесь фильтровали. Осадок продукта промывали с помощью 50% смеси 2-метилтетрагидрофуран/гептан (30

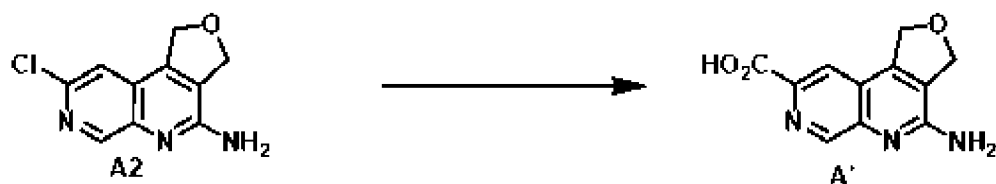
мл) и высушивали при температуре окружающей среды при интенсивной продувке азотом с получением продукта, представляющего собой *трет*-бутил-(6-хлор-4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат (соединение С'-6). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,51 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,25 (bs, 1H), 3,70-3,95 (m, 4H), 3,17-3,23 (m, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Пример 9 - синтез 8-хлор-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-4-амина (A2)



[150] Образец *трет*-бутил-(6-хлор-4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (соединения С'-6) (2,0 г, 5,85 ммоль, 1,0 экв.) объединяли с 2-метилтетрагидрофураном (36 мл) и добавляли 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (соединение D) (2,33 г, 8,78 ммоль, 1,5 экв.). Смесь дважды промывали с помощью 2,5% водного раствора уксусной кислоты (18 мл). К органическому слою продукта добавляли бис(1,5-циклооктадиен)никель(0) (57 мг, 0,176 ммоль, 3 мол. %), тетрафторборат трибутилфосфония (153 мг, 0,527 ммоль, 9 мол. %), триэтиламин (59 мг, 0,585 ммоль, 0,1 экв.), воду (10 мл) и фосфат калия (2,5 г, 11,7 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C. Партию фильтровали, промывали с помощью воды (10 мл), изопропанола (10 мл) и *трет*-бутилметилового эфира (10 мл). Осадок продукта затем высушивали под вакуумом и в потоке азота с получением продукта, представляющего собой 8-хлор-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-4-амин (соединение A2) ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃): 8,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,52 (br s, 2H), 5,27 (br t, J=3,66 Гц, 2H), 5,03 (br t, J=3,66 Гц, 2H).

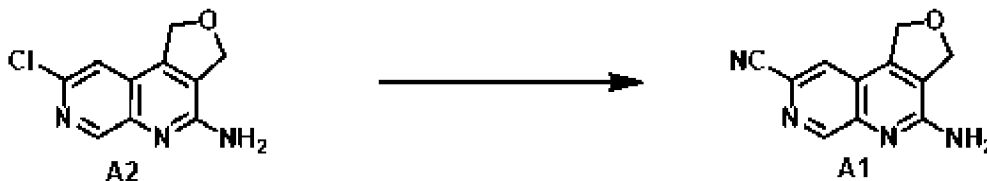
Пример 10 - синтез соединения А', 4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты



[151] 8-Хлор-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-4-амин (соединение A2) (20,0 г, 90,2 ммоль, 1,0 экв.), диметилсульфоксид (900 мл), ацетат палладия(II) (506 мг, 2,26 ммоль, 2,5 мол. %), 1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропанбис(тетрафторборат) (1,38 г, 2,26 ммоль, 2,5 мол. %), воду (24 мл), фенол (25,5 г, 271 ммоль, 3,0 экв.) и карбонат калия (62,3 г, 451 ммоль, 5,0 экв.) объединяли при 50 фунтах на квадратный дюйм монооксида углерода и нагревали до 85°C в течение 21 часа. Смесь охлаждали и вводили атмосферу азота. Партию разбавляли с помощью воды (450 мл), фильтровали и промывали с помощью 33% раствора вода:DMSO (100 мл). К полученному продукту в виде твердого

вещества добавляли воду (700 мл) при 48°C, затем добавляли хлористоводородную кислоту (6 н, 100 мл). Партию охлаждали до 20°C, фильтровали и промывали с помощью воды (100 мл), изопропанола (100 мл) и *трет*-бутилметилового эфира (100 мл). Осадок продукта затем высушивали под вакуумом и в потоке азота с получением продукта, представляющего собой 4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновую кислоту (соединение А'). LCMS: 232,08 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 TFA-d/толуол-d8): 9,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 5,11 (кажущ. s, 4H).

