

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491508 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.27

(51) Int. Cl. C07D 491/052 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.27

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНЫХ РАЗРУШИТЕЛЕЙ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) 63/305,520; 63/409,060

(32) 2022.02.01; 2022.09.22

(33) US

(86) PCT/US2023/011671

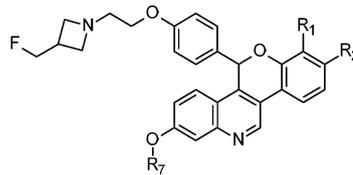
(87) WO 2023/150056 2023.08.10

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Аргуеллес Дельгадо Алонсо Хосе,
Ческис Борис Арнольдович, Хавк
Маи Хан Нгуйен, Кьелль Дуглас
Пэттон, Лу Юй, Магнус Николас
Эндрю, Ремик Дэвид Майкл (US)

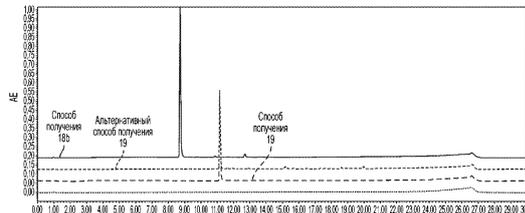
(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Джермакян Р.В., Строкова О.В. (RU)

(57) Описаны способы получения избирательных разрушителей эстрогенового рецептора (SERD) формулы А, а также их промежуточных соединений, их солей, включая фармацевтически приемлемую соль, и их фармацевтических композиций



(A),

причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG.



A1

202491508

202491508

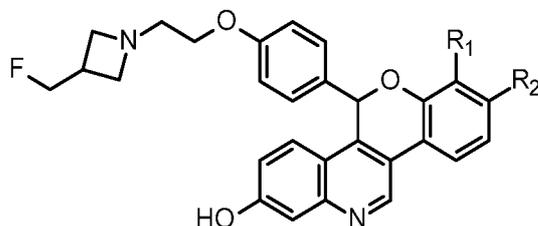
A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНЫХ РАЗРУШИТЕЛЕЙ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

5 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

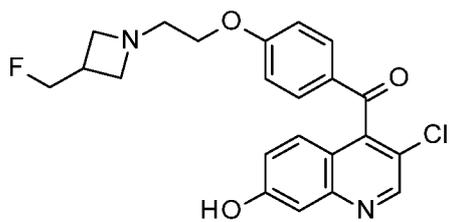
Избирательные разрушители эстрогеновых рецепторов (SERD) связываются с эстрогеновым рецептором (ER) и подавляют опосредованную ER транскрипционную активность. Разрушение и подавление, вызванные SERD, могут быть полезны при лечении различных пролиферативных иммуноопосредованных расстройств, расстройств пролиферации клеток, включая такие виды рака, как рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак матки, рак желудка и рак легкого, а также мутаций из-за возникающей резистентности. Некоторые примеры низкомолекулярных SERD описаны в литературе (см., например, WO2005073204, WO2014205136 и WO2016097071). Тем не менее существует потребность в новых SERD для лечения ER-положительных видов рака, таких как рак молочной железы, рак желудка и/или рак легкого.

Как описано в патенте США № 10,654,866 (патент '866), была обнаружена серия SERD следующей формулы вместе с их фармацевтически приемлемыми солями:

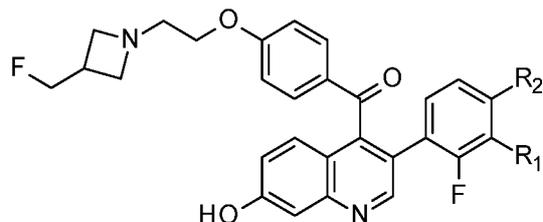


20 причем один из R₁ и R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H. Эти SERD являются эффективными ингибиторами пролиферации клеток и обычно проявляют лучшие фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) свойства по сравнению с другими известными и охарактеризованными SERD.

25 В патенте '866 описаны синтетические способы получения этих соединений, в которых используются следующие промежуточные соединения:

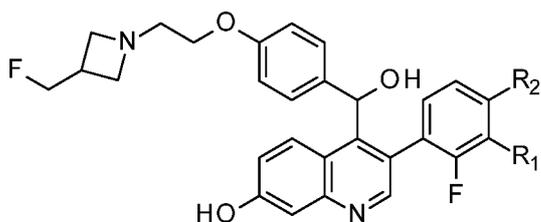


A-1



A-2

и



A-3

Где R₁ или R₂ независимо представляет собой Cl, F, —CF₃ или —CH₃, а другой представляет собой водород. Эти промежуточные соединения связываются с эстрогеновым рецептором (ER) и подавляют транскрипционную активность, опосредованную ER и, следовательно, представляют собой активные промежуточные соединения SERD. —Поскольку эти промежуточные соединения представляют собой активные SERD, их применение требует особых условий, таких как использование лабораторий с высоким уровнем защиты, которые являются дорогостоящими и ограничены по количеству.

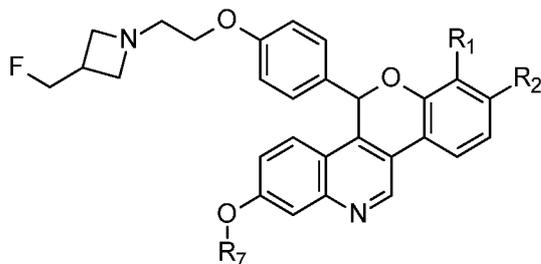
В настоящем документе описаны новые способы и промежуточные соединения, которые позволяют избежать применения активных промежуточных соединений SERD. Более того, вероятность активных загрязнителей SERD значительно снижается, и не требуются лаборатории с высоким уровнем защиты. Эти новые способы обеспечивают эффективный, экономичный и простой синтез активных соединений SERD с использованием экологически чистых реагентов, оптимальным контролем примесей и образованием кристаллических материалов. Кристаллические материалы позволяют легко очищать активные соединения SERD.

Дополнительно также описаны новые промежуточные соединения, используемые для получения активных соединений SERD, таких как соединения формулы А (ниже), и их фармацевтически приемлемых солей. Способы, описанные в настоящем документе, минимизируют наличие активных промежуточных соединений и примесей SERD и, следовательно, также минимизируют потребность в использовании условий производства с высокой эффективностью / высоким уровнем защиты. Это значительно повышает

эффективность и безопасность способов получения соединений формулы А при одновременном снижении производственных затрат.

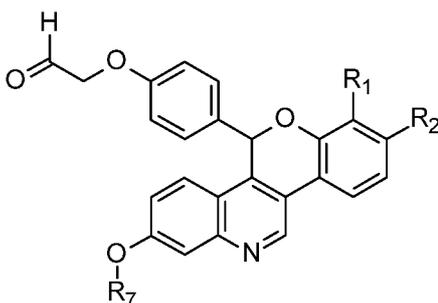
ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 В настоящем документе описаны способы получения соединения формулы А:



A

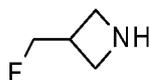
или его фармацевтически приемлемой соли, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, причем способ включает реакцию соединения структуры 8:



8

10

или его соли, при этом R₇ представляет собой PG или H; причем PG представляет собой спиртовую защитную группу, в растворителе с амином структуры 9

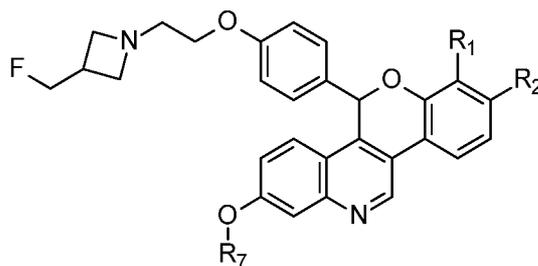


9

15 или его солью и восстановителем. Приемлемые восстановители описаны в других разделах в данной заявке.

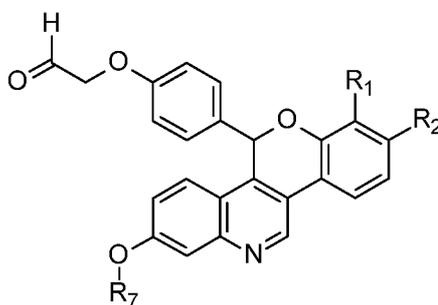
Промежуточные соединения, используемые для получения соединений формулы А, также описаны в настоящем документе.

В настоящем документе описаны соединения формулы А



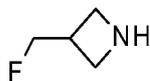
или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇

5 представляет собой H или PG, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

или его соли в растворителе с амином структуры 9

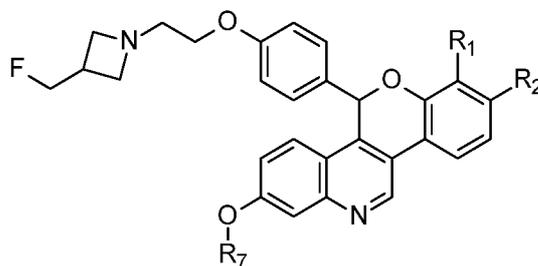


9

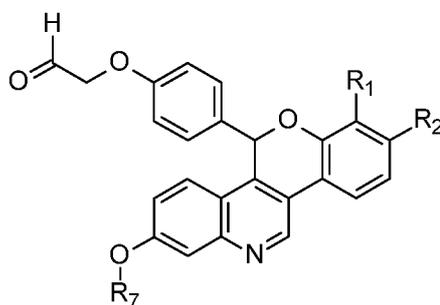
или его солью и восстановителем. Приемлемые восстановители описаны в других

10 разделах в данной заявке.

В настоящем документе описаны соединения формулы А

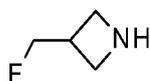


или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R_1 , либо R_2 независимо представляет собой Cl, F, $-CF_3$ или $-CH_3$, а другой представляет собой H; и R_7 представляет собой H или PG, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

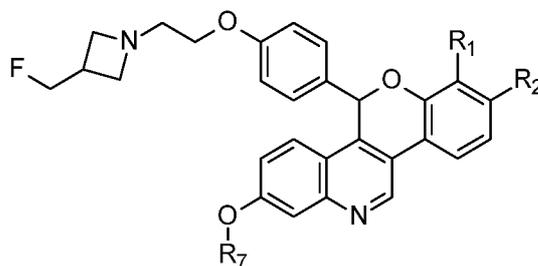
5 или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

или его солью и восстановителем, при этом соединения формулы А имеют энантиомерный избыток по меньшей мере примерно 92%.

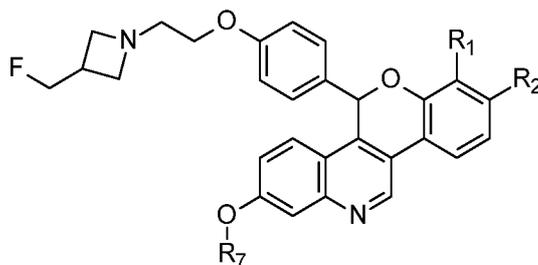
В настоящем документе описаны соединения формулы А



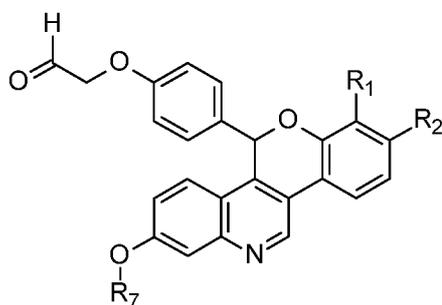
10

или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R_1 , либо R_2 независимо представляет собой Cl, F, $-CF_3$ или $-CH_3$, а другой представляет собой H; и R_7 представляет собой H или PG, который содержит спирт C_3-C_7 . Соединения формулы А можно получить с использованием способов, описанных в настоящем документе.

15 В настоящем документе описаны соединения формулы А

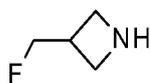


или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R_1 , либо R_2 независимо представляет собой Cl, F, $-CF_3$ или $-CH_3$, а другой представляет собой H; и R_7 представляет собой H или PG, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

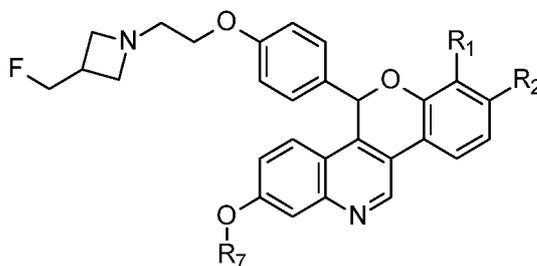
5 или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

или его солью и восстановителем, при этом соединение формулы А содержит спирт C_3-C_7 .

В настоящем документе описаны соединения формулы А

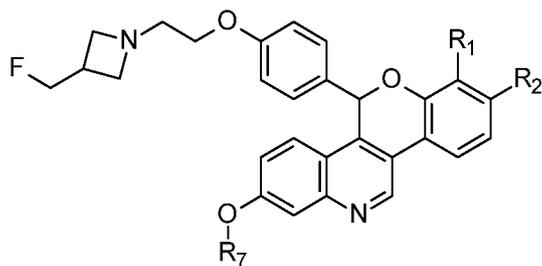


10

или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R_1 , либо R_2 независимо представляет собой Cl, F, $-CF_3$ или $-CH_3$, а другой представляет собой H; и R_7 представляет собой H или PG, имеющий чистоту по меньшей мере 98% площади и содержащий менее 1% площади одной или более примесей на основе дигидрохинолина или хинолина, которые определены ниже. Соединения формулы А можно получить с использованием способов, описанных в настоящем документе.

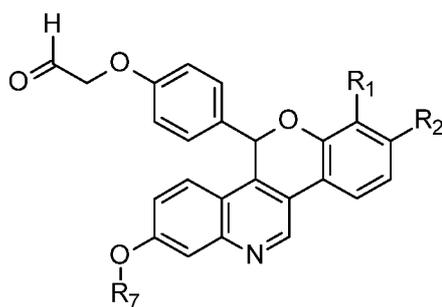
15

В настоящем документе описаны соединения формулы А



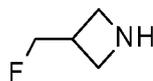
или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇

5 представляет собой H или PG, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

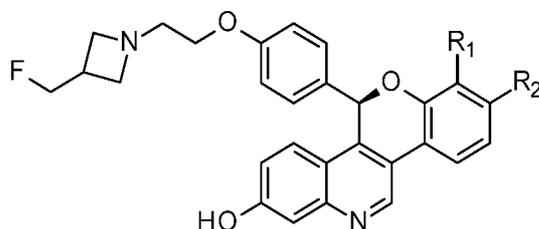
или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

или его солью и восстановителем, при этом соединение формулы А имеет чистоту по
10 меньшей мере 98% площади и содержит менее 1% площади одной или более примесей на основе дигидрохинолина или хинолина, которые определены ниже.

В настоящем документе описаны соединения формулы В



или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R₁, либо R₂ независимо
15 представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, имеющий чистоту по меньшей мере 98% площади, содержащий менее 1% площади одной или более примесей на основе дигидрохинолина или хинолина.

В настоящем документе также описан способ получения пиридин-борана, включающий: реакцию соли пиридиния и натрия борогидрида в растворителе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

ФИГ. 1 представляет собой хромотографическое наложение способа получения 18b, способа получения 19 и альтернативного способа получения 19 с использованием хромотографической системы 1.

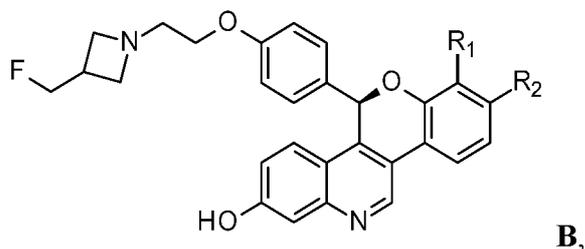
ФИГ. 2 представляет собой расширенную версию Фиг. 1.

ФИГ. 3 представляет собой хромотографическое наложение способа получения 18b, способа получения 19 и альтернативного способа получения 19 с использованием хромотографической системы 2.

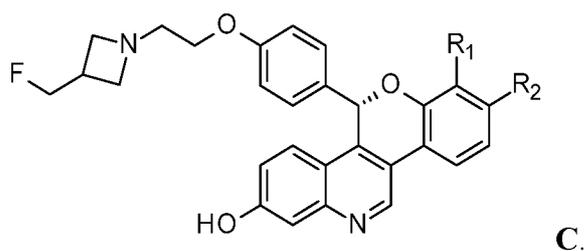
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем документе описаны несколько способов получения соединения формулы А. Хотя эти способы изменяют порядок добавления группы или части молекулы к ядру хинолина или других манипуляций, в каждом способе используется реакция между структурами 8 и 9. Как описано ниже, соединения формулы А содержат хиральный центр, и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для получения энантиобогащенного материала.

Соединения формулы А содержат хиральный центр, и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для получения рацемической формулы А или энантиобогащенной формулы А, которая содержит преимущественно R-энантиомер или S-энантиомер. R- и S-энантиомеры, охватываемые формулой А, показаны непосредственно ниже. R-энантиомерная форма представлена в формуле В:

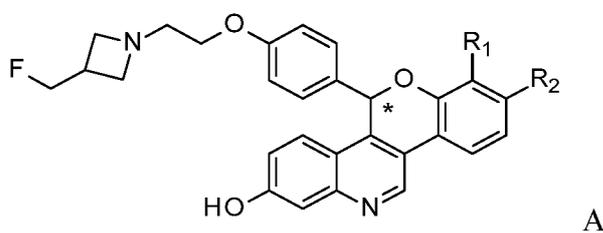


а S-энантиомерная форма представлена в формуле С:



Энантиообогащенные соединения формулы А, т. е. соединения формулы В (где энантиомера формулы В больше, чем энантиомера формулы С) и формулы С (где энантиомера формулы С больше, чем энантиомера формулы В), можно получить посредством хирального синтеза (как описано в настоящем документе) или рацемическую формулу А можно разделить с получением энантиообогащенного материала с использованием способов, известных в данной области, таких как хиральная хроматография или посредством преобразования рацемической формулы А в диастереомерные соли, разделения диастереомерных солей, преобразования диастереомерных солей в несолевую форму и выделения энантиообогащенного соединения. Хотя формулу А можно разделить, как описано выше, любое рацемическое промежуточное соединение, описанное в настоящем документе, можно разделить с использованием способов, известных в данной области, и полученное энантиообогащенное соединение можно использовать для получения энантиообогащенных соединений формулы В или формулы С.

Соединения формул А, В и С, которые можно получить с использованием способов, описанных в настоящем документе, описаны в таблице 1 (в этих соединениях R₇ представляет собой Н):



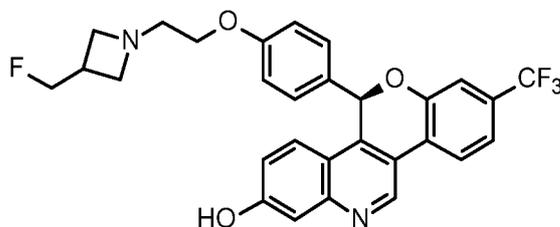
20

Соединение	R ₁	R ₂	Сtereo при (*)
А-1	Н	CF ₃	Рацемический
А-2	CF ₃	Н	Рацемический
А-3	Н	Cl	Рацемический
А-4	Cl	Н	Рацемический

A-5	H	F	Рацемический
A-6	F	H	Рацемический
A-7	H	CH ₃	Рацемический
A-8	CH ₃	H	Рацемический
B-1	H	CF ₃	R
B-2	CF ₃	H	R
B-3	H	Cl	R
B-4	Cl	H	R
B-5	H	F	R
B-6	F	H	R
B-7	H	CH ₃	R
B-8	CH ₃	H	R
C-1	H	CF ₃	S
C-2	CF ₃	H	S
C-3	H	Cl	S
C-4	Cl	H	S
C-5	H	F	S
C-6	F	H	S
C-7	H	CH ₃	S
C-8	CH ₃	H	S

В одном из вариантов осуществления соединения формулы А имеют R-энантиомерную форму, т. е. представляют собой формулу В.

5 В особенно предпочтительном варианте осуществления соединение формулы В представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления это соединение представляет собой свободный амин. В другом варианте осуществления это соединение представляет собой тозилатную соль. В

дополнительном варианте осуществления это соединение получают по любому из способов, описанных в настоящем документе.