Пример 11 - соединение А1, 4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбонитрил



[152] Смесь бис(1,5-циклооктадиен)никеля(0) (62 мг, 0,23 ммоль, 5 мол. %) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos, 130 мг, 0,23 ммоль, 5 мол. %) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали в течение 20 мин при 20°C. Добавляли 8-хлор-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-4-амин (соединение А2) (1,0 г, 4,51 ммоль, 1,0 экв.) и тетрагидрофуран (5 мл) и растворители удаляли. Партию разбавляли с помощью диметилсульфоксида (30 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (550 мг, 4,51 ммоль, 1,0 экв.). К партии добавляли цианид цинка (425 мг, 3,61 ммоль, 0,8 экв.) и цинковую пыль (88 мг, 1,35 ммоль, 0,3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и разбавляли с помощью 2-метилтетрагидрофурана. Смесь промывали с помощью водного раствора гидроксида аммония, затем воды, затем растворители удаляли. Остаток растворяли в N, N-диметилацетамиде (10 мл) и добавляли гептан (10 мл). Взвесь фильтровали и промывали с помощью изопропанола (10 мл) с получением продукта, представляющего собой соединение А1-4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбонитрила. ¹H ЯМР (400 МГц, TFA-d): 9,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,76 (d, J=3,2 Гц, 2H), 5,59 (s, 2H). LCMS: 213,1 (M+H)⁺.

[153] Все литературные источники, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждый документ был отдельно и конкретно указан как включенный посредством ссылки и был изложен во всей своей полноте в данном документе.

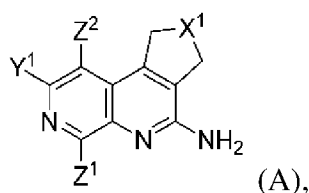
[154] Предусматривается, что упоминание диапазонов значений в данном документе служит исключительно в качестве способа сокращения отдельного указания каждого отдельного значения, входящего в данный диапазон, и каждой конечной точки, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение и конечная точка включены в настоящее описание, как если бы они были отдельно упомянуты в данном

документе.

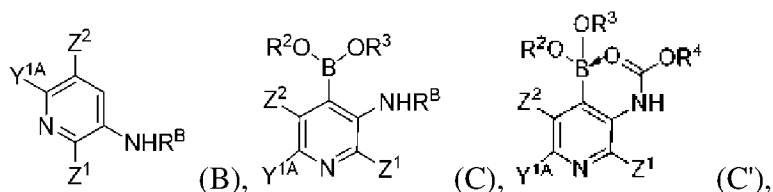
[155] Применение терминов в единственном числе, множественном числе и аналогичных определений в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте нижеследующей формулы изобретения) следует толковать как охватывающее как единственное число, так и множественное число, если в данном документе не указано иное, или это явно не противоречит контексту. Применение термина "по меньшей мере один" с последующим перечнем одного или нескольких элементов (например, "по меньшей мере один из А и В") следует толковать как означающий один элемент, выбранный из перечисленных элементов (А или В) или любой комбинации из двух или более перечисленных элементов (А и В), если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту. Термины "предусматривающий", "имеющий", "включающий" и "содержащий" следует толковать как открытые термины (т. е. означающие "включающий без ограничения"), если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе, или иное явно не противоречит контексту. Применение любых и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего разъяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения А или его соли:

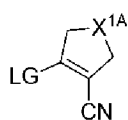


где X^1 представляет собой NH, NR^1 , O, S или SO_2 ; Y^1 представляет собой -CN, -Cl, -CHO, -COOH, -CONHR¹, -CON(R¹)₂ или -CO₂R¹; каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой H, F или C₁-C₆алкил; и каждый R¹ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, включающий (а) смешивание соединения В с первым катализатором на основе переходного металла и борсодержащим соединением с образованием соединения С, когда R^B представляет собой водород, или с образованием соединения С', когда R^B представляет собой -COOR⁴, и необязательно выделение соединения С или соединения С':



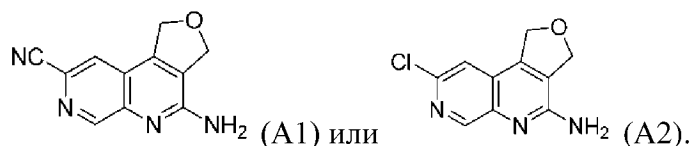
где R^B представляет собой водород или -COOR⁴, каждый из R² и R³ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, или они, когда взяты вместе с атомами бора и кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 8-членный циклический боронат; R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил; Y^{1A} представляет собой -CN, -Cl, -CONHR¹, -CON(R¹)₂ или -CO₂R¹; и

(b) смешивание соединения С или соединения С' с соединением D:



и вторым катализатором на основе переходного металла с образованием соединения А или его соли, где X^{1A} представляет собой NR^7 , O или S, и R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил, бензил или п-метоксибензил; и LG представляет собой уходящую группу.

2. Способ по п. 1, где соединение А характеризуется структурой А1 или А2:

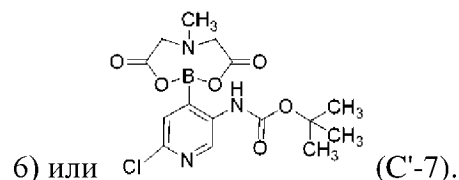
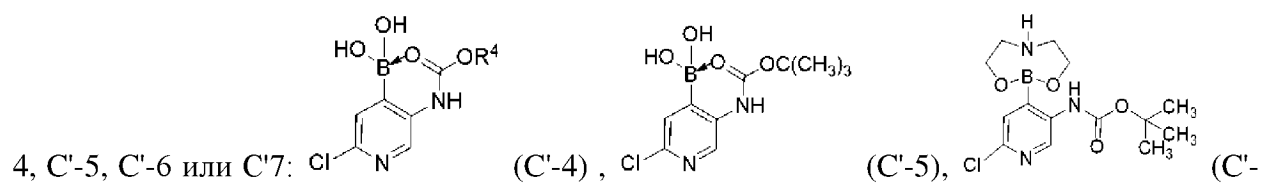


3. Способ по п. 1 или п. 2, где первый катализатор на основе переходного металла содержит иридий.

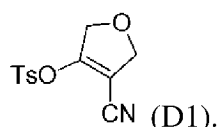
4. Способ по любому из пп. 1-3, где борсодержащее соединение представляет собой 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) или 4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где соединение C' характеризуется структурой C'-

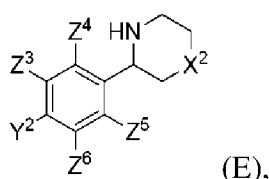


6. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение D характеризуется структурой D1:

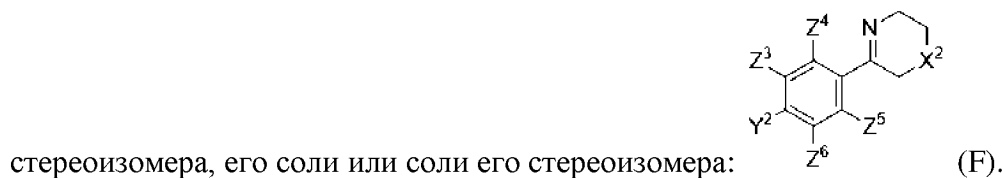


7. Способ по любому из пп. 1-6, где второй катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 1-5 мол. % или вес. % в пересчете на соединение B, и предусматривает палладиевый катализатор или никелевый катализатор.