В настоящем документе также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения формул А, В и С, как описано в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом, носителем или разбавителем. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть получены с использованием фармацевтически приемлемых добавок. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая (-ые) добавка (-и)» относится к одному или более носителям, разбавителям и эксципиентам, которые совместимы с другими добавками к композициям или составам и не вредны для пациента. Соединения формулы А, В и С или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно составлять в виде фармацевтических композиций, вводимых различными путями, такими как перорально или внутривенно (в/в). Биодоступность часто является фактором лечения рака, и полезна возможность выбора способов введения и фармацевтических композиций для контроля или оптимизации биодоступности активного ингредиента. Например, пероральная биодоступная композиция SERD будет особенно полезной. Считается, что соединения формулы А, В и С или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем документе, обладают пероральной биодоступностью. Примеры фармацевтических композиций и способов их получения приведены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, L. V. Allen Jr, Editor, 22nd Ed., Mack Publishing Co., 2012. Не имеющие ограничительного характера примеры фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов включают следующие: солевой раствор, вода, крахмал, сахара, маннит и производные кремнезема; связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон; каолин и бентонит; а также полиэтиленгликоли.

В соответствии с различными аспектами и вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, в настоящем документе описаны новые способы получения соединений формулы А, В и С. Соединения формулы А, В и С можно получить с использованием реагентов и схем реакций, представленных в разделе «Схемы, способы получения и примеры» ниже. Конкретные этапы синтеза для каждого из описанных путей можно комбинировать по-разному или в сочетании с этапами из других процедур для получения соединений формулы А, В и С, как описано в настоящем документе, или их солей, включая фармацевтически приемлемые соли.

Продукты можно выделять стандартными способами, хорошо известными в данной области, включая экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрацию, растирание и кристаллизацию. Реагенты и исходные материалы легко доступны рядовому специалисту в данной области, например из коммерческих источников, или их можно
5 получить с использованием способов, известных специалистам.

В некоторых аспектах в описании предложены способы синтеза новых промежуточных соединений и процессы, используемые для синтеза соединений формулы А, В и С, как описано в настоящем документе. В таких аспектах в описании предложены композиции вещества, содержащие новые промежуточные соединения и их соли. Кроме
10 того, некоторые промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать одну или более защитных групп. Защитная группа может варьировать и может быть одинаковой или может различаться в каждом случае в зависимости от конкретных условий реакции и конкретных преобразований, которые необходимо осуществить. Типичные условия защиты и удаления защитных групп известны специалистам в данной
15 области и описаны в литературе (см., например, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, by Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Отдельные изомеры, энантиомеры и диастереомеры могут быть отделены или разделены специалистом в данной области в любой удобный момент синтеза соединений
20 формулы А, В и С, как описано в настоящем документе, такими методиками, как избирательная кристаллизация или хиральная хроматография (см., например, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E. L. Eliel and S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994).

Специалист в данной области также оценит, что соединения формулы А, В и С и их
25 фармацевтически приемлемые соли могут быть дейтерированы или тритированы (где по меньшей мере один водород заменен дейтерием или тритием), и такие молекулы входят в объем соединений, описанных в настоящем документе. Дейтерированные и тритированные соединения обогащены дейтерием и/или тритием до концентраций, превышающих те, которые могут быть обнаружены в природе.

В дейтерированных соединениях, включая промежуточные соединения, описанные
30 в настоящем документе, по меньшей мере одно положение изотопно обогащено (изотопно обогащенное соединение отличается от «не изотопно обогащенного» соединения, в котором процентное содержание различных изотопов по существу совпадает с процентным содержанием в природе) по меньшей мере на 20% по отношению к не

изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере два положения изотопно обогащены по меньшей мере на 20% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере три положения изотопно обогащены по меньшей мере на 20% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере четыре положения изотопно обогащены по меньшей мере на 20% по отношению к не изотопно обогащенному соединению.

В дейтерированных соединениях, включая промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, по меньшей мере одно положение изотопно обогащено (изотопно обогащенное соединение отличается от «не изотопно обогащенного» соединения, в котором процентное содержание различных изотопов по существу совпадает с процентным содержанием в природе) по меньшей мере на 30% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере два положения изотопно обогащены по меньшей мере на 30% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере три положения изотопно обогащены по меньшей мере на 30% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере четыре положения изотопно обогащены по меньшей мере на 30% по отношению к не изотопно обогащенному соединению.

В дейтерированных соединениях, включая промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, по меньшей мере одно положение изотопно обогащено (изотопно обогащенное соединение отличается от «не изотопно обогащенного» соединения, в котором процентное содержание различных изотопов по существу совпадает с процентным содержанием в природе) по меньшей мере на 40% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере два положения изотопно обогащены по меньшей мере на 40% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере три положения изотопно обогащены по меньшей мере на 40% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере четыре положения изотопно обогащены по меньшей мере на 40% по отношению к не изотопно обогащенному соединению.

В дейтерированных соединениях, включая промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, по меньшей мере одно положение изотопно обогащено (изотопно обогащенное соединение отличается от «не изотопно обогащенного» соединения, в

котором процентное содержание различных изотопов по существу совпадает с процентным содержанием в природе) по меньшей мере на 50% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере два положения изотопно обогащены по меньшей мере на 50% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере три положения изотопно обогащены по меньшей мере на 50% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере четыре положения изотопно обогащены по меньшей мере на 50% по отношению к не изотопно обогащенному соединению.

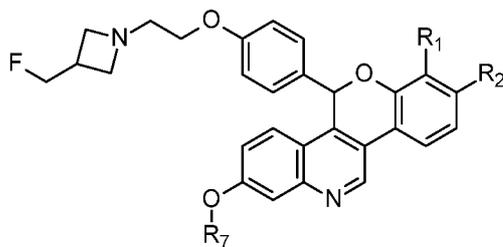
10 В дейтерированных соединениях, включая промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, по меньшей мере одно положение изотопно обогащено (изотопно обогащенное соединение отличается от «не изотопно обогащенного» соединения, в котором процентное содержание различных изотопов по существу совпадает с процентным содержанием в природе) по меньшей мере на 60% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере два положения изотопно обогащены по меньшей мере на 60% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере три положения изотопно обогащены по меньшей мере на 60% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере четыре положения изотопно обогащены по меньшей мере на 60% по отношению к не изотопно обогащенному соединению.

25 В дейтерированных соединениях, включая промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, по меньшей мере одно положение изотопно обогащено (изотопно обогащенное соединение отличается от «не изотопно обогащенного» соединения, в котором процентное содержание различных изотопов по существу совпадает с процентным содержанием в природе) по меньшей мере на 70% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере два положения изотопно обогащены по меньшей мере на 70% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере три положения изотопно обогащены по меньшей мере на 70% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере четыре положения изотопно обогащены по меньшей мере на 70% по отношению к не изотопно обогащенному соединению.

В дейтерированных соединениях, включая промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, по меньшей мере одно положение изотопно обогащено (изотопно обогащенное соединение отличается от «не изотопно обогащенного» соединения, в котором процентное содержание различных изотопов по существу совпадает с процентным содержанием в природе) по меньшей мере на 80% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере два положения изотопно обогащены по меньшей мере на 80% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере три положения изотопно обогащены по меньшей мере на 80% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере четыре положения изотопно обогащены по меньшей мере на 80% по отношению к не изотопно обогащенному соединению.

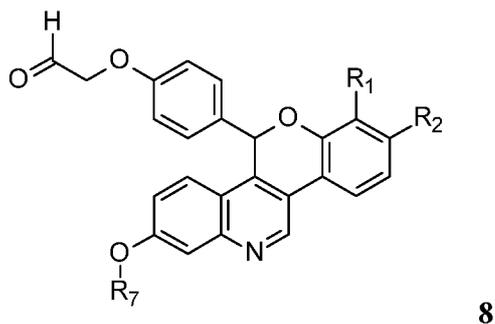
В дейтерированных соединениях, включая промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, по меньшей мере одно положение изотопно обогащено (изотопно обогащенное соединение отличается от «не изотопно обогащенного» соединения, в котором процентное содержание различных изотопов по существу совпадает с процентным содержанием в природе) по меньшей мере на 90% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере два положения изотопно обогащены по меньшей мере на 90% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере три положения изотопно обогащены по меньшей мере на 90% по отношению к не изотопно обогащенному соединению. В другом варианте осуществления по меньшей мере четыре положения изотопно обогащены по меньшей мере на 90% по отношению к не изотопно обогащенному соединению.

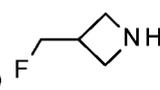
В одном аспекте в настоящем документе описан способ получения соединения или его солей формулы А:



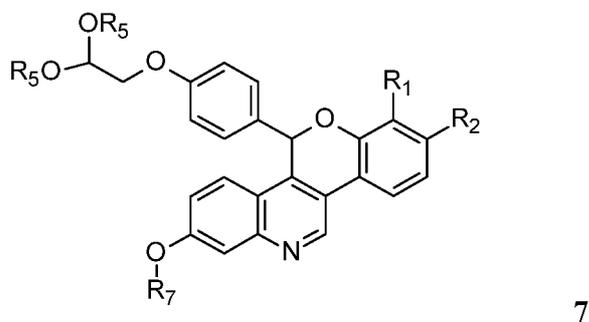
А

причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG,
при этом способ включает реакцию соединения структуры:



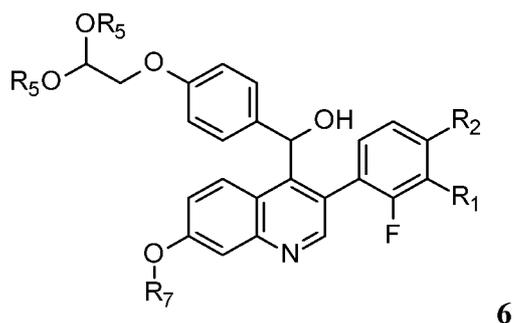
или его соли в растворителе с амином структуры **9**  или его солью и восстановителем.

5 В вариантах осуществления способ может включать получение соединения структуры **8** или его соли, причем способ содержит реакцию соединения структуры



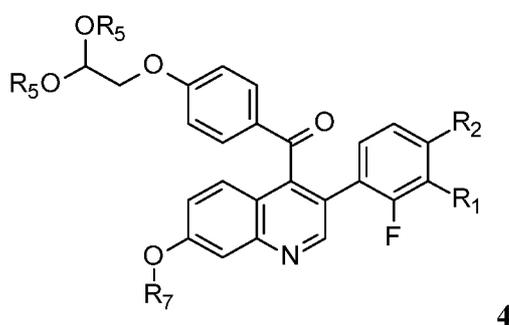
10 при этом каждый R₅ независимо представляет собой C₁–C₆ алкил или две объединенные группы R₅ представляют собой –CH₂CH₂– или –CH₂CH₂CH₂–, а R₇ представляет собой PG или H; причем PG представляет собой спиртовую защитную группу, в гидролитических условиях при pH примерно 6 или менее. В некоторых вариантах осуществления гидролитические условия включают в себя реакцию с кислотой. В одном варианте осуществления R₇ представляет собой H. В альтернативном варианте осуществления R₇ представляет собой защитную группу (PG).

15 В некоторых вариантах осуществления способ может включать получение соединения структуры **7** или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры

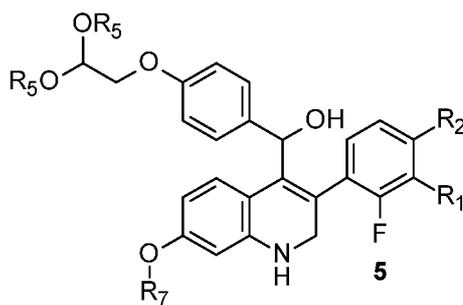


в щелочных условиях, эффективных для депротонирования гидроксильной группы, с целью циклизации соединения. В некоторых вариантах осуществления щелочные условия могут включать в себя основание, выбранное из Cs_2CO_3 , NaNH , *трет*-бутоксид натрия, NaOH , LiOH , KOH и алкоксидов, таких как метоксид, этоксид, *трет*-пентоксид натрия или *трет*-пентоксид калия, где противоион получен из элемента группы I или группы II или ненуклеофильного основания, такого как DBU. В одном варианте осуществления основание включает в себя по меньшей мере одно из Cs_2CO_3 , *трет*-пентоксида натрия или NaOH .

В некоторых вариантах осуществления способ включает получение соединения структуры **6** или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры

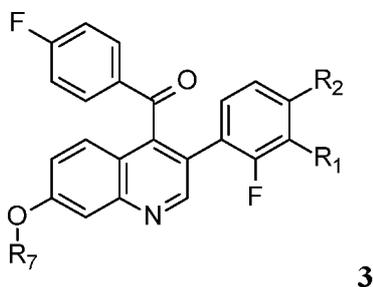


в условиях, эффективных для восстановления кетона с образованием спирта **6**. При восстановлении кетона **4** также может образовываться некоторое количество дигидрохинолина **5**. Дигидрохинолин можно окислить обратно до хинолина **6** с помощью по меньшей мере одного окислителя.



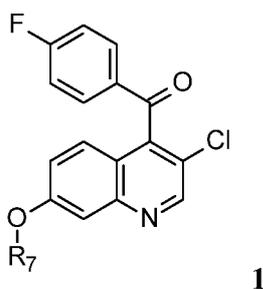
Примеры окислителей включают в себя, без ограничений, MnO_2 , DDQ и кислород. В некоторых вариантах осуществления окислитель представляет собой MnO_2 . Специалисту в данной области также понятно, что кетон может быть восстановлен в стандартных восстановительных условиях, таких как NaBH_4 , LiBH_4 , LiAlH_4 , NaBH_3CN , STAB, или гидрированием, таким как водород/палладий или гидридные реагенты, с получением рацемического спирта, который может быть подвергнут хиральному разделению.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать получение соединения структуры 4 или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры

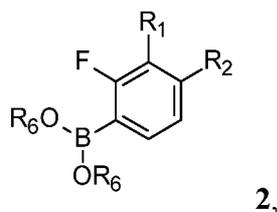


- 5 в условиях, эффективных для выполнения межмолекулярного нуклеофильного ароматического замещения (S_NAr) фторгруппы таким соединением, как 2,2-диэтоксиэтанол, 2,2-диметоксиэтанол, 2-гидроксиметил-1,3-диоксан или 2-гидроксиметил-1,3-диоксолан, защищенный альдегид-2-углеродный фрагмент-спирт, с образованием 4. Ацетали, такие как диметилацеталь, диэтилацеталь, или $-CH_2CH_2-$, или $-CH_2CH_2CH_2-$, представляют собой не имеющие ограничительного характера примеры альдегидных защитных групп, которые можно использовать в способах, описанных в настоящем документе.

- 15 В некоторых вариантах осуществления способ включает получение соединения структуры 3 или его соли, причем способ включает реакцию кросс-сочетания между соединением структуры

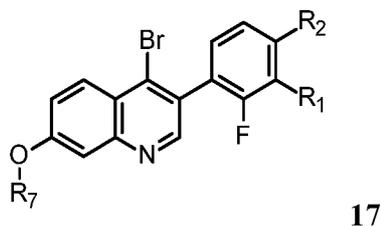


и соединением структуры

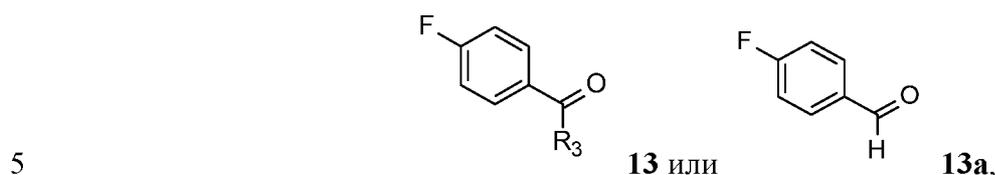


- 20 где R_6 может представлять собой водород или алкил, или структуры, где две группы R_6 соединены по меньшей мере двумя углеродами, с образованием диоксабороланов или диоксаборинанов, в условиях, содержащих палладиевый или никелевый катализатор, эффективный для образования соединения структуры 3.

Альтернативно в некоторых вариантах осуществления в способе можно получать соединение структуры **3** или его соль посредством реакции соединения структуры **17**



с соединением структуры **13** (хлорангидрид или амид Вайнреба) или **13a** (альдегид)



где $R_3 = Cl$ или $HN(OMe)R_4$ и $R_4 = C_1-C_4$ алкил, в стандартных условиях реакции Гриньяра или реакции присоединения литирования. В случаях, когда используют **13a**, конечный продукт представляет собой спирт, который впоследствии окисляют до кетона с использованием способов, описанных в настоящем документе, или способов, известных в данной области.

10

Соединения формулы А, В и С, как описано в настоящем документе, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции можно использовать для лечения рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака матки, рака желудка или рака легкого. Способы лечения включают введение терапевтически эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся пациенту. Описанные в настоящем документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать при лечении рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака матки, рака желудка и рака легкого, а также мутаций, вызванных возникающей резистентностью. Виды рака эндометрия включают в себя эндометриоидный рак эндометрия.

15

20

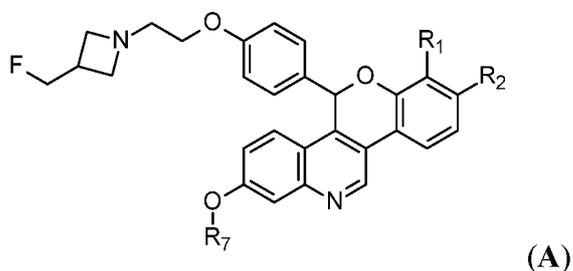
Соединения формулы А, В и С и их фармацевтически приемлемые соли находят применение в производстве лекарственного препарата для лечения рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака матки, рака желудка или рака легкого, а также других заболеваний и расстройств, связанных с пролиферацией клеток, в частности нерегулируемой пролиферацией клеток, обусловленной транскрипцией ER.

25

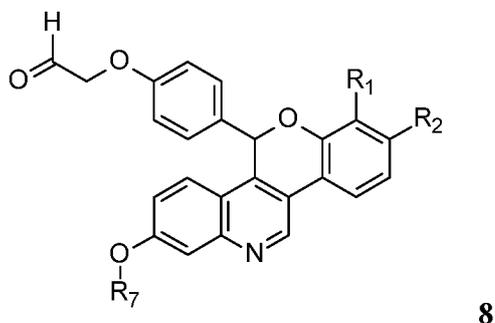
Эти и другие аспекты и варианты осуществления представлены более подробно в последующем описании.

В настоящем документе описаны новые способы получения тетрациклических соединений и их фармацевтических солей, которые действуют как SERD. SERD, полученные с помощью описанных в настоящем документе способов и процессов, обеспечивают ингибирование опосредованной ER транскрипции, что будет полезно при лечении таких видов рака, как рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак матки, рак желудка и рак легкого, а также мутаций из-за возникающей резистентности. Виды рака эндометрия включают в себя эндометриоидный рак эндометрия. Эти SERD могут использоваться либо в качестве отдельных агентов, либо в комбинации с другими классами лекарственных средств, включая избирательные модуляторы эстрогенового рецептора (SERM), ингибиторы ароматазы, ингибиторы CDK4, ингибиторы CDK6, ингибиторы PI3K и ингибиторы mTOR для лечения рака, положительного по рецептору гормонов, такого как рак молочной железы, рак желудка и/или рак легкого

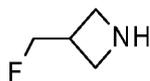
В одном из аспектов в описании предложен способ получения соединения или его соли формулы А:



причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, при этом способ включает реакцию соединения структуры:



или его соли в растворителе с амином структуры 9

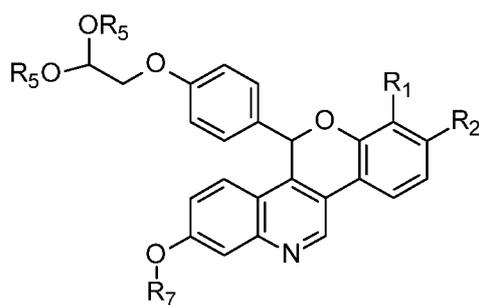


9

или его солью и восстановителем. Примеры приемлемых растворителей включают в себя полярные растворители. Полярные растворители включают в себя спирты, простые эфиры, нитрилы и некоторые галогенированные углеводороды. Примеры приемлемых спиртовых растворителей включают в себя MeOH, EtOH, *трет*-бутанол изопропилового спирта, *трет*-амиловый спирт, а приемлемые простые эфиры включают в себя THF, циклопентилметиловый эфир, метил-третбутиловый эфир и 2-МеТНФ. АСN представляет собой пример приемлемого нитрильного растворителя. Приемлемые галогенированные растворители включают в себя DCM, хлороформ и 1,2-дихлорэтан. Другие растворители, которые можно использовать, включают в себя DMF NMP, NBP, DMSO и DMAС. Можно использовать комбинации двух или более растворителей.

Примеры восстановителей включают в себя, без ограничений, STAB, LiBH₄, NaBH₄, NaBH₃CN или пиридин-боран. В некоторых протоколах восстановления также присутствует основание, такое как TEA или DIPEA. В одном варианте осуществления восстановитель содержит STAB. В другом варианте осуществления восстановитель содержит NaBH₃CN. В еще одном варианте осуществления восстановитель содержит пиридин-боран.

В вариантах осуществления способ может включать получение соединения структуры 8 или его соли, причем способ содержит реакцию соединения структуры



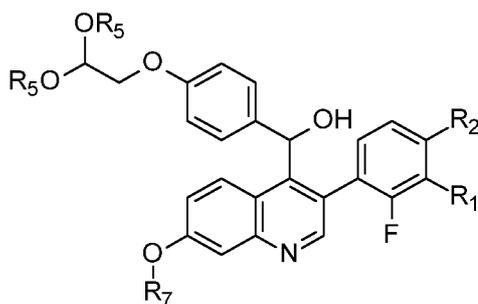
20

7

в гидролитических условиях. В некоторых вариантах осуществления гидролитические условия включают в себя применение кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать получение соединения структуры 7 или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры

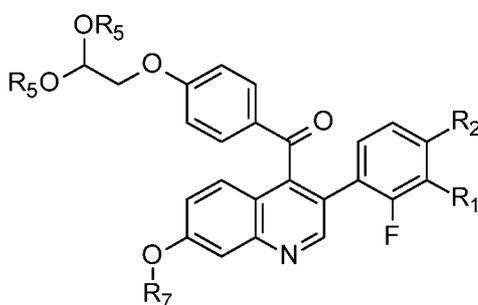
25



6

в щелочных условиях. Основание депротонирует гидроксильную группу, которая впоследствии реагирует, с образованием циклизированного соединения. В некоторых вариантах осуществления щелочные условия включают в себя основание, выбранное из Cs₂CO₃, NaNH, *трет*-бутоксид натрия, LiOH, NaOH, KOH и алкоксидов, таких как метоксид, этоксид, *трет*-пентоксид натрия или *трет*-пентоксид калия, где противоион получен из элемента группы I или группы II, или органического основания, такого как DBU. В одном варианте осуществления основание включает в себя по меньшей мере одно из Cs₂CO₃, *трет*-пентоксида натрия или NaOH.

10 В некоторых вариантах осуществления способ может включать получение соединения структуры 6 или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры



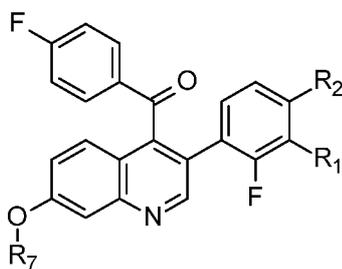
4

15 в условиях, эффективных для восстановления кетона до спирта. Такие условия включают в себя применение кетонового восстановителя. Примеры кетоновых восстановителей включают в себя, без ограничений, LiAlH₄, NaBH₄ или боран-лиганд, где лиганд представляет собой THF, Me₂S, катехол или N,N-диэтиланилин.

20 В некоторых вариантах осуществления кетон подвергают энантиоселективному восстановлению с получением соответствующего хирального нерацемического спирта структуры 6B или 6C. Примеры протоколов и/или агентов хирального восстановления включают в себя, без ограничений, применение LiAlH₄, координированного к хиральному лиганду, такому как бинол, хиральных борогидридных восстановителей, хиральных алкилборогидридных восстановителей, восстановление Кори — Бакши — Шибата (CBS),

содержащее боролидиновый реагент, хиральные лиганды, координированные к
металлическому катализатору (такому как газообразный водород и рутений,
координированный к BINAP), ферментативные восстановления, а также родий,
координированный к RuBOX. В одном варианте осуществления условия
5 энантиоселективного восстановления включают в себя восстановление CBS, содержащее
боролидиновый реагент.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать получение
соединения структуры 4 или его соли, причем способ включает реакцию соединения
структуры

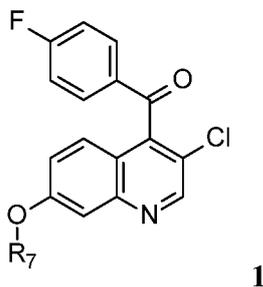


10

3

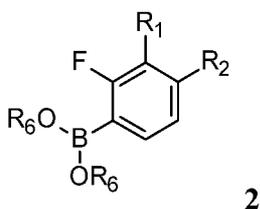
в условиях, эффективных для выполнения S_NAr фторгруппы таким соединением, как 2,2-
диэтоксиэтанол или 2-гидроксиметил-1,3-диоксолан, защищенный альдегид-2-углеродный
фрагмент-спирт с образованием 4. Алкил- и циклические ацетали, такие как диметил-,
диэтилацетали, или -CH₂CH₂-, или -CH₂CH₂CH₂-, представляют собой не имеющие
15 ограничительного характера примеры альдегидных защитных групп.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать получение
соединения структуры 3 или его соли, причем способ включает реакцию кросс-сочетания
между соединением структуры



1

20 и соединением структуры



2

где R₆ может представлять собой водород или алкил, или структуру, где две группы R₆ соединены по меньшей мере двумя атомами углерода с образованием диоксабороланов или диоксаборинанов. В одном из вариантов осуществления в реакции кросс-сочетания используют катализатор. В одном из вариантов осуществления катализатор представляет собой катализатор на основе переходного металла. Катализаторы на основе переходных металлов, которые можно использовать, представляют собой катализаторы на основе палладия или никеля. В некоторых вариантах осуществления, когда используют катализатор на основе палладия, катализатор на основе палладия может представлять собой XantPhos Pd G2, cataCXium® A Pd G3, хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) с трициклогексилфосфином, хлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II), тетракистрифенилфосфин палладия или ацетат палладия(II). Приемлемыми никелевыми катализаторами могут быть NiCl₂(dppf), NiCl₂(dppp), G₃DenP-Ni.

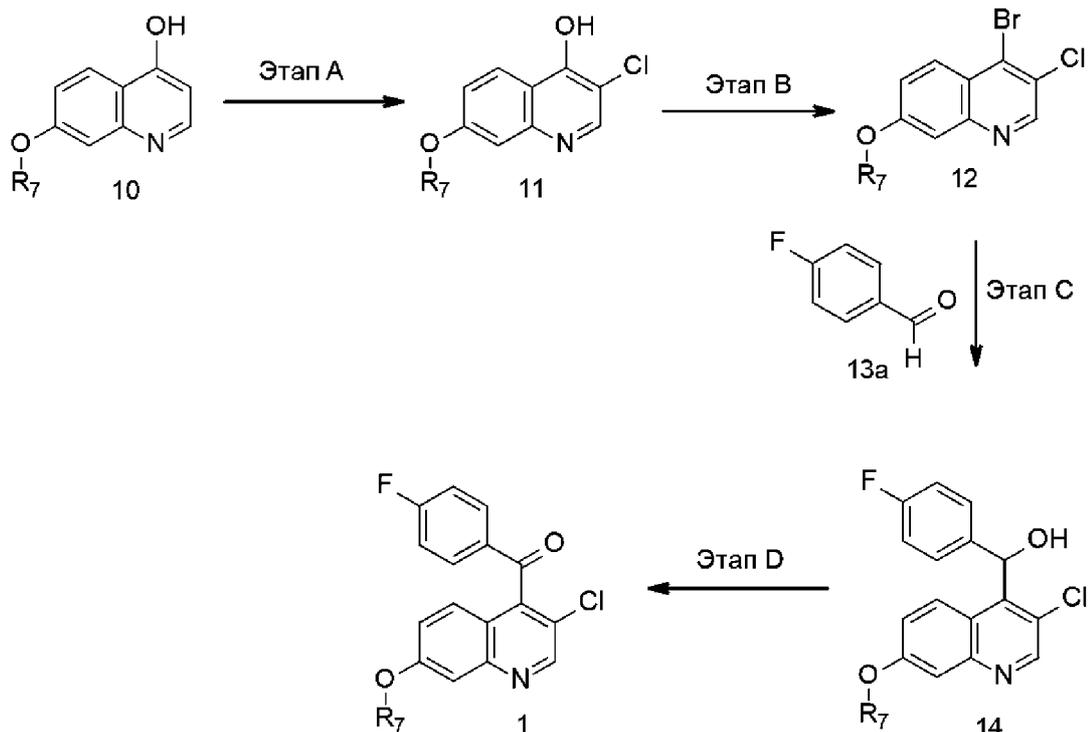
15 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем документе ACN — ацетонитрил; (Amphos)₂PdCl₂ — бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфину)дихлорпалладий(II); BSA — бычий сывороточный альбумин; BINAP — 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил; BINOL — 1,1'-би-2-нафтол; Bu — бутил; безилат — C₆H₅SO₃⁻ или бензолсульфонат; cataCXium® A Pd G3 — [(ди(1-адамантил)-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]метансульфонат палладия(II); DBU — 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен; DCM — дихлорметан или метиленхлорид; DDQ — 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон; DEA — диэтиламин; DIPEA — N,N-диизопропилэтиламин; DMAC — диметилацетамид; DMF — N,N-диметилформамид; DMSO — диметилсульфоксид; ee — энантиомерный избыток, который может быть измерен методом хиральной газовой хроматографии или хиральной жидкостной хроматографии; E_α — эстрогеновый α-рецептор; EtOAc — этилацетат; EtOH — этанол, или этиловый спирт; прим. — пример; FLU — единица флуоресценции; G₃DenP-Ni — стабилизированные дендримером наночастицы никеля; ч — часы; hER_α — эстрогеновый α-рецептор человека; IC₅₀ — концентрация соединения, которая уменьшает заданный ответ (связывание лиганда, ответ фермента) на 50%; IPA — изопропиловый спирт или изопропанол; Me — метил; MeOH — метанол или метиловый спирт; 2-MeTHF — 2-метилтетрагидрофуран; мезилат — CH₃SO₃⁻ или метилсульфонат; мин — минуты; MTBE — метил-*трет*-бутиловый эфир; NiCl₂(dppf) — 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорникель(II); NCS — N-хлорсукцинимид;

NiCl₂(dppp) — дихлор[1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]никель; NBP — N-бутилпирролидинон; NMP — N-метил-2-пирролидон; PBS — фосфатно-солевой буферный раствор; PEPPSI™-IPr — стабилизация и инициация пиридин-усиленного предкатализатора [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорида; получ. — получение; RuBOX — пиридиновый линкер бис(оксазолин) лигандов; РНКза — группа гидролитических ферментов, которые разрушают молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК); комн. темп. — комнатная температура; СТАВ — натрия триацетоксиборогидрид; TEMPO — (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил или (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданил; THF — тетрагидрофуран; тозилат — H₃CC₆H₄SO₂- или -OT; *n*-TsOH — 4-метилбензолсульфоновая кислота или толуолсульфоновая кислота; XantPhos Pd G2 — хлор[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-дифенил)]палладий(II); XPhos Pd G2 — хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), а XRPD — рентгеновская порошковая дифракция.

Все названия соединений были сгенерированы с использованием Biovia Draw 2017 R2, ChemDraw версии 19.1 или были получены из них.

Следующие схемы, способы получения и примеры дополнительно иллюстрируют изобретение.



В схеме 1 описано получение промежуточных соединений структуры 1. R₇ представляет собой PG или H, причем PG представляет собой спиртовую защитную группу. Примеры спиртовых защитных групп включают в себя, без ограничений, C₁–C₄ алкил, бензил, бензоил, C₁–C₆ алканоил, метоксиэтоксиметилловые эфирные группы, силиловые эфирные группы, такие как триметилсилил, триэтилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, триизопропилсилилоксиметил и триизопропилсилил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и этоксиэтиловые простые эфиры. В одном варианте осуществления PG представляет собой метил. В другом варианте осуществления PG представляет собой бензоил.

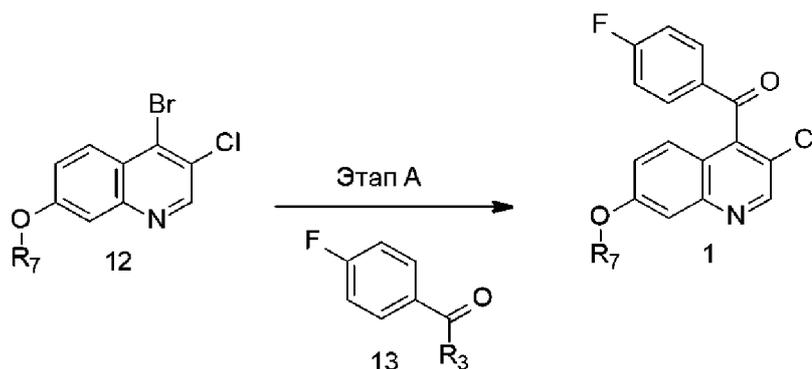
В схеме 1, этап А, 7-метокси-4-гидроксихинолин, соединение 10, обрабатывают галогенирующим агентом, таким как NCS, при нагревании в DMF до примерно 40 °C с получением соединения 11. На этапе В соединение 11 можно приводить в реакцию с P(O)Br₃ в растворителе, таком как толуол, при нагревании до примерно 100 °C для бромирования хинолинового кольца в положении 4 с вытеснением гидроксигруппы с получением соединения 12 на этапе В. Альтернативно это преобразование также можно выполнять в более мягких условиях с использованием трибромид фосфора в растворителе, таком как DMF, при примерно 40 °C с получением соединения 12.

На этапе С осуществляют реакцию Гриньяра. Реакция включает в себя металлоорганическую реакцию, в которой галогенид арила магния, реагент Гриньяра, добавляют к карбонильной группе, такой как альдегид, соединение 13а, с получением

бензилового спирта, соединения **14**. Затем соединение **14** окисляют до соединения **1** с использованием окислителя. Примеры окислителей включают в себя KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, хлорхромат пиридиния, условия Десса — Мартина, условия Сверна, условия Оппенауэра, условия Фетизона и KBr/TEMPO с натрия гипохлоритом в качестве окислителя. В одном варианте осуществления KBr/TEMPO с натрия гипохлоритом используют в двухфазной системе растворителей, содержащей $\text{EtOAc}/\text{воду}$. Альтернативно после этапа D арилметилэфир этапа D можно деметилировать (когда PG представляет собой метил) в различных условиях, известных специалисту в данной области, таких как обработка VBr_3 или HBr . Например, соединение **1** можно медленно обрабатывать VBr_3 в растворителе, таком как DCM , который можно перемешивать и гасить в условиях, обеспечивающих получение продукта соединения **1** (где R_7 представляет собой H) с удалением защитных групп, или альтернативно можно приводить в реакцию с водным HBr в условиях (например, с обратным холодильником), обеспечивающих получение продукта соединения **1** (где R_7 представляет собой H) с удалением защитных групп.

15

Схема 2

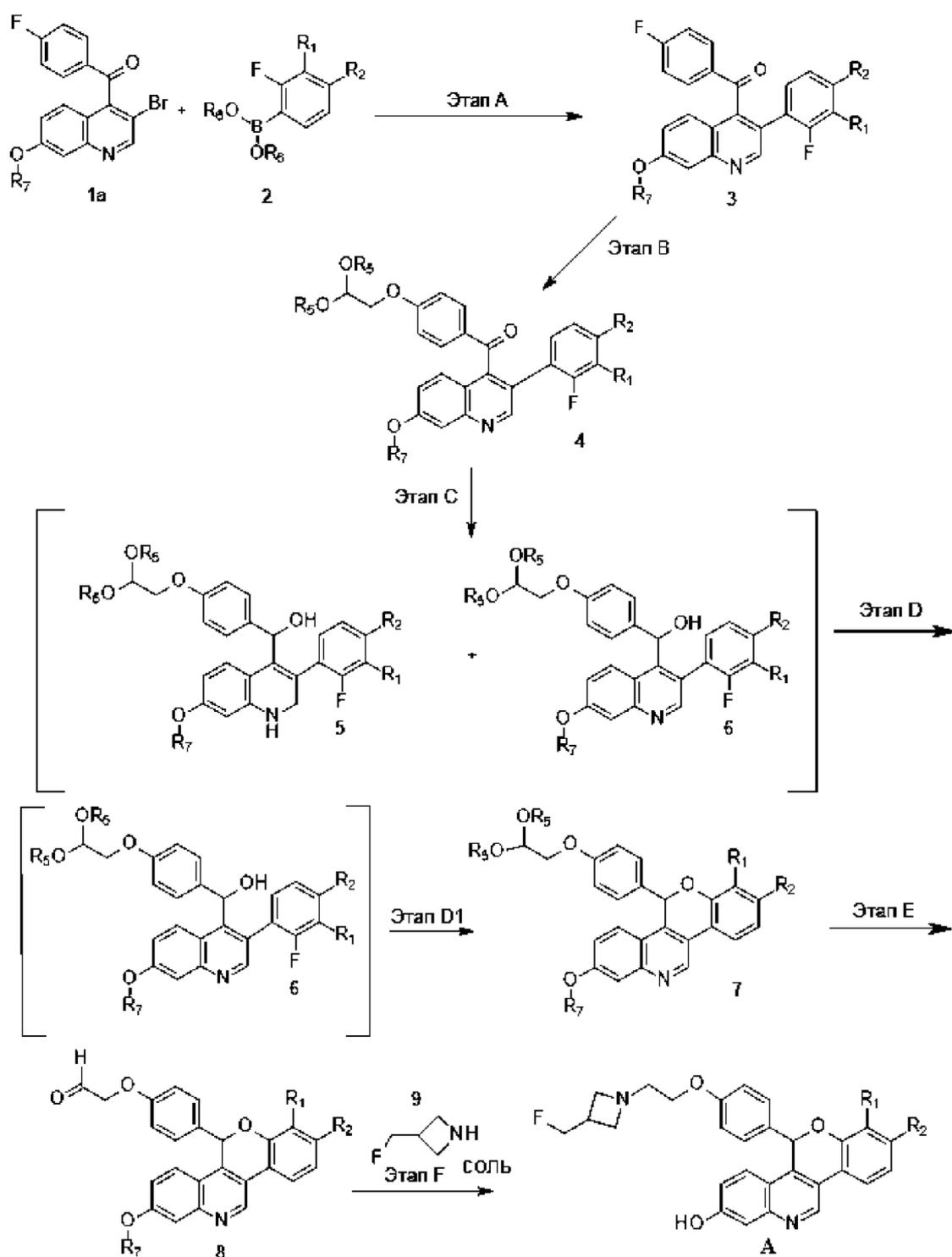


В схеме 2 проиллюстрирован альтернативный способ связывания **12** и **13** с образованием соединения **1**, причем PG определен так, как указано выше, а R_3 может представлять собой Cl , $\text{N}(\text{OMe})\text{R}_4$, где $\text{R}_4 = \text{C}_1\text{--C}_4$ алкил. На этапе А кетон, соединение **1**, получают посредством добавления реагента Гриньяра к хлорангидриду ($\text{R}_3 = \text{Cl}$) или амиду Вайнреба ($\text{R}_3 = \text{N}(\text{OMe})\text{R}_4$) в растворителе, таком как THF, при температурах ниже 0°C , предпочтительно от -15 до -25°C , с получением соединения **1**. Дополнительно вместо реагентов Гриньяра можно использовать металлоорганические нуклеофилы, такие как органолитиевые или органоцинковые варианты показанного реагента Гриньяра.