8. Способ получения соединения E, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера:

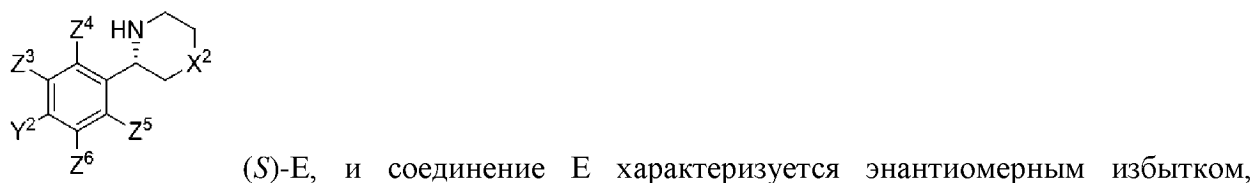


где X² представляет собой NR¹, O или S, R¹ представляет собой C₁-C₆алкил; Y² представляет собой H, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил; и каждый из Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или хлорид; включающий смешивание соединения F или его соли с иминредуктазой (IREД) с образованием соединения E, его



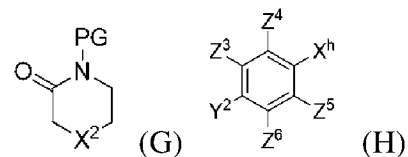
9. Способ по п. 8, где X² представляет собой O, Y² представляет собой CF₃, и каждый из Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ представляет собой H.

10. Способ по п. 8 или п. 9, где соединение E обогащено (S)-стереоизомером:

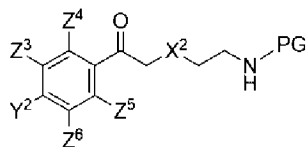


составляющим 95% или больше.

11. Способ по любому из пп. 8-10, дополнительно включающий смешивание соединения G или его соли с соединением H и металлоорганическим реагентом или



металлическим магнием с образованием соединения F',



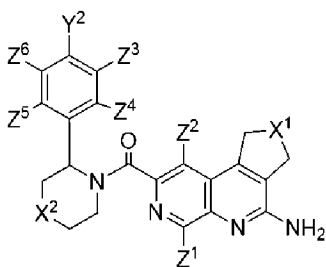
(F'), где PG представляет собой защитную группу, и X^h

представляет собой Cl, Br или I.

12. Способ по п. 11, где металлоорганический реагент представляет собой *i*PrMgCl, и защитная группа выбрана из группы, состоящей из трет-бутилоксикарбонила (Boc), бензилоксикарбонила (Cbz) и триметилсилила (TMS).

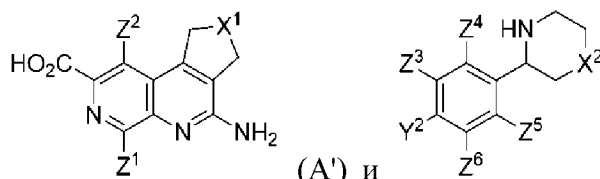
13. Способ по п. 11 или п. 12, дополнительно включающий удаление защитной группы из соединения F' с образованием соединения F или его соли.

14. Способ получения соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера:



(I), включающий смешивание соединения A' или его соли с

соединением E, его стереоизомером, его солью или солью его стереоизомера и средством для реакции сочетания с образованием соединения I, его стереоизомера, его соли или соли



его стереоизомера,

(A') и

(E), где X¹ представляет

собой NH, NR¹, O, S или SO₂; X² представляет собой NR¹, O или S; каждый R¹ независимо представляет собой C₁-C₆алкил; Y² представляет собой H, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил; каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой H, F или C₁-C₆алкил; и каждый из Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или хлорид.

15. Способ по п. 14, где каждый из X¹ и X² представляет собой O; Y² представляет собой -CF₃; и каждый из Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ представляет собой H.