Альтернативно после этапа А арилметилэфир (когда PG представляет собой метил) этапа А можно деметилировать, как описано в схеме 1, после этапа D.

25

Схема 3



В схеме 3, этап А, реакцию Сузуки можно проводить в щелочных условиях с соединениями **1** и **2**. Реакция Сузуки хорошо известна в данной области как реакция кросс-сочетания между бороновой кислотой, сложным эфиром бороновой кислоты или циклическим сложным эфиром бороновой кислоты и органогалогенидом или псевдогалогенидом, таким как трифлат (OTf), с использованием палладиевого(0)

катализатора или никелевого катализатора. R₆ может представлять собой водород, или алкил, или структуру, где две группы R₆ соединены по меньшей мере двумя атомами углерода с образованием диоксабороланов или диоксаборинанов. Разнообразные условия, которые можно использовать для облегчения таких реакций кросс-сочетания.

- 5 Альтернативные реакции кросс-сочетания включают в себя реакции Негиши, Хияма, Кумада или Стилле. Приемлемые палладиевые реагенты могут включать в себя XantPhos Pd G2, cataCXium® A Pd G3, хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) с трициклогексилфосфином, хлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II), тетракистрифенилфосфин палладия или
- 10 ацетат палладия(II). Приемлемыми никелевыми катализаторами могут быть NiCl₂(dppp), NiCl₂(dppf), G₃DenP-Ni. Реакция может представлять собой эффективную реакцию с высоким выходом с низкой загрузкой катализатора (например, 1 мол. % или ниже). Например, 4-галогензамещенный хиолинкетон, соединение 1, где галоген, как правило, представляет собой Cl, но может представлять собой Br или F, связывают с
- 15 соответствующим образом замещенной бороновой кислотой или сложным эфиром (соединение 2), таким как 2-фтор-3- и/или 4-замещенная фенилбороновая кислота, с использованием катализатора, описанного выше, такого как Pd-Xphos-G2, с образованием соединения 3 и основания, такого как NaHCO₃, K₂CO₃ или Cs₂CO₃, в растворителе, таком как THF и вода, и нагревают до примерно 65 °C. Другими приемлемыми растворителями
- 20 могут быть толуол, диоксан или DMF, а температура может находиться в диапазоне от примерно комн. темп. до примерно 100 °C. В некоторых вариантах осуществления в реакции можно использовать катализатор типа Pd-XPhos-G2 Buchwald. В реакции используют низкую концентрацию палладия, поэтому поглощение палладия может быть сведено к минимуму или не требуется; однако при необходимости поглощение Pd можно
- 25 проводить с помощью кремния тиола, который представляет собой эквивалент 1-пропантиола по кремниевым связям.

На этапе В соединение 3 может подвергаться реакции S_NAr с образованием защищенного альдегида с использованием 2,2-диэтоксиэтанола в полярном апротонном растворителе и основания. Этап В можно проводить при температуре ниже комнатной,

30 такой как примерно 5 °C. Приемлемые основания включают в себя, без ограничений, *трет*-бутоксид натрия, NaN, Cs₂CO₃, *трет*-пентоксид натрия, *трет*-пентоксид калия и/или DBU. В одном из вариантов осуществления, поскольку растворитель содержит THF, а основание представляет собой *трет*-бутоксид калия. Для защиты альдегидной группы можно использовать различные ацетали, такие как диметил, диэтилацетали, -CH₂CH₂-

или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Другими возможными полярными апротонными растворителями могут быть DMF, ацетон, ACN, DCM и EtOAc. Реакция может иметь высокие выходы и может давать кристаллический продукт. Например, бедное электронами ароматическое кольцевое соединение (соединение 3) взаимодействует с богатым электронами веществом, таким как 2,2-диэтоксиэтанол, с образованием соединения 4.

Специалисту в данной области будет понятно, что межмолекулярную реакцию $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ на этапе В можно завершить до реакции Сузуки на этапе А. Такое изменение порядка может потребовать меньшего количества катализатора и бороновой кислоты / сложного эфира, что может привести к более экономичному процессу. См. схему 4 ниже.

На этапе С кетонную функциональную группу в соединении 4 можно восстановить до спирта хиральным или ахиральным способом. В схеме 4, приведенной ниже, представлено хиральное восстановление кетона. Кетон можно восстановить в стандартных восстановительных условиях. Приемлемые ахиральные восстановители включают в себя, без ограничений, NaBH_4 , LiBH_4 , LiAlH_4 , NaBH_3CN или STAB.

Полученный рацемический спирт можно подвергнуть хиральному разделению и выделить требуемый энантиомер.

Восстановление кетонной функциональной группы в соединении 4 позволяет получить смесь соединений 5 и 6. Без стремления к ограничению теорией, можно предположить, что избыточное восстановление соединения 6 до соединения 5 облегчается наличием остаточного Pd с этапа А. Содержание Pd в соединении 3 и/или соединении 4 можно восстановить с использованием кремния тиола или аналогичного реагента. В некоторых вариантах осуществления при гашении реакции восстановления может образовываться газообразный водород, что может потребовать использования абсорбера. Предпочтительно смесь соединений 5 и 6 содержит менее примерно 20%, или менее примерно 15%, или менее примерно 10% соединения, или менее примерно 9%, или менее примерно 8% соединения 5, как определено методом ^1H ЯМР.

Смесь соединений 5 и 6 обычно не выделяют. Вместо этого ее подвергают условиям окисления, в которых соединение 5 превращают в соединение 6. Это окисление можно осуществлять с использованием различных окислителей. Примеры окислителей включают в себя кислород в инертном носителе (для предотвращения возгорания) и MnO_2 . MnO_2 недорог и распространен, но он является плотным и требует хорошего перемешивания для удержания в суспензии. Можно использовать различные формы и размеры частиц MnO_2 . Чтобы избежать проблем с суспензией и загрязнением реактора, можно использовать насадочную колонну (внешнюю по отношению к реактору). В

некоторых вариантах осуществления можно избежать замещения растворителя посредством использования ACN в качестве растворителя. В другом варианте осуществления для окисления соединения 5 до соединения 6 можно использовать примерно 5% кислорода в азоте.

5 После реакции окисления на этапе D сырое соединение 6 подвергают циклизации на этапе D1 с образованием соединения 7. Условия циклизации включают в себя
10 обработку соединения 6 приемлемым основанием, таким как, например, Cs₂CO₃, NaNH, *трет*-бутоксид натрия, LiOH, NaOH, KOH, алкоксидное основание, такое как метоксид натрия, калия или лития, этоксид натрия или лития, *трет*-пентоксид натрия или *трет*-
15 пентоксид калия, нуклеофильным основанием, таким как, например, DBU, или смесями двух или более из них. В одном варианте осуществления основание включает в себя по меньшей мере одно из Cs₂CO₃, *трет*-пентоксида натрия или NaOH. В другом варианте осуществления основание содержит Cs₂CO₃ или *трет*-пентоксид натрия. В
20 дополнительном варианте осуществления основание представляет собой Cs₂CO₃, а реакцию циклизации проводят при температуре примерно 80–90 °C или примерно 85 °C. В другом варианте осуществления основание представляет собой *трет*-пентоксид натрия. В одном из вариантов осуществления основание представляет собой *трет*-пентоксид
25 натрия, а реакцию циклизации проводят при температуре примерно 20–30 °C или примерно 25 °C.

20 В некоторых вариантах осуществления нежелательные растворители, такие как диоксан, можно исключить посредством использования таких растворителей, как ACN, 2-
MeTHF и/или *трет*-амиловый спирт. Хотя эти три растворителя являются приемлемыми, предпочтительно использовать *трет*-амиловый спирт и/или 2-MeTHF. В одном варианте осуществления растворитель содержит 2-MeTHF. В другом варианте осуществления
25 растворитель состоит из 2-MeTHF. Дополнительно растворитель содержит *трет*-амиловый спирт или состоит из *трет*-амилового спирта.

На этапе E соединение 7 можно подвергнуть ацетальному гидролизу с образованием альдегидного соединения 8. Эту реакцию можно провести с использованием
30 кислоты, такой как HCl, H₂SO₄, *n*-TsOH, метансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, уксусная кислота или трихлоруксусная кислота. В предпочтительном варианте осуществления растворитель для гидролиза содержит воду и необязательно второй растворитель, такой как ACN. В другом варианте осуществления *n*-TsOH представляет собой предпочтительную кислоту. В предпочтительном варианте осуществления используют по меньшей мере одну из следующих гидролизных систем:

H₂SO₄ во влажном ацетоне, водная HCl в ACN, водная HCl в THF, TsOH в воде и ацетонитриле, или также можно использовать TsOH в водном THF. Например, с соединения **7** можно удалять защитную группу с использованием водной HCl в ACN, и полученный альдегид **8** образует осадок. Альтернативно с соединения **7** можно удалять защитную группу с использованием TsOH в воде и ацетонитриле. В некоторых вариантах осуществления, когда pH реакционной смеси контролируют на уровне примерно 6, получают альдегид вместе с некоторым количеством гемиацетала. В некоторых вариантах осуществления альдегид выделяют в виде гидрата, такого как моногидрат или дигидрат. Как правило, гидрат содержит не более примерно 8% воды, чаще — менее 6% воды и еще более предпочтительно — менее 4% воды, как определено методом титрования по Карлу Фишеру. В дополнительном варианте осуществления альдегид содержит примерно 3% воды, как определено титрованием по Карлу Фишеру. Наличие моногидрата подтверждали методом ¹H ЯМР. Моногидрат альдегида часто содержит некоторое количество гемиацетала. Например, когда R5 представляет собой метил или этил, то также образуется метил- или этилацеталь соответственно. Точный pH реакции удаления защитных групп влияет на количество присутствующего гидрата (моно- и/или ди-) и/или ацетала. В некоторых вариантах осуществления получают бисульфитный аддукт альдегида. Гидратированный альдегид и гемиацетальная форма альдегида превращаются в альдегид при растворении, как, например, в реакции восстановительного аминирования на этапе F.

На этапе F альдегид **8** подвергают восстановительному аминированию в растворителе с использованием восстановителя. Примеры приемлемых растворителей включают в себя полярные растворители. Полярные растворители включают в себя спирты, простые эфиры, нитрилы и некоторые галогенированные углеводороды. Примеры приемлемых спиртовых растворителей включают в себя MeOH, EtOH и изопропиловый спирт. Приемлемые простые эфиры включают в себя THF, циклопентилметилловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир и 2-метил THF (2-MeTHF). ACN представляет собой пример приемлемого нитрильного растворителя. Приемлемые галогенированные растворители включают в себя DCM, хлороформ и 1,2-дихлорэтан. Другой растворитель, который можно использовать, включает в себя диметилформамид (DMF) NMP, NBP, DMSO и DMAC. Можно использовать комбинации двух или более растворителей. В одном из вариантов осуществления спиртовой растворитель содержит изопропанол, *трет*-бутиловый спирт и/или *трет*-амиловый спирт. В другом варианте осуществления спиртовой растворитель содержит изопропанол. В одном из вариантов осуществления

спиртовой растворитель содержит *трет*-бутиловый спирт. В еще одном варианте осуществления спиртовой растворитель содержит *трет*-амиловый спирт. В другом варианте осуществления растворитель содержит THF или 2-МеТНФ. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой THF. В другом варианте осуществления THF является безводным. В других вариантах осуществления растворитель содержит 2-МеТНФ. В другом варианте осуществления 2-МеТНФ является безводным.

Восстановители, которые можно использовать, включают в себя, без ограничений, LiBH_4 , NaBH_4 , NaBH_3CN , пиридин-боран, СТАВ или другие бораны. В одном из вариантов осуществления восстановитель представляет собой СТАВ. В альтернативном варианте осуществления восстановитель представляет собой пиридин-боран. В другом варианте осуществления восстановитель представляет собой NaBH_3CN . В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой СТАВ, а растворитель включает в себя THF и/или 2-МеТНФ. В некоторых других вариантах осуществления восстановитель представляет собой пиридин-боран, а растворитель содержит спирт.

В одном из вариантов осуществления азетидин **9** представляет собой свободное основание. Если используется соль азетидина **9**, то приемлемые соли включают в себя, без ограничений, соль HCl , тозилатную соль, мезилатную соль или безилатную соль. В одном варианте осуществления азетидиновая соль представляет собой соль HCl . В другом варианте осуществления азетидиновая соль представляет собой тозилатную соль. Если используется соль азетидина **9**, в реакционную смесь для восстановительного аминирования можно добавить внешнее основание, чтобы по меньшей мере частично преобразовать азетидиновую соль в свободное основание. Можно использовать различные основания, включая органические и неорганические основания. Примеры органических оснований включают в себя, без ограничений, TEA, DIPEA и пиридин.

В одном варианте осуществления спиртовой растворитель содержит EtOH, используют азетидиновую соль **9**, восстановитель представляет собой СТАВ, а внешнее основание представляет собой TEA или DIPEA. В другом варианте осуществления спиртовой растворитель содержит изопропанол, *трет*-бутанол и/или *трет*-амиловый спирт, а восстановитель содержит пиридин-боран. В другом варианте осуществления спиртовой растворитель содержит изопропанол, *трет*-бутанол и/или *трет*-амиловый спирт, а восстановитель содержит NaBH_3CN . В одном из вариантов осуществления спиртовой растворитель содержит *трет*-амиловый спирт, а восстановитель содержит пиридин-боран. В другом варианте осуществления растворитель содержит *трет*-

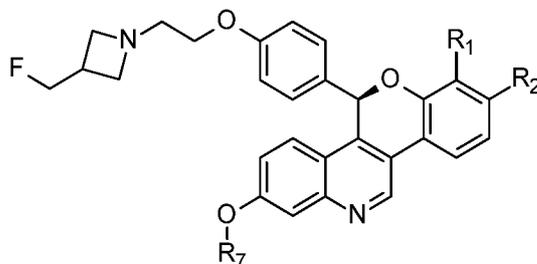
амиловый спирт, восстановитель содержит пиридин-боран и используют соль HCl азетидина 9. В другом варианте осуществления растворитель содержит *трет*-бутиловый спирт, восстановитель содержит пиридин-боран и используют соль HCl азетидина 9. В еще одном варианте осуществления растворитель содержит изопропанол, восстановитель содержит пиридин-боран и используют соль HCl азетидина 9. В другом варианте осуществления растворитель содержит *трет*-амиловый спирт, восстановитель содержит пиридин-боран и используют тозилатную соль азетидина 9. В другом варианте осуществления растворитель содержит *трет*-бутиловый спирт, восстановитель содержит пиридин-боран и используют тозилатную соль азетидина 9. В еще одном варианте осуществления растворитель содержит изопропанол, восстановитель содержит пиридин-боран и используют тозилатную соль азетидина 9.

Удаление группы PG может происходить в любой момент синтеза соединений формулы А, В и С. В одном варианте осуществления ее удаляют перед реакцией между соединениями 8 и 9. Если группа PG представляет собой метил, для ее удаления можно использовать VBr_3 .

Как правило, фармацевтически приемлемую соль соединения формулы А, В и С можно получить посредством обработки свободного основания формулы А, В и С фармацевтически приемлемой кислотой в приемлемом растворителе. Формулы А, В и С могут быть выделены, а соль образована на отдельном этапе, или солевая форма может быть выделена без выделения нейтрального материала формулы А, В и С. Образование фармацевтически приемлемых солей хорошо известно. См., например, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Gould, P. L., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33: 201–217 (1986); Bastin, R. J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4: 427–435 (2000); и Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1–19, (1977). Специалисту в данной области будет понятно, что соединение формулы А, В и С, как описано в настоящем документе, может быть легко преобразовано и выделено в виде фармацевтически приемлемой соли. Примеры используемых солей включают в себя, без ограничений, соль HCl, соль бензолсульфоновой кислоты (безилат), соль 4-метибензолсульфоновой кислоты (тозилат) или соль метилсульфоновой кислоты (мезилат). В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой безилатную соль. В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой

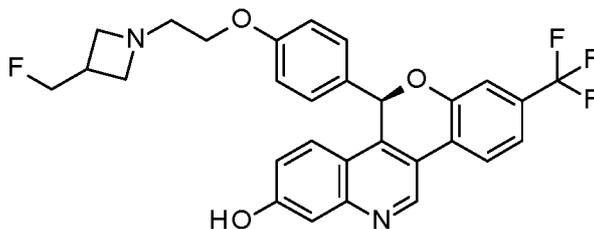
тозилатную соль. В еще одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой мезилат. В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль HCl.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы В:



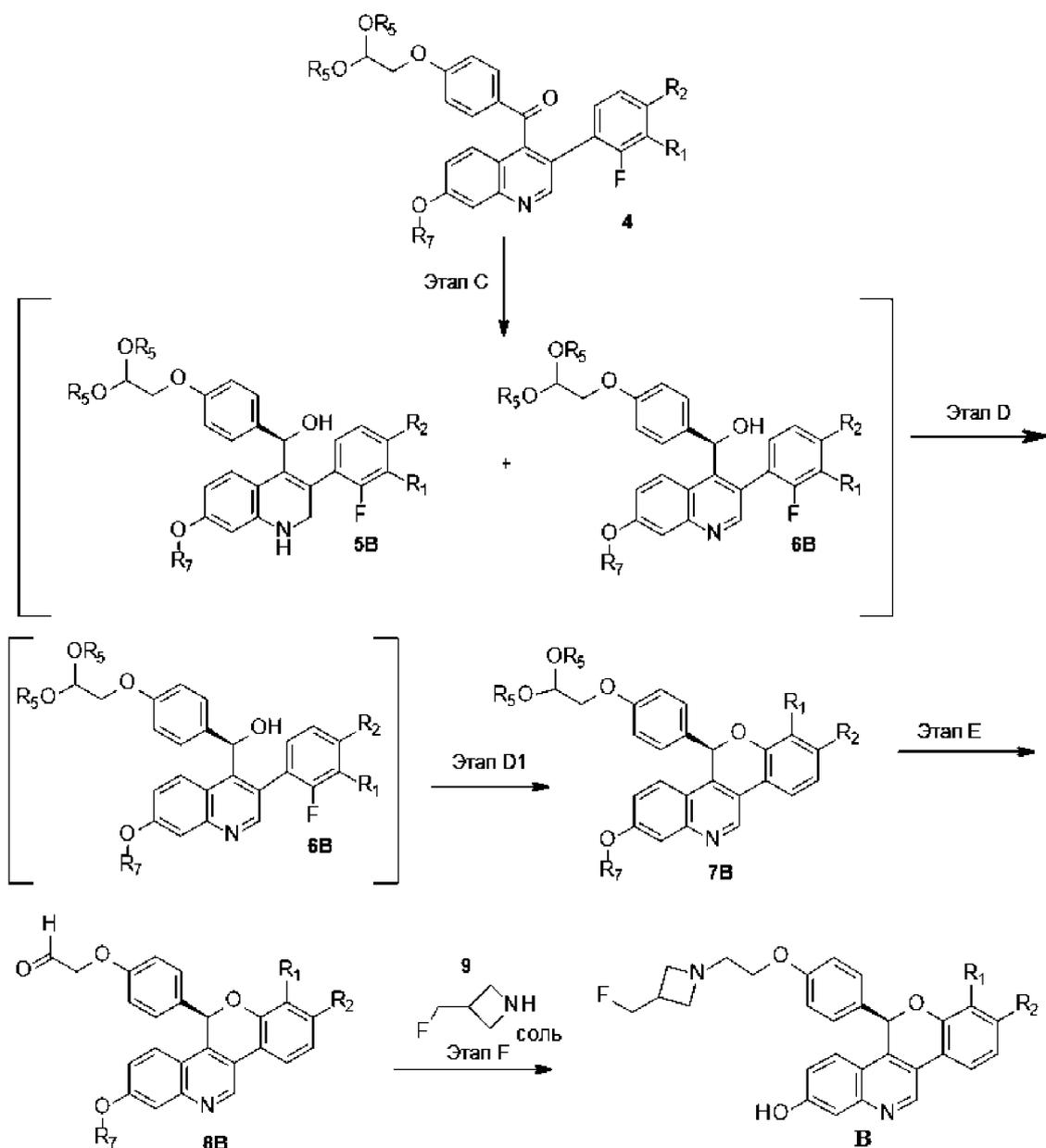
или его фармацевтически приемлемую соль, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG.

В предпочтительном варианте осуществления соединение формы В представляет собой



В схеме 4 проиллюстрирован хиральный синтез энантиомера В.

Схема 4



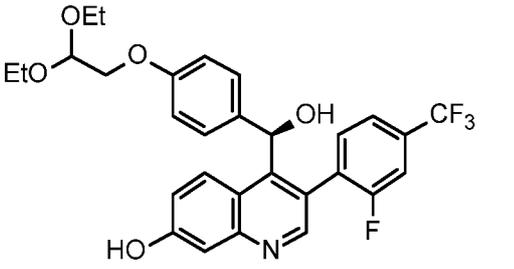
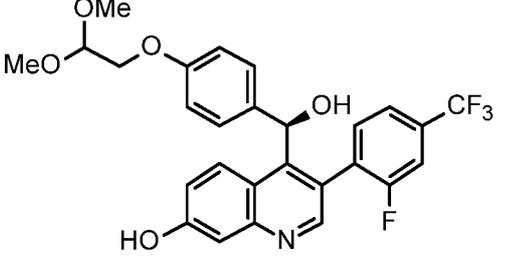
5 В схеме 4 проиллюстрирован хиральный синтез энантиомера В. Ключевым этапом в получении хиральных соединений является установление хиральности спирта на этапе С, так как эта хиральность сохраняется на этапах D, D1, E и F.

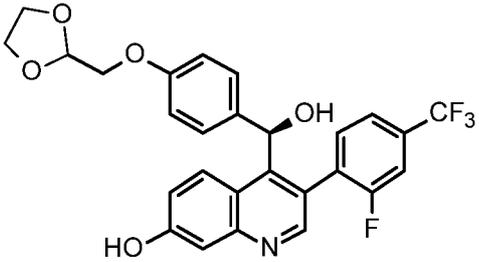
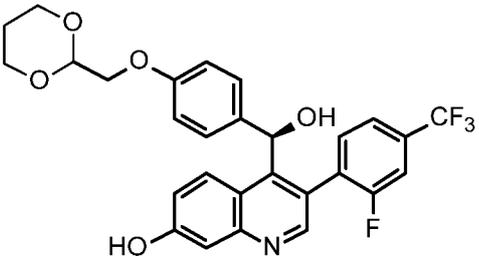
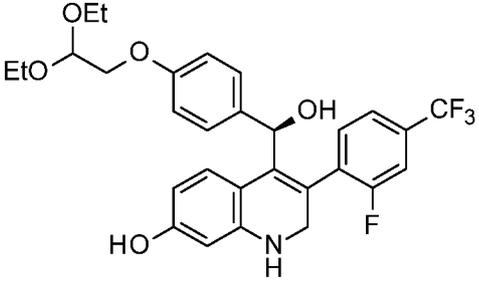
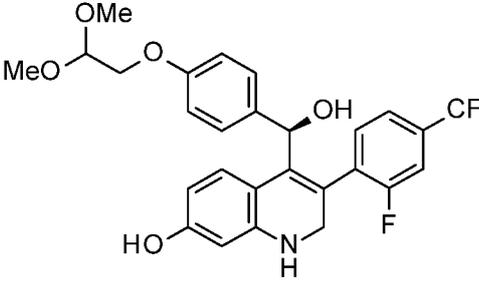
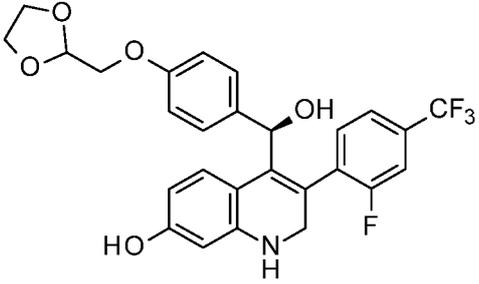
На этапе С прохиральное соединение **4** подвергают хиральному восстановлению с селективным образованием хирального спирта **6B**. Во время восстановления также
 10 образуется дигидрохинолин **5B**. Не желая связывать себя теорией, можно предположить, что остаточный Pd в соединении **4** (в результате сочетания Сузуки) приводит к избыточному восстановлению соединения **6B** с образованием соединения **5B**. Как

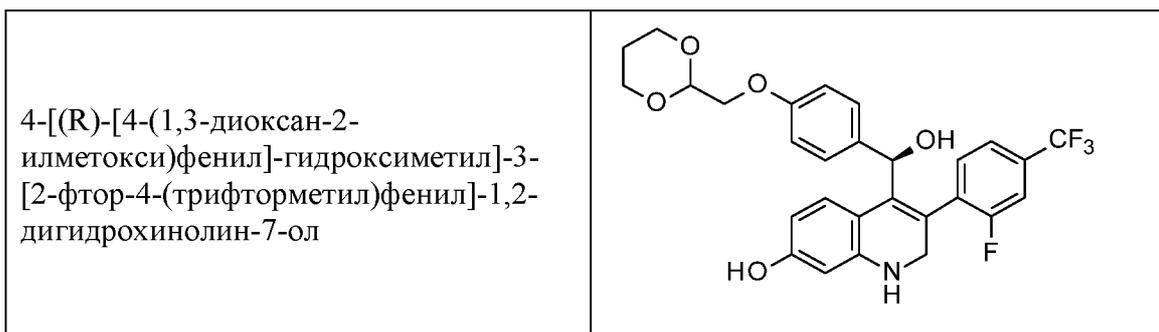
отмечено в схеме 3, дигидрохинолин **5B** можно окислять до хинолина **6B** с использованием по меньшей мере одного окислителя. Примеры приемлемых окислителей включают в себя, без ограничений, MnO_2 , DDQ и кислород. В некоторых вариантах осуществления окислитель представляет собой MnO_2 . В другом варианте осуществления окислитель представляет собой кислород в инертном газе. Хотя можно использовать различные концентрации кислорода, желательно использовать более низкие концентрации, так как это поможет свести к минимуму любую опасность возникновения пожара. В одном из вариантов осуществления окислитель представляет собой примерно 5% кислорода в азоте. Смесь **5B** и **6B** обычно не выделяют до реакции окисления.

В одном варианте осуществления протокол хирального восстановления, который можно использовать, представляет собой хиральное восстановление кетонов CBS. В восстановлении CBS используют боролидиновый реагент, такой как триметилборат, в комбинации с хиральным аминсоединением, таким как дифенил-[(2R)-пирролидин-2-ил]метанол, и восстановителем на основе бора, таким как BH_3-Me_2S . Другие боролидиновые реагенты, которые можно использовать, включают в себя триэтилборат, триизопропилборат, три-*m*-бутилборат или трибутилборан. Другие восстановители на основе бора, которые можно использовать, включают в себя боран N,N -диэтиланилин, BH_3-THF или другие источники борана. Можно использовать и другие протоколы восстановления, такие как ферментативное или каталитическое гидрирование.

Примеры соединений **5B** и **6B**, которые можно получить с использованием способов, описанных в настоящем документе, включают в себя, без ограничений:

<p>(<i>R</i>)-4-((4-(2,2-диэтоксипропан-1-илокси)фенил)(гидроксиметил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-ол</p>	
<p>4-[(<i>R</i>)-[4-(2,2-диметоксиэтоксипропан-1-илокси)фенил]-гидроксиметил]-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]хинолин-7-ол</p>	

<p>4-[(R)-[4-(1,3-диоксолан-2-илметокси)фенил]-гидроксиметил]-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]хинолин-7-ол</p>	
<p>4-[(R)-[4-(1,3-диоксан-2-илметокси)фенил]-гидроксиметил]-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]хинолин-7-ол</p>	
<p>4-[(R)-[4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил]-гидроксиметил]-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидрохинолин-7-ол</p>	
<p>4-[(R)-[4-(2,2-диметоксиэтокси)фенил]-гидроксиметил]-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидрохинолин-7-ол</p>	
<p>4-[(R)-[4-(1,3-диоксолан-2-илметокси)фенил]-гидроксиметил]-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидрохинолин-7-ол</p>	

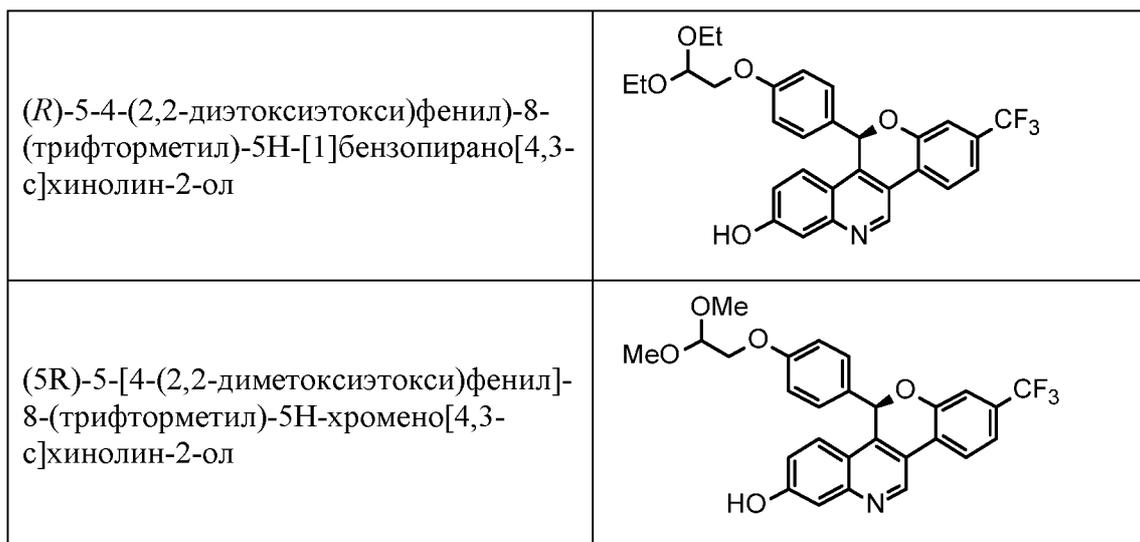


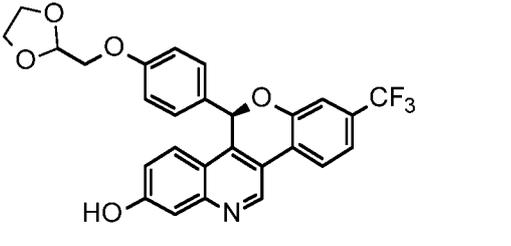
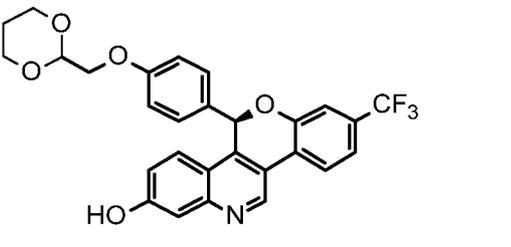
Вышеуказанные соединения также представляют собой потенциальные примеси в соединении формулы В, где R₇ представляет собой H, R₁ представляет собой H, а R₂ представляет собой CF₃.

Этапы D, E и F в схеме 4 можно завершить так, как описано в схеме 3.

- 5 Предпочтительно реакции окисления, удаления защитных групп, циклизации и сочетания поддерживают стереохимическую целостность исходного материала, т. е. стереохимическая чистота теряется в незначительной степени или вообще не теряется. Например, если соединение **6В** на 95 ± 5% состоит из одного энантиомера (как определено посредством хиральной ВЭЖХ или хиральной газовой хроматографии (ГХ)), то
- 10 полученный продукт, соединение **7В**, на 95 ± 5% состоит из одного энантиомера (как определено посредством хиральной ВЭЖХ или хиральной ГХ). Аналогичным образом, если соединение **7В** или **8В** на 97% состоит из одного энантиомера, то соединения **8В** и **А** также на 97% состоят из одного энантиомера.

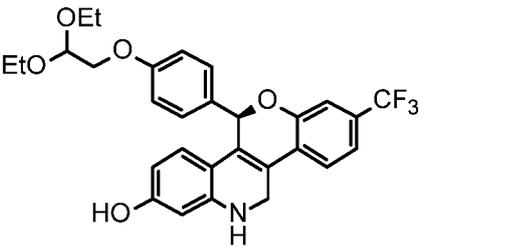
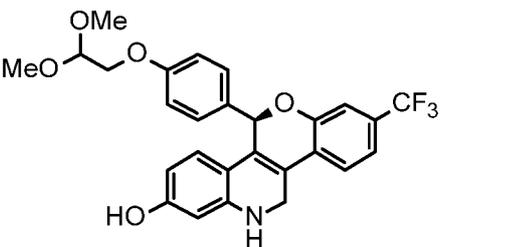
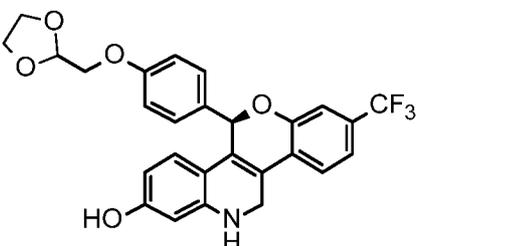
- 15 Примеры соединений формулы **7В**, которые можно получить с использованием способов, описанных в настоящем документе, включают в себя, без ограничений,

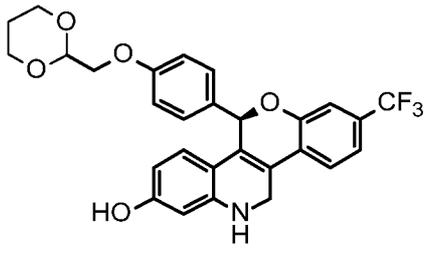
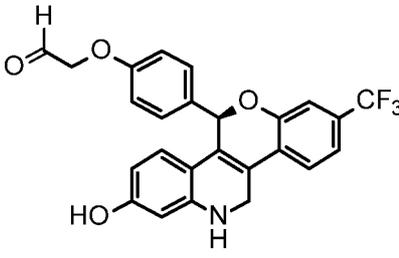


<p>(5R)-5-[4-(1,3-диоксолан-2-илметокси)фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	
<p>(5R)-5-[4-(1,3-диоксан-2-илметокси)фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	

Вышеуказанные соединения также представляют собой потенциальные примеси в соединении формулы В, где R₇ представляет собой H, R₁ представляет собой H, а R₂ представляет собой CF₃.

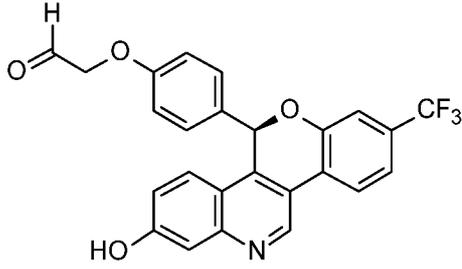
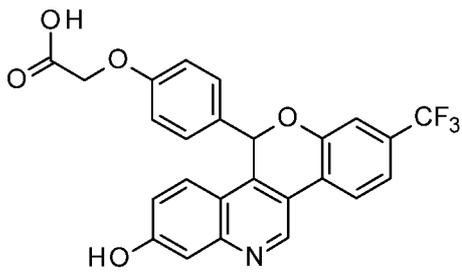
5 Дополнительно потенциальные примеси в соединениях формулы В, причем R₇ и R₁ представляют собой H, а R₂ представляет собой CF₃, включают в себя следующее:

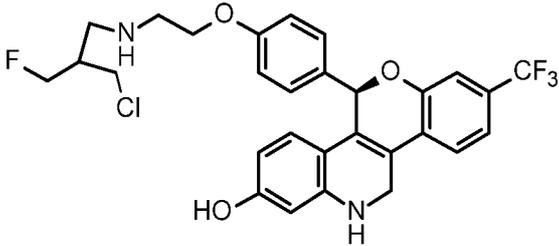
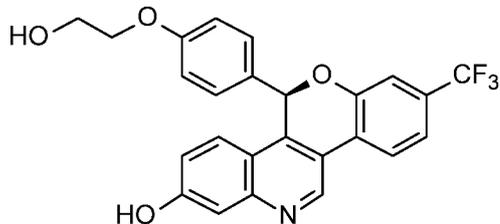
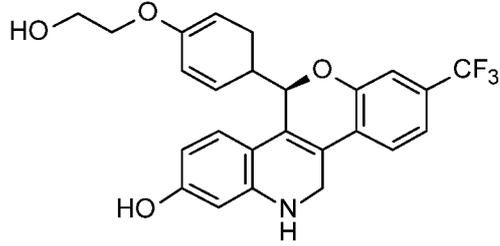
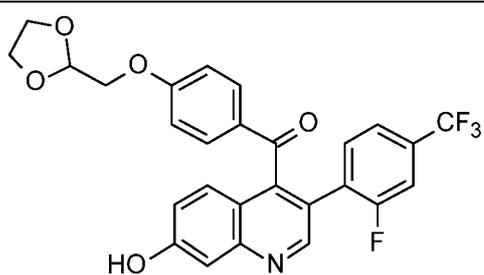
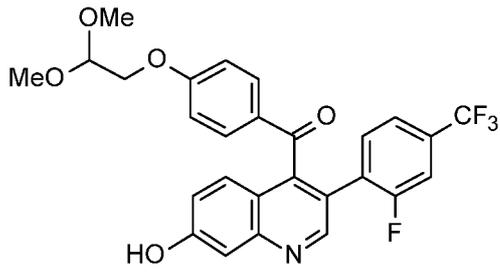
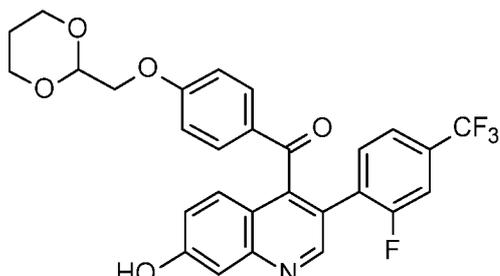
<p>(5R)-5-[4-(2,2-диэтоксизтокси)фенил]-8-(трифторметил)-11,12-дигидро-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	
<p>(5R)-5-[4-(2,2-диметоксизтокси)фенил]-8-(трифторметил)-11,12-дигидро-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	
<p>(5R)-5-[4-(1,3-диоксолан-2-илметокси)фенил]-8-(трифторметил)-11,12-дигидро-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	

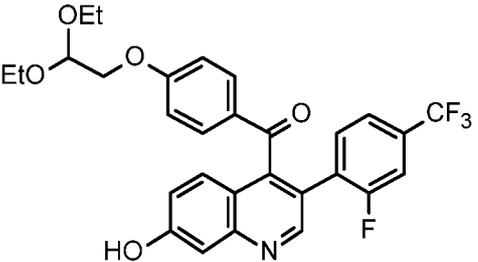
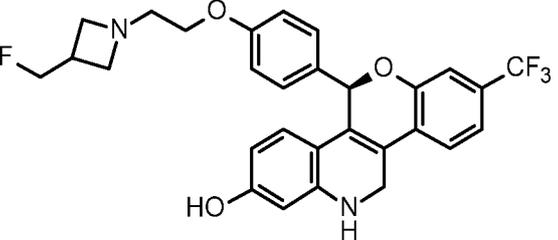
<p>(5R)-5-[4-(1,3-диоксан-2-илметокси)фенил]-8-(трифторметил)-11,12-дигидро-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	
<p>2-[4-[(5R)-2-гидрокси-8-(трифторметил)-11,12-дигидро-5H-хромено[4,3-с]хинолин-5-ил]фенокси]ацетальдегид</p>	

Вышеуказанные дигидрохинолиновые соединения получены из соединений **5B**, которые не были окислены до соединений **6B**.