16. Способ по п. 14 или п. 15, где средство для реакции сочетания выбрано из

группы, состоящей из гексафторфосфата хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (ТСФН), тетрафторбората O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТОТУ), гексафторфосфата 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (СОМУ), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиный-3-оксида (НАТУ), N-оксида гексафторфосфата N-[(1*H*-бензотриазол-1-ил)-(диметиламино)метиле]-N-метилметанамина (НВТУ), тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТВТУ), ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ТЗР), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорида (ВОРСI), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (СДМТ), 1,1'-карбонилдиимидазола (СДИ) и гексафторфосфата 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси-трис-пирролидинофосфония (РyOxim).

17. Способ по п. 16, где средство для реакции сочетания представляет собой тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТВТУ).

18. Способ по п. 16, где средство для реакции сочетания представляет собой СДИ.

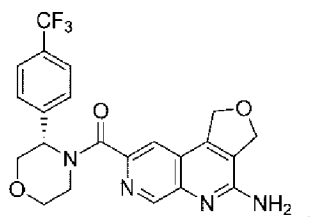
19. Способ по любому из пп. 14-18, где смешивание проводят в присутствии добавки.

20. Способ по п. 19, где добавка представляет собой *N*-метилимидазол (NMI) или триэтиламин.

21. Способ по п. 19, где добавка представляет собой трифторметансульфовую кислоту, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту или йодистоводородную кислоту.

22. Способ по любому из пп. 14-21, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации соединения I, его стереоизомера, его соли или соли его стереоизомера.

23. Способ по любому из пп. 14-22, где соединение I характеризуется структурой:



24. Способ по любому из пп. 1-13, где соединение В характеризуется структурой



25. Способ по п. 24, дополнительно включающий смешивание 2-циано-5-

нитропиридина: , или 2-хлор-5-нитропиридина: , или их соли с нитроредуктазой в растворителе с образованием соединения В1, соединения В1' или их соли.

26. Способ по п. 25, где нитроредуктаза представляет собой NR-17 или NR-X36 и

присутствует в количестве, составляющем 5-7 вес. % в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

27. Способ по п. 25 или п. 26, дополнительно включающий смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или их соли и нитроредуктазы в присутствии одного или нескольких из глюкозодегидрогеназы (GDH), третьего катализатора на основе переходного металла, кофактора, восстановителя или буфера.

28. Способ по п. 27, где третий катализатор на основе переходного металла содержит ванадий, железо, медь или их комбинацию.

29. Способ по п. 28, где третий катализатор на основе переходного металла представляет собой метаванадат аммония (NH_4VO_3) или пентоксид ванадия (V_2O_5).

30. Способ по любому из пп. 27-29, где третий катализатор на основе переходного металла присутствует в количестве, составляющем 0,01-2,5 экв. в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин или 2-хлор-5-нитропиридин.

31. Способ по любому из пп. 27-30, где глюкозодегидрогеназа выбрана из группы, состоящей из GDH-101, GDH-105, CDX-901 и их комбинации.

32. Способ по любому из пп. 27-31, где восстановитель представляет собой глюкозу.

33. Способ по любому из пп. 27-32, где буфер содержит трициновый буфер, калий-фосфатный буфер, 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту (HEPES), *трис*(гидроксиметил)аминометан (Трис) или их комбинацию.

34. Способ по любому из пп. 25-33, где смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или их соли с нитроредуктазой осуществляют в растворителе, содержащем воду, диметилсульфоксид (DMSO), толуол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), изопропилацетат или их комбинацию.

35. Способ по п. 34, где растворитель содержит 0,5-20 объемов DMSO в пересчете на 2-циано-5-нитропиридин.

36. Способ по любому из пп. 25-35, где смешивание 2-циано-5-нитропиридина, 2-хлор-5-нитропиридина или их соли с нитроредуктазой осуществляют при температуре, составляющей 32-38°C.

По доверенности