Другие потенциальные примеси в соединениях формулы В, причем R₇ и R₁ представляют собой H, а R₂ представляет собой CF₃, включают в себя следующее:

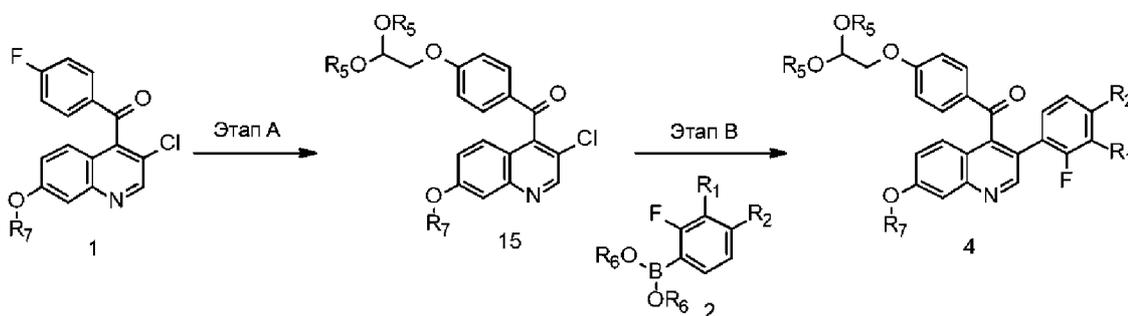
<p>(R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5H-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегид</p>	
<p>2-[4-[2-гидрокси-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-5-ил]фенокси]уксусная кислота</p>	
<p>(5R)-5-[4-[2-[[2-(хлорметил)-3-фторпропил]амино]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	

<p>(5R)-5-[4-[2-[[2-(хлорметил)-3-фторпропил]амино]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-11,12-дигидро-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	
<p>(5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	
<p>(5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)циклогекса-2,4-диен-1-ил]-8-(трифторметил)-11,12-дигидро-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	
<p>[4-(1,3-диоксолан-2-илметокси)фенил]-[3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-гидрокси-4-хинолил]метанон</p>	
<p>[4-(2,2-диметоксиэтокси)фенил]-[3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-гидрокси-4-хинолил]метанон</p>	
<p>[4-(1,3-диоксан-2-илметокси)фенил]-[3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-гидрокси-4-хинолил]метанон</p>	

<p>(4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-7-гидроксихинолин-4-ил)метанон</p>	
<p>(5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-11,12-дигидро-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол</p>	

В схеме 5 проиллюстрирован альтернативный способ получения соединения 4. В схеме 5 соединение 1 взаимодействует с синтоном $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_5)_2$ с образованием соединения 15, которое впоследствии подвергают сочетанию Сузуки с образованием соединения 4.

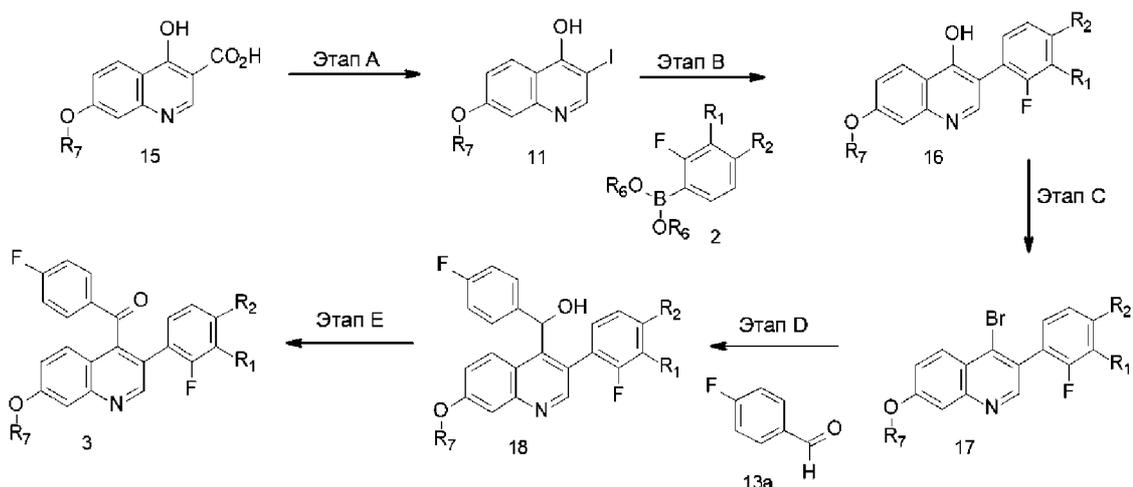
Схема 5



В схеме 5 этап А можно выполнить так, как описано в этапе В схемы 3, а в схеме 5 этап В можно выполнить так, как описано в этапе А схемы 3. Такое изменение порядка может потребовать меньшего количества катализатора и бороновой кислоты, что может обеспечить более экономичный процесс. Переупорядоченная реакция может обеспечивать аналогичное качество и выход.

Альтернативный способ получения соединения 3 проиллюстрирован в схеме 6.

Схема 6



В схеме 6 R₇ представляет собой защитную группу или является H. Этап А представляет собой декарбоксилирующее йодирование, которое осуществляют посредством реакции 7-метокси-4-гидроксихинолина, соединения 15, с I₂ и K₃PO₄ в ACN при нагревании до температуры примерно 50 °С. Затем полученный продукт, 3-йод-7-метоксихинолин-4-ол, соединение 11, подвергают кросс-сочетанию с соединением 2 на этапе В. Этот этап кросс-сочетания можно осуществить так, как описано в этапе А схемы 3. Хотя можно использовать различные условия (см. этап А схемы 3), приемлемые наборы условий предполагают использование либо PEPPSI™-IPr, либо (Amphos)₂PdCl₂ в качестве катализатора, K₂CO₃ в качестве основания и *трет*-амилового спирта / ACN / воды или диоксана/воды в качестве растворителя.

Бромирование на этапе С можно осуществлять так, как описано на этапе В схемы 1. Соединение 17, приведенное выше, показано в виде бромида. Хотя это не показано в схеме 6, бромид можно заменять на хлорид или йодид с использованием способов хлорирования или йодирования, известных в данной области. Хотя на этапе бромирования можно использовать трибромид фосфора или оксидбромид фосфора, в одном варианте осуществления предпочтительным является оксидбромид фосфора. В альтернативном варианте осуществления бромирование на этапе С можно завершать до кросс-сочетания на этапе В. На этапе D можно проводить добавление по Гриньяру, как описано в схеме 1, этап С.

Альтернативно соединение 17 можно обрабатывать сильным основанием с образованием таким образом аниона, который может реагировать с альдегидом 13a с получением соединения 18. Примеры сильных оснований включают в себя *трет*-BuLi и *n*-BuLi. При использовании *n*-BuLi в качестве сильного основания в качестве примесей могут образовываться 4-бутил-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-метоксихинолин и 3-

метокси-9-(трифторметил)бензо[3,4]циклобута[1,2-с]хинолин (см. структуры в таблице ниже).

Окисление бензилового спирта соединения 18 (этап Е) можно завершать так, как описано на этапе D схемы 1. Удаление защитных групп с гидроксисоединения 3 может происходить на любом этапе в процессе синтеза с помощью приемлемого реагента, например, если R₇ представляет собой метил, то приемлемый реагент представляет собой VBr₃.

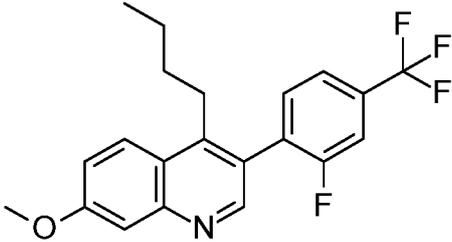
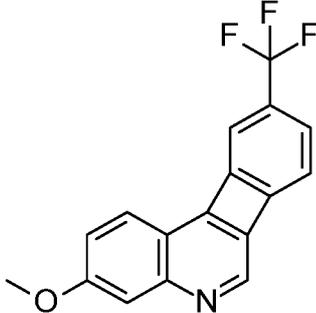
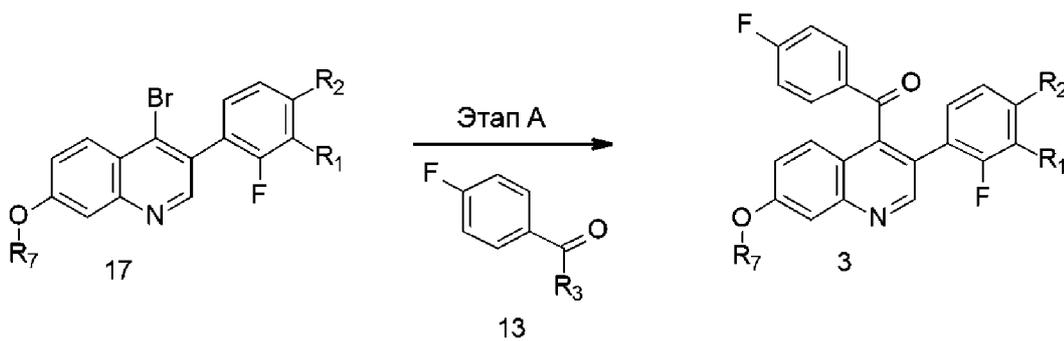
<p>4-бутил-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-метокси-хинолин</p>	
<p>3-метокси-9-(трифторметил)бензо[3,4]циклобута[1,2-с]хинолин</p>	

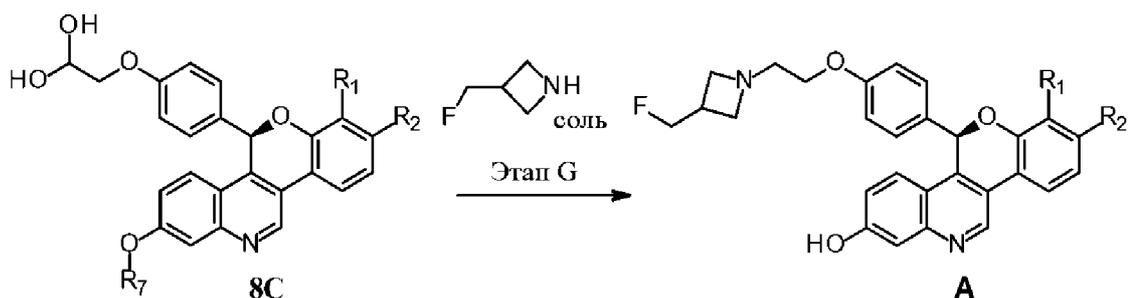
Схема 7



10

В схеме 7 проиллюстрирован альтернативный способ получения соединения 3. В схеме 7 соединение 17 взаимодействует с соединением 13, причем R₃ представляет собой Cl или N(OMe)R₄, где R₄ = C₁-C₄ алкил, а R₇ представляет собой защитную группу или H. Эта реакция позволяет получать кетон 3 без промежуточного образования спирта.

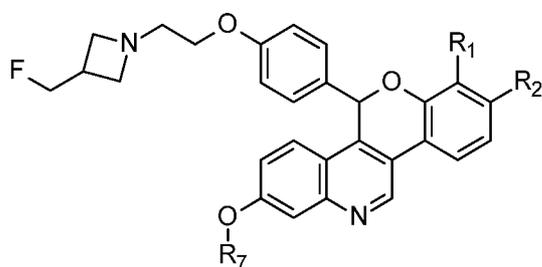
Схема 8



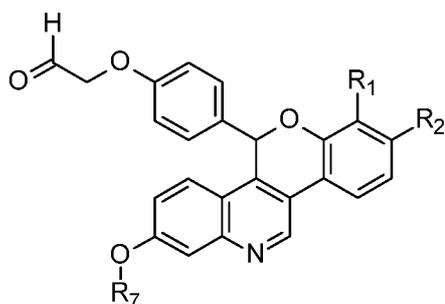
В схеме 8 проиллюстрирован альтернативный способ получения соединения А. В
схеме 8, этап G, R₇ представляет собой защитную группу или является H. На этапе G
5 альдегидгидрат может реагировать аналогичным образом с амином, как описано в схеме
3, этап F, для получения соединения А.

В некоторых вариантах осуществления чистота соединений формулы А, формулы
В или формулы С составляет по меньшей мере 98,1% площади, 98,2% площади, 98,3%
площади, 98,4% площади, 98,5% площади, 98,6% площади, 98,7% площади, 98,8%
10 площади, 98,9% площади, 99,0% площади, 99,1% площади, 99,2% площади, 99,3%
площади, 99,4% площади, 99,5% площади или 99,6% площади.

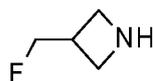
В другом варианте осуществления в настоящем документе описаны соединения
формулы А



15 или их фармацевтически приемлемые соли, причем R₁ представляет собой H, R₂
представляет собой -CF₃, а R₇ представляет собой H, получаемые посредством реакции
соединения структуры 8:



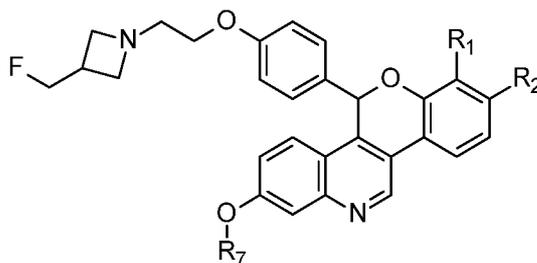
или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

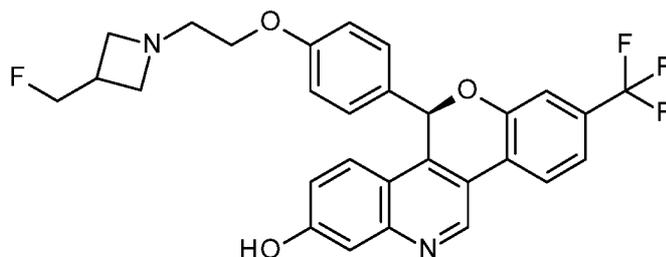
или его солью и восстановителем. Приемлемые восстановители описаны в других разделах в данной заявке.

5 В еще одном варианте осуществления в настоящем документе описаны соединения формулы А

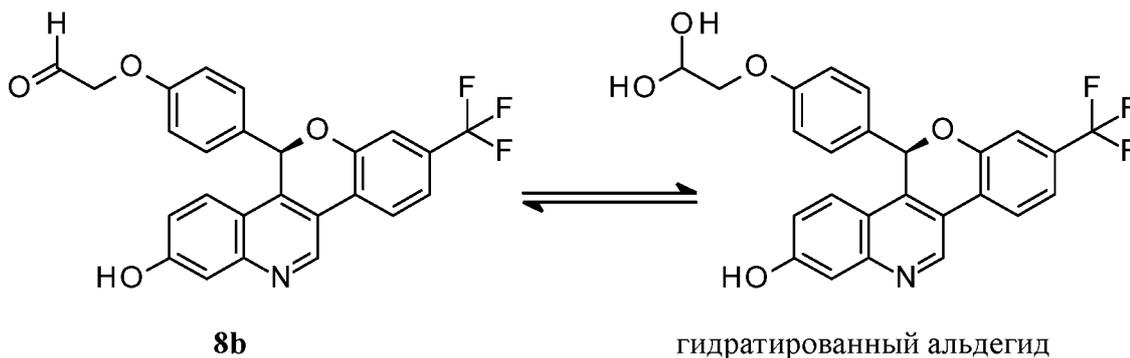


или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, причем соединения формулы А имеют площадь по меньшей мере 98%, как измерено методом ВЭЖХ. Соединения формулы А получают с использованием способов, описанных в настоящем документе.

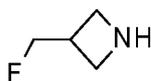
В одном из вариантов осуществления описано соединение формулы В,



15 причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой -CF₃, а R₇ представляет собой H, получаемое посредством реакции альдегида формулы 8b или гидратированной формы альдегида 8b:

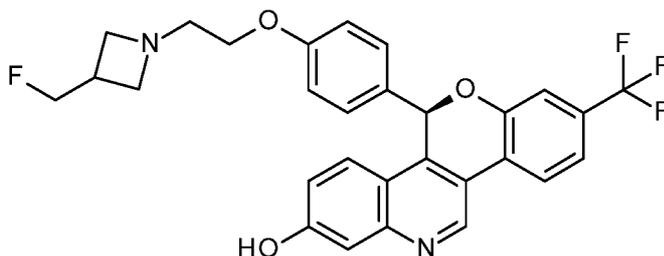


или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

или его солью и восстановителем. Приемлемые восстановители описаны в других разделах в данной заявке. В одном из вариантов осуществления соединение формулы В имеет площадь по меньшей мере 98%, как измерено методом ВЭЖХ. В другом варианте осуществления соединения формулы В имеет по меньшей мере 92% энантиомерного избытка, как измерено методом ВЭЖХ. В еще одном варианте осуществления соединения формулы В содержит димер и/или димер 2. В еще одном варианте осуществления соединения формулы В содержит (5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол. В другом варианте осуществления соединения формулы В содержит (5R)-5-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол. В одном из вариантов осуществления соединения формулы В содержит (5R)-5-[4-[2-[[2-(хлорметил)-3-фторпропил]амино]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол. В еще одном варианте осуществления соединения формулы В содержит менее 1% примесей на основе дигидрохинолина и хинолина, как определено методом ВЭЖХ. В одном из вариантов осуществления соединения формулы В содержит менее 1% примесей на основе дигидрохинолина, как определено методом ВЭЖХ. В еще одном варианте осуществления соединения формулы В содержит менее 1% примесей на основе хинолина, как определено методом ВЭЖХ. В другом варианте осуществления описано соединение формулы В



или его фармацевтически приемлемая соль, причем применяется по меньшей мере одно из следующего:

соединение формулы В имеет площадь по меньшей мере 98%, как измерено методом ВЭЖХ;

соединение формулы В имеет по меньшей мере 92% энантиомерного избытка, как измерено методом ВЭЖХ;

соединение формулы В содержит димер и/или димер 2;

соединение формулы В содержит (5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол;

соединение формулы В содержит (5R)-5-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол;

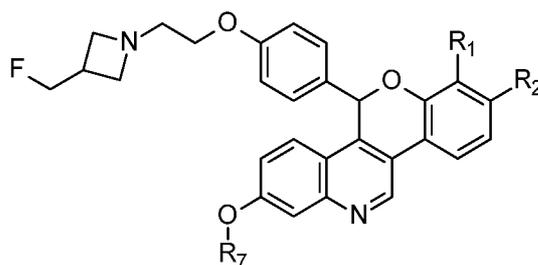
5 соединение формулы В содержит (5R)-5-[4-[2-[[2-(хлорметил)-3-фторпропил]амино]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол;

соединение формулы В содержит менее 1% примесей на основе дигидрохинолина и хинолина, как определено методом ВЭЖХ;

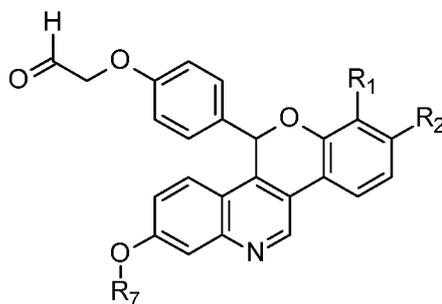
10 соединение формулы В содержит менее 1% примесей на основе дигидрохинолина, как определено методом ВЭЖХ и

соединение формулы В содержит менее 1% примесей на основе хинолина, как определено методом ВЭЖХ.

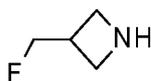
15 В другом варианте осуществления в настоящем документе описаны соединения формулы А



или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляют собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



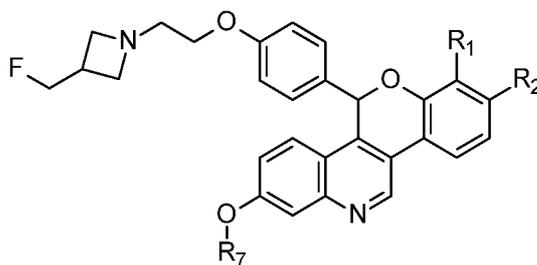
или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

или его солью и восстановителем, при этом соединения формулы А, В и С имеют энантиомерный избыток по меньшей мере примерно 92%. Приемлемые восстановители описаны в других разделах в данной заявке.

В одном из вариантов осуществления в настоящем документе описаны соединения формулы А



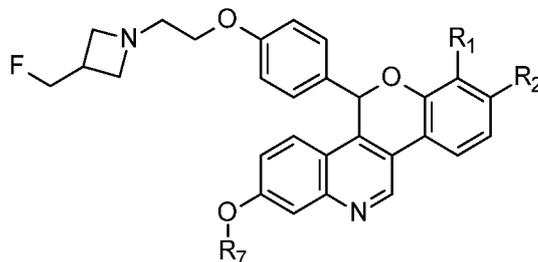
или их фармацевтически приемлемые соли, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, который содержит спирт C₃-C₇. Соединения формулы А получают с использованием способов, описанных в настоящем документе. Наличие и количество спирта C₃-C₇ определяют методом газовой хроматографии.

В некоторых вариантах осуществления спирт C₃-C₇ представляет собой спирт C₃-C₄, или спирт C₃-C₅, или спирт C₃-C₆, или спирт C₄-C₅, или спирт C₄-C₆, или спирт C₄-C₇, или спирт C₅-C₆, или спирт C₅-C₇, или спирт C₆-C₇. В дополнительном варианте осуществления спирт C₃-C₇ представляет собой спирт C₃, или спирт C₄, или спирт C₅, или спирт C₆, или спирт C₇. Спирт C₃ представляет собой изопропанол; спирт C₄ представляет собой *трет*-бутанол, а спирт C₅ представляет собой *трет*-амиловый спирт. В одном варианте осуществления спирт C₃-C₇ представляет собой изопропанол, *трет*-бутанол и/или *трет*-амиловый спирт. В одном из вариантов осуществления соединения формулы А содержат изопропанол. В одном из вариантов осуществления соединения формулы А содержат *трет*-бутанол. В одном из вариантов осуществления соединения формулы А содержат *трет*-амиловый спирт.

Когда соединения формулы А, В и С содержат спирт C₃-C₇, спирт C₃-C₇ присутствует в количестве не более 1% по массе, или менее или не более 0,9% по массе, или не более 0,8% по массе, или менее или не более 0,7% по массе, или не более 0,6% по массе, или менее или не более 0,5% по массе, или не более 0,4% по массе, или менее или

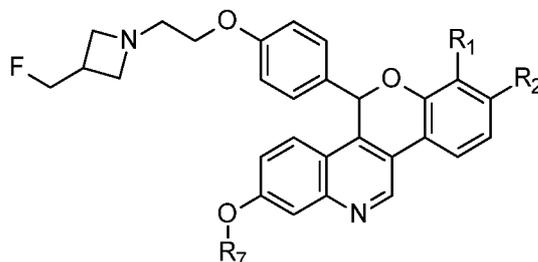
не более 0,3% по массе, или не более 0,2% по массе, или менее или не более 0,1% по массе.

В настоящем документе описано соединение формулы А

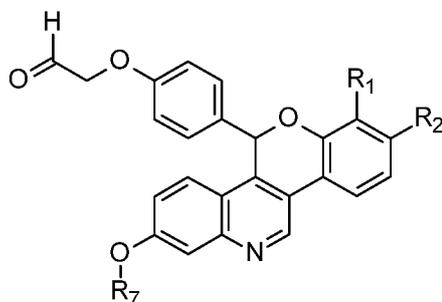


5 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой -CF₃, а R₇ представляет собой H, которые содержат (5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол. Соединения формулы А можно получить с использованием способов, описанных в настоящем документе. При наличии (5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с] хинолин-2-ол присутствует в концентрациях 0,5%, или 0,4%, или 0,3%, или 10 ниже, как измерено методом ВЭЖХ.

В настоящем документе описано соединение формулы А

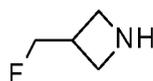


15 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой -CF₃, а R₇ представляет собой H, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

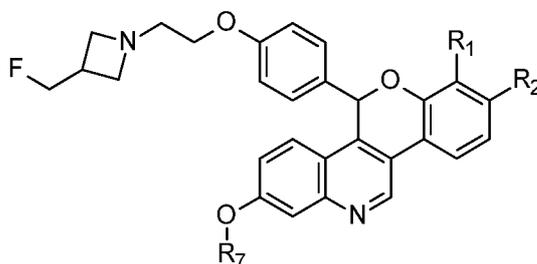
или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

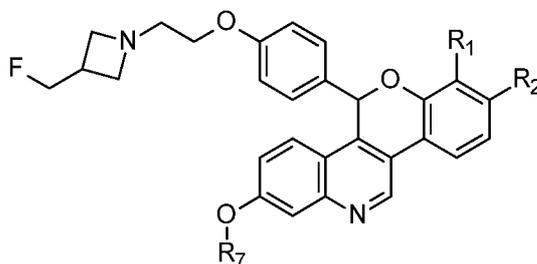
или его солью и восстановителем, при этом соединение формулы А содержит (5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол. При наличии (5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с] хинолин-2-ол присутствует в концентрациях примерно 0,5%, или примерно 0,4%, или примерно 0,3%, или ниже, как измерено методом ВЭЖХ.

В настоящем документе описано соединение формулы А

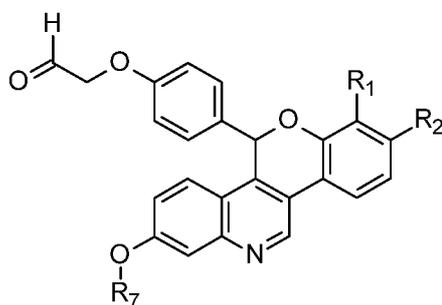


10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой –CF₃, а R₇ представляет собой H, которые содержат (5R)-5-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол. Соединения формулы А можно получить с использованием способов, описанных в настоящем документе. При наличии (5R)-5-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено [4,3-с] хинолин-2-ол присутствует в концентрациях от 0,05% до 0,5%, как определено методом ВЭЖХ.

В настоящем документе описано соединение формулы А

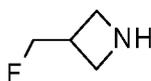


или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой –CF₃, а R₇ представляет собой H, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

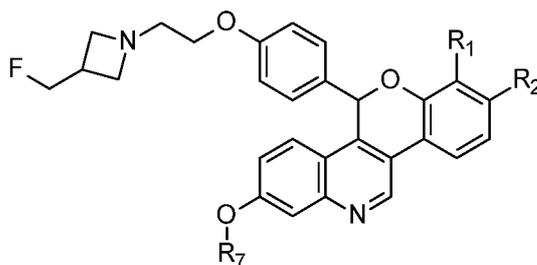
5 или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

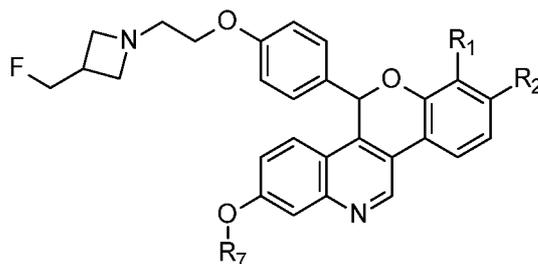
или его солью и восстановителем, при этом соединение формулы А содержит (5R)-5-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-ил]этоксифенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол. При наличии (5R)-5-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-ил]этоксифенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол присутствует в концентрациях от 10 примерно 0,05% до примерно 0,5%, как определено методом ВЭЖХ.

В настоящем документе описано соединение формулы А

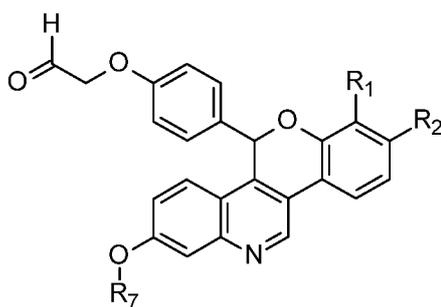


15 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой –CF₃, а R₇ представляет собой H, который содержит (5R)-5-[4-[2-[[2-(хлорметил)-3-фтор-пропил]амино]этоксифенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол. Соединения формулы А можно получить с использованием способов, описанных в настоящем документе. При наличии (5R)-5-[4-[2-[[2-(хлорметил)-3-фтор-пропил]амино]этоксифенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол 20 присутствует в концентрациях от 0,01% до 0,5%, как определено методом ВЭЖХ.

В настоящем документе описано соединение формулы А

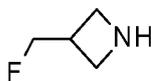


или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой –CF₃, а R₇ представляет собой H, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

или его соли в растворителе с амином структуры 9

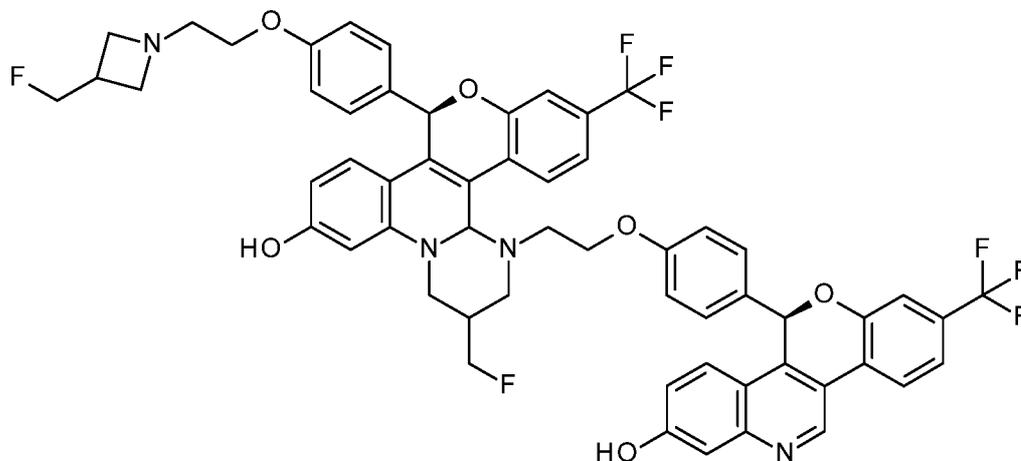


9

или его солью и восстановителем, при этом соединение формулы А содержит (5R)-5-[4-[2-
10 [[2-(хлорметил)-3-фтор-пропил]амино]этоксифенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-
с]хинолин-2-ол. При наличии (5R)-5-[4-[2-[[2-(хлорметил)-3-фтор-
пропил]амино]этоксифенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол
присутствует в концентрациях от примерно 0,01% до примерно 0,5%, как определено
методом ВЭЖХ.

15

или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой –CF₃, а R₇ представляет собой H, которые содержат димер 2:



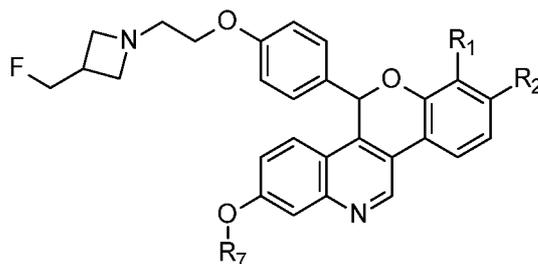
Соединения формулы А можно получить с использованием способов, описанных в

5 настоящем документе. При наличии димер 2 присутствует в концентрациях от примерно 0,01% до примерно 0,5%, как определено методом ВЭЖХ. Димер 2 может образоваться во время помола соединения формулы А в струйной мельнице, т. е. димер образуется после выделения соединения формулы А.

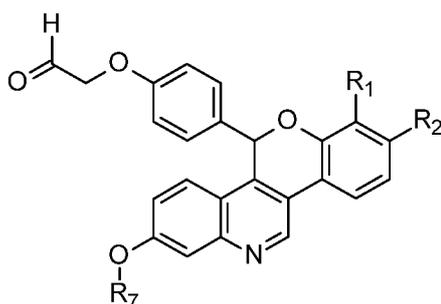
10 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы А может содержать димер, димер 2 или их смеси. Предпочтительно, чтобы количество димера и/или димера 2 в соединении формулы А было минимальным. Более предпочтительно, чтобы количество димера и/или димера 2 в соединении формулы А было неопределяемым или еще более предпочтительно нулевым, как измерено методом ВЭЖХ.

15 Не желая связывать себя теорией, считается, что димер и димер 2 образуются из аморфной (т. е. некристаллической) формулы А или через взаимодействия с ней. Помол в струйной мельнице, по-видимому, увеличивает образование димера и/или димера 2, так как увеличивает содержание аморфной формулы А. После 6 месяцев хранения в стрессовых условиях, при 40 °С и относительной влажности 75%, в соединении формулы А определяли примерно 0,2% димера и примерно 0,2% димера 2 методом ВЭЖХ. Если 20 димер и/или димер 2 образуются до хранения, то они присутствуют в количестве менее примерно 0,05%, как измерено методом ВЭЖХ. Уменьшение содержания аморфной формулы А должно уменьшать количество образующихся димеров и димеров 2.

В настоящем документе описано соединение формулы А

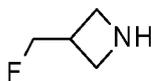


или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой -CF₃, а R₇ представляет собой H, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

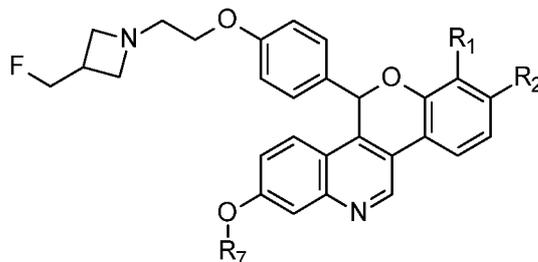
или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

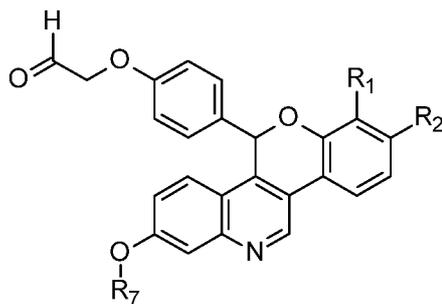
или его солью и восстановителем, при этом соединение формулы А содержит 4-бутил-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-метокси-хинолин. При наличии 4-бутил-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-метоксихинолин присутствует в концентрациях менее примерно 0,5%, как определено методом ВЭЖХ.

В настоящем документе описано соединение формулы А



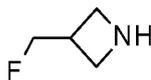
15

или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой -CF₃, а R₇ представляет собой H, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

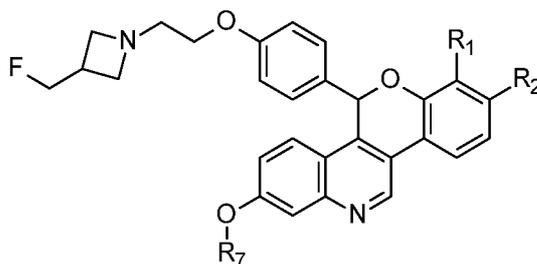
или его соли в растворителе с амином структуры 9



9

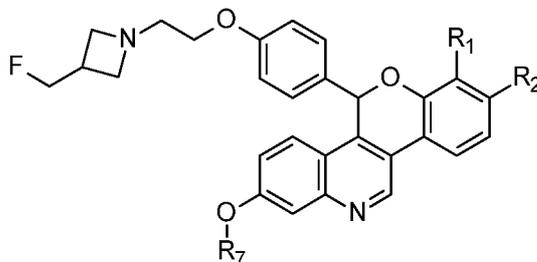
или его солью и восстановителем, при этом соединение формулы А содержит 3-метокси-9-(трифторметил)бензо[3,4]циклобута[1,2-с]хинолин. При наличии 3-метокси-9-(трифторметил)бензо[3,4]циклобута[1,2-с]хинолин присутствует в концентрациях менее примерно 0,5%, как определено методом ВЭЖХ.

В настоящем документе описано соединение формулы А



10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой -CF₃, а R₇ представляет собой H, который содержит 3-метокси-9-(трифторметил)бензо[3,4]циклобута[1,2-с]хинолин в количестве менее примерно 0,5%, как определено методом ВЭЖХ.

В настоящем документе описано соединение формулы А



15

или его фармацевтически приемлемая соль, причем R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой -CF₃, а R₇ представляет собой H, который содержит 4-бутил-3-[2-

фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-метокси-хинолин в количестве менее примерно 0,5%, как определено методом ВЭЖХ.

Все из способов, описанных в настоящем документе, можно использовать для получения энантиомерно обогащенных соединений формулы А. Предпочтительно, когда
5 энантиомерно обогащенные соединения формулы А готовят с получением соединений формулы В и формулы С, соединения формулы В и формулы С имеют энантиомерный избыток по меньшей мере примерно 90%. Энантиомерный избыток можно определять методом хиральной хроматографии (такой как хиральная ВЭЖХ) или другими способами, известными в данной области. Более предпочтительно соединения имеют энантиомерный
10 избыток по меньшей мере примерно 91%, или по меньшей мере примерно 92%, или по меньшей мере примерно 93%, или по меньшей мере примерно 94%, или по меньшей мере примерно 95%, или по меньшей мере примерно 96%, или по меньшей мере примерно 97%, или по меньшей мере примерно 97,5%, или по меньшей мере примерно 98%, или по меньшей мере примерно 98,5%, или по меньшей мере примерно 99%, или по меньшей мере
15 мере примерно 99,1%.

В одном из вариантов осуществления в любом из ранее описанных соединений формулы А R₇ представляет собой Н.

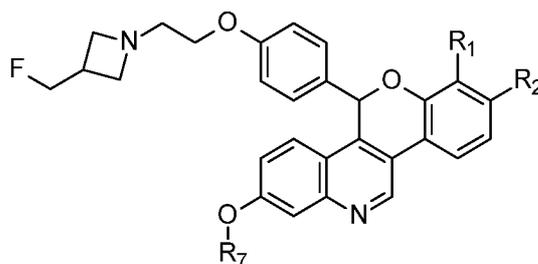
В другом варианте осуществления все ранее описанные соединения формулы А имеют R-энантиомерную форму.

20 В еще одном варианте осуществления в любом из ранее описанных соединений формулы А R¹ представляет собой Н.

В еще одном варианте осуществления в любом из ранее описанных соединений формулы А R² представляет собой CF₃.

25 В одном из вариантов осуществления в любом из ранее описанных соединений формулы А R₇ представляет собой PG. В некоторых случаях PG представляет собой метил.

В одном из вариантов осуществления в любом из ранее описанных соединений формулы А



или их фармацевтически приемлемых солей, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, –CF₃ или –CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, содержащий менее 0,15% площади одной или более
5 примесей на основе дигидрохинолина или хинолина. Примеси на основе дигидрохинолина или хинолина представляют собой соединения, содержащие дигидрохинолиновую и/или хинолиновую кольцевую систему, которые использовали для получения соединений формулы А. Промежуточные соединения, используемые для получения/приготовления во время синтеза соединений формулы А с использованием способов, описанных в
10 настоящем документе, представляют собой примеры примесей на основе дигидрохинолина и хинолина, как и примесей, полученных из промежуточных соединений. В некоторых вариантах осуществления общее количество присутствующих примесей дигидрохинолина или хинолина составляет менее 1,0% площади или менее 0,9% площади, менее 0,8% площади или менее 0,7% площади, 1,0% площади или менее 0,9%
15 площади, менее 0,8% площади или менее 0,7% площади, менее 0,6% площади или менее 0,5% площади, менее 0,4% площади или менее 0,3% площади, или менее 0,2% площади, или менее 0,15% площади, или менее 0,1% площади.

В одном из вариантов осуществления хиральное восстановление кетонной группы в соединении 4 выполняют по протоколу CBS, который включает в себя использование
20 дифенил-[(2R)-пирролидин-2-ил]метанола, триметилбората и борана N,N-диэтиланилина. В дополнительном варианте осуществления хиральное восстановление выполняют в растворителе, который содержит по меньшей мере одно из THF и 2-MeTHF. Предпочтительно, чтобы полученный хиральный спирт имел значение ee по меньшей мере 95%, как измерено методом хиральной хроматографии.

25 В настоящем документе также описаны способы получения пиридин-борана, включающие: реакцию соли пиридиния и натрия борогидрида в растворителе. Хотя можно использовать различные соли пиридиния, в одном варианте осуществления предпочтительным является п-тозилат пиридиния. Растворители, которые можно использовать при получении пиридин-борана, включают в себя апротонные растворители.
30 Примеры апротонных растворителей включают в себя, без ограничений, простые эфиры.

Предпочтительные простые эфиры включают в себя тетрагидрофуран и 2-метилтетрагидрофуран. Образование пиридин-борана обычно происходит при температуре примерно 15–30 °С или 19–25 °С. В одном из вариантов осуществления реакцию проводят при комнатной температуре, которая составляет от примерно 19 до примерно 21 °С. Время реакции может варьироваться, но обычно составляет от примерно 1 до примерно 24 часов. В некоторых вариантах осуществления время реакции составляет от примерно 2 до примерно 12 часов. После завершения реакцию смесь можно профильтровать через фильтрат, такой как диатомитовая земля. Продукт можно использовать без очистки или его можно очищать способами, известными в данной области.

Следующие способы получения и примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение. Для определения чистоты можно использовать эталонные стандарты и ¹H ЯМР. В качестве эталонного внутреннего стандарта ¹H ЯМР можно использовать 1,3,5-триметоксибензол.

Способ получения 1

3-Хлор-7-метоксипиридин-4-ол

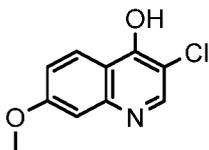


Схема 1, этап А: добавляют DMF (1240 л, 8,0 л/кг) и 7-метоксипиридин-4-ол (155,04 кг, 885,03 моль) вместе. Перемешивают при 27,5 °С в течение 30 мин. Корректируют температуру до 30 °С. Добавляют NCS (118,18 кг, 885,03 моль) порциями, поддерживая температуру реакции ниже 45 °С. Корректируют температуру до 40 °С. Перемешивают в течение 24 ч. Охлаждают до 15 °С. Добавляют воду (4651 л, 30 л/кг). Смешивают при 25 °С в течение 1 ч, затем фильтруют и промывают продукт водой (775 л, 5 л/кг). Сушат при пониженном давлении при 65 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (153,34 кг, выход 82,6%).

Способ получения 2

4-Бром-3-хлор-7-метоксипиридин

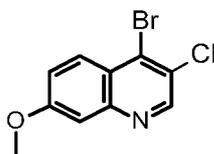


Схема 1, этап В: объединяют 3-хлор-7-метоксипиридин-4-ол (154,32 кг, 736,2 моль) и толуол (1543 л, 10 л/кг). Перемешивают при 27,5 °С в течение 30 мин. Добавляют

$P(O)Br_3$ (253,3 кг, 883,39 моль), поддерживая температуру ниже 40 °С. Нагревают до 100 °С в течение 3 ч. Охлаждают до 5 °С, затем добавляют раствор NaOH (104,94 кг, 2623,6 моль) в воде (1312 л, 8,5 л/кг). Концентрируют до 8,5 л/кг при пониженном давлении, поддерживая температуру ниже 70 °С. Добавляют воду (308,6 л, 2,0 л/кг).

- 5 Концентрируют до 8,5 л/кг при пониженном давлении при температуре ниже 70 °С. Добавляют воду (308,6 л, 2,0 л/кг). Концентрируют до 8,5 л/кг при пониженном давлении при температуре ниже 70 °С. Охлаждают до 27,5 °С. Добавляют воду (1543 л, 10 л/кг). Остужают до 5 °С. Фильтруют и промывают продукт водой (308,6 л, 2,0 л/кг). Добавляют раствор NaOH (15,43 кг, 385,8 моль) в воде (771,6 л, 5,0 л/кг) и перемешивают при 30 °С в течение 5 мин. Фильтруют и промывают твердые вещества водой (463,0 л, 3,0 л/кг). Сушат при пониженном давлении при 65 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (174,20 кг, выход 86,8%).

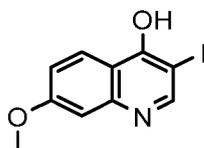
Альтернативный способ получения 2

4-Бром-3-хлор-7-метоксихинолин

- 15 Схема 1, этап В: добавляют 3-хлор-7-метоксихинолин-4-ол (25,0 г, 119 ммоль) и DMF (225 мл, 9 мл/г) вместе. Остужают до 0 °С. Добавляют PBr_3 , поддерживая температуру ниже 10 °С. Нагревают до 47,5 °С. Перемешивают в течение 3 ч. Охлаждают до 25 °С. Добавляют раствор 20 масс./масс. % Na_2CO_3 (250 мл). Фильтруют и промывают твердые вещества водой (125 мл). Сушат при пониженном давлении с получением
- 20 указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (29,0 г, выход 89%).

Способ получения 3

3-Йод-7-метоксихинолин-4-ол



- 25 Схема 6, этап А: добавляют вместе 4-гидрокси-7-метоксихинолин-3-карбоновую кислоту (10,00 г, 43,34 ммоль), K_3PO_4 (11,3 г, 52,2 ммоль) и ACN (100 мл). Добавляют йод (22,0 г, 86,7 ммоль) и нагревают до 50 °С в течение 16 ч. Фильтруют продукт, промывают ACN и сушат при пониженном давлении при 40 °С с получением указанного в заголовке соединения (9,70 г, выход 72,1%). 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 11,98 (с, 1H), 8,48–8,35
- 30 (м, 1H), 8,07–7,95 (м, 1H), 7,01–6,94 (м, 2H), 3,86 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, d_6 -DMSO) δ 172,97, 162,36, 144,76, 141,78, 127,89, 117,41, 114,75, 99,55, 81,11, 55,98.

Способ получения 4

3-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-7-метоксихинолин-4-ол

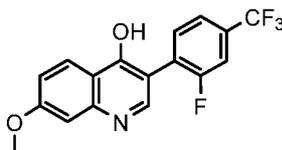


Схема 6, этап В: добавляют 3-йод-7-метоксихинолин-4-ол (5,00 г, 16,6 ммоль), 2-фтор-4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту (7,27 г, 33,2 ммоль), дихлорид [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (0,289 г, 0,416 ммоль), карбонат калия (4,87 г, 34,9 ммоль). Дегазируют азотом, а затем добавляют *трет*-амиловый спирт (50 мл) и воду (10 мл). Нагревают до 70 °С в течение 3 ч, после чего добавляют дополнительно 2-фтор-4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту (1,82 г, 8,32 ммоль), дихлорид [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (0,058 г, 0,083 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Охлаждают до 22 °С, затем фильтруют и промывают 1 : 5 водой : *трет*-амиловым спиртом, затем водой. Сушат при пониженном давлении при 45 °С с получением указанного в заголовке соединения (4,26 г, выход 66,2%).

Способ получения 5

15 (3-Хлор-7-метоксихинолин-4-ил)(4-фторфенил)метанон

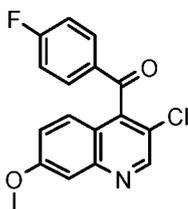


Схема 1, этап D: медленно добавляют изопропилмагнийхлорид 2,0 М в THF (239 м, 477 ммоль) к перемешанному раствору 4-бром-3-хлор-7-метоксихинолина (100 г, 367 ммоль) в THF (1,5 л) при -25 °С, поддерживая температуру ниже -20 °С. Перемешивают при -25 °С в течение 1 ч. Медленно добавляют 4-фторбензальдегид (54,65 г, 440 ммоль), поддерживая температуру ниже -5 °С. Перемешивают при -10 °С в течение 2 ч. Добавляют воду (500 мл) и EtOAc (500 мл). Перемешивают в течение 30 мин при 27,5 °С. Добавляют водный 1 М раствор HCl (500 мл). Перемешивают в течение 30 мин при 27,5 °С. Отделяют органический слой и промывают его водным 5% раствором NaCl (500 мл) и водным 5% раствором NaHCO₃ (500 мл). Перегоняют при пониженном давлении при температуре ниже 50 °С до тех пор, пока не останется 4,5 мл/г. Добавляют EtOAc (500 мл) и перегоняют при пониженном давлении при температуре ниже 50 °С до тех пор, пока не останется 5,5 мл/г. Добавляют EtOAc (1200 мл). Через 30 мин при 27,5 °С добавляют воду (500 мл) и KBr (8,73 г, 0,073 моль) с последующим добавлением ТЕМРО

(2,81 г, 0,18 моль). Через 30 мин при 27,5 °С охлаждают до -2,5 °С и добавляют водный раствор гипохлорита натрия, полученный посредством смешивания гипохлорита натрия (500 мл, 74,44 ммоль) с раствором NaHCO₃ (25,0 г в 500 мл воды). Перемешивают смесь в течение 1 ч при -2,5 °С, затем нагревают раствор до 27,5 °С, отделяют органический слой и экстрагируют водный слой EtOAc (500 мл). Объединенную органику промывают водой (2 × 500 мл), обрабатывают активированным нейтральным углем (марки PF-33N, 5 г, 0,05 масс./масс.) и фильтруют через слой Nuflor. Перегоняют при пониженном давлении при температуре ниже 50 °С до тех пор, пока не останется 4,5 мл/г. Заменяют растворитель на EtOH посредством добавления EtOH (500 мл) и перегоняют до тех пор, пока не останется 4,5 мл/г (повторная совместная перегонка/концентрирование 1×). Нагревают до 75 °С и перемешивают в течение 30 мин. Медленно охлаждаю до 12,5 °С. Перемешивают в течение 30 мин, фильтруют и промывают твердые вещества EtOH (100 мл). Сушат при пониженном давлении при 42,5 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (78 г, выход 67,8%).

15

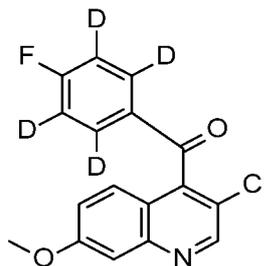
Альтернативный способ получения 5

(3-Хлор-7-метоксихинолин-4-ил)(4-фторфенил)метанон

Схема 2, этап С: медленно добавляют изопропилмагнийхлорид 2,0 М в THF (119 мл, 0,238 моль) по каплям к перемешанному раствору 4-бром-3-хлор-7-метоксихинолина (50 г, 0,183 моль) в THF (750 мл) при -25 °С, поддерживая температуру ниже -15 °С. Перемешивают при -22,5 °С в течение 2 ч. Добавляют простой эфир бис[2-(N,N-диметиламино)этила] (35,28 г, 0,220 моль) и перемешивают в течение 30 мин. Медленно добавляют 4-фторбензоилхлорид (34,8 г, 0,220 моль), поддерживая температуру ниже -5 °С. Перемешивают при -7,5 °С в течение 1 ч. Фильтруют через диатомитовую землю и промывают EtOAc (250 мл). Промывают объединенные фильтраты 1 М водной HCl (250 мл) с последующей промывкой 5% водным NaCl (250 мл). Обработывают активированным нейтральным углем (марки PF-33N, 5 г, 0,05 масс./масс.) и фильтруют через диатомитовую землю. Перегоняют при пониженном давлении при температуре ниже 50 °С до тех пор, пока не останется 4,5 мл/г. Заменяют растворитель на EtOH посредством добавления EtOH (500 мл) и перегонки до тех пор, пока не останется 4,5 мл/г (повторная совместная перегонка/концентрирование 1×). Нагревают до 75 °С и перемешивают в течение 30 мин. Медленно охлаждаю до 12,5 °С и перемешивают в течение 30 мин, фильтруют и промывают твердые вещества EtOH (100 мл). Сушат при пониженном давлении при 42,5 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (38 г, выход 66%).

Способ получения 6

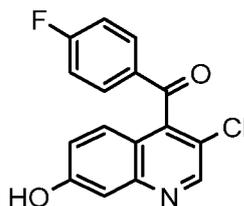
(3-Хлор-7-метокси-4-хинолил)-(2,3,5,6-тетрадейтерио-4-фторфенил)метанон



Добавляют 2 М изопропилмагнийхлорид в THF (2,8 мл, 5,6 ммоль) к раствору 4-
5 бром-3-хлор-7-метоксихинолина (0,74 г, 2,7 ммоль) в THF (12 мл) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и
перемешивают в течение 1 ч. Добавляют раствор 2,3,5,6-тетрадейтерио-4-
фторбензоилхлорида (0,97 г, 5,97 ммоль) в THF (1,5 мл) и перемешивают смесь при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$
в течение 30 мин, а затем нагревают до комн. темп. в течение 30 мин. Добавляют к
реакции смесь воды и насыщенного NH_4Cl (3 мл) в соотношении 2 к 1. Разбавляют смесь
10 водой (40 мл) и экстрагируют DCM (3×20 мл). Объединяют органические слои и
промывают насыщенным солевым раствором (10 мл), сушат над сульфатом натрия и
фильтруют. Концентрируют фильтрат на силикагеле (8 г) и очищают посредством
хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 10 до 30% EtOAc в гексанах с
получением указанного в заголовке соединения (0,48 г, выход 55%) в виде желтого
15 твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H),
7,40 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J = 9,2, 2,6$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Способ получения 7

(3-Хлор-7-гидроксихинолин-4-ил)(4-фторфенил)метанон



20 Расщепление метилового эфира: добавляют 1 М VBr_3 в DCM (112,0 г, 0,45 моль) к
перемешанному раствору (3-хлор-7-метоксихинолин-4-ил)(4-фторфенил)метанона (47,0 г,
0,15 моль) в DCM (494 мл) при $15\text{ }^{\circ}\text{C}$, поддерживая температуру ниже $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Нагревают до
 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивают в течение 50–68 ч. Останавливают реакцию водой (47 мл) и
корректируют pH до 11–12 с помощью 2 М NaOH (водн.). Разделяют слои и корректируют
25 pH водного слоя до 7–8 с помощью 2 М HCl (водн.) для осаждения продукта. Фильтруют
твердые вещества и промывают водой и DCM, впоследствии сушат при пониженном
давлении с получением указанного в заголовке соединения (39,4 г, выход 85,4%).

Альтернативный способ получения 7

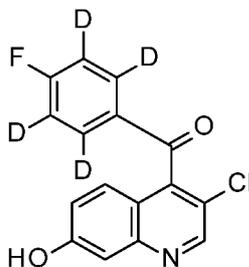
(3-Хлор-7-гидроксихинолин-4-ил)(4-фторфенил)метанон

Расщепление метилового эфира: добавляют (3-хлор-7-метоксихинолин-4-ил)(4-фторфенил)метанон (80 г, 0,25 моль), НВг 48% (800 мл) и уксусную кислоту (400 мл).

- 5 Перемешивают при 30 °С в течение 30 мин. Нагревают до 110 °С в течение 48 ч. Охлаждают до 90 °С и перегоняют при пониженном давлении при температуре ниже 100 °С до тех пор, пока не останется 7,5 мл/г. Охлаждают до 5 °С и добавляют воду (800 мл), поддерживая температуру ниже 25 °С. Перемешивают в течение 2 ч при 5 °С, затем фильтруют и промывают водой (80 мл). Обработывают твердые вещества NaHCO_3
- 10 (водн.) (24 г, 0,30 масс./масс. в 1200 мл, 15 мл/г воды) в течение 30 мин при 25 °С. Фильтруют и промывают твердые вещества водой (160 мл). Сушат при пониженном давлении при 60 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (72 г, выход 94,2%, чистота 98,92%, как определено при следующих
- 15 условиях анализа: система ВЭЖХ Shimadzu LC-20А, колонка Agilent Bonus RP (75 мм × 4,6 мм, 3,5 мм), температура колонки 30 °С, элюирование с градиентом от 75% А (0,05% ТФА в воде) / 25% В (0,05% ТФА в AcCN) до 40% А / 60% В за 20 мин, впоследствии 5%А / 95% В за 2 мин при расходе 1,5 мл/мин, УФ 245 нм).

Способ получения 8

(3-Хлор-7-гидрокси-4-хинолил)-(2,3,5,6-тетрадейтерио-4-фтор-фенил)метанон

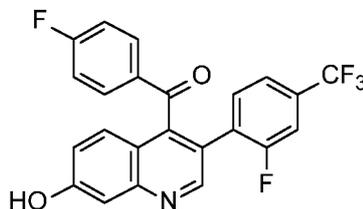


- 20 Добавляют 1 М трибромид бора в DCM (10 мл, 10 ммоль, 3,3 экв.) к раствору (3-хлор-7-метокси-4-хинолил)-(2,3,5,6-тетрадейтерио-4-фтор-фенил)метанона (0,96 г, 3,0 ммоль) в DCM (24 мл) и нагревают при 35 °С в течение 24 ч. Добавляют вторую
- 25 аликвоту 1 М трибромид бора в DCM (10 мл, 10 ммоль) и нагревают при 35 °С в течение двух дней. Охлаждают до комн. темп., вливают насыщенный бикарбонат натрия (60 мл) экстрагируют DCM (2 × 60 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на силикагеле. Очищают посредством
- хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 0 до 8% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,84 г, выход 92%) в виде твердого

вещества золотистого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,55 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,39 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J = 9,1, 2,5$ Гц, 1H).

Способ получения 9

(3-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-7-гидроксихинолин-4-ил)(4-фторфенил)метанон



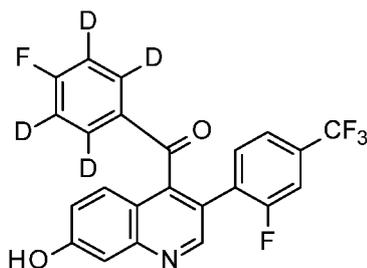
5

Схема 3, этап А: в атмосфере азота объединяют (3-хлор-7-гидрокси-4-хинолил)-(4-фторфенил)метанон (500,0 г, 1,66 моль), 2-фтор-4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту (447,9 г, 2,15 моль), NaHCO_3 (210,0 г, 2,49 моль), THF (3 л) и воду (750 мл). Дегазируют смесь азотом и добавляют Pd-XPhos-G2 (13,0 г, 16,6 ммоль) с последующим нагреванием реакционной смеси при 65 °С в течение 18,0 ч. Охлаждают смесь до 20–30 °С, фильтруют через диатомит (~50 г) и промывают осадок на фильтре EtOAc (1,5 л). Отделяют объединенный органический слой и концентрируют, добавляя EtOAc (3 × 1,5 л) с получением раствора EtOAc (2,5 л); промывают 7% водн. NaHCO_3 (2 л) и 25% водн. NaCl (2 л). Обрабатывают органический слой тиолом кремнезема (50 г) при 55 °С в течение 2 ч. Фильтруют смесь через диатомит (~50 г), промывают EtOAc (1,5 л), концентрируют до 1,5 л, охлаждают до 25 °С и добавляют н-гептан (7,5 л) в течение 2 ч. Охлаждают полученную смесь до 5 °С, перемешивают в течение 1 ч, фильтруют, промывают н-гептаном (1,5 л) и сушат при 45 °С в течение 18,0 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (660,0 г, выход 88,0%, чистота 94,9%, как определено посредством анализа, описанного в альтернативном способе получения 7). ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -DMSO) δ 10,60 (с, 1H), 8,89 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,74–7,66 (м, 3H), 7,59–7,44 (м, 4H), 7,29–7,20 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, d_6 -DMSO) δ 193,97, 165,61 (д, $J = 255,4$ Гц), 159,66, 159,01 (д, $J = 247,8$ Гц), 150,91, 149,34, 143,11, 133,40 (д, $J = 2,8$ Гц), 132,78 (д, $J = 2,6$ Гц), 132,33 (д, $J = 9,9$ Гц), 130,91 (кд, $J = 33,1, 8,1$ Гц), 128,39 (д, $J = 16,0$ Гц), 126,62, 123,08 (кд, $J = 272,1, 2,4$ Гц), 121,97, 121,35 (м), 121,10 (д, $J = 2,9$ Гц), 117,63, 116,27 (д, $J = 22,3$ Гц), 113,22 (дк, $J = 25,8, 3,8$ Гц), 110,70.

30

Способ получения 10

[3-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-гидрокси-4-хинолил]-(2,3,5,6-тетрадейтерио-4-фтор-фенил)метанон



Дегазируют в вакууме и засыпают азотом (3×) раствор (3-хлор-7-гидрокси-4-хинолил)-(2,3,5,6-тетрадейтерио-4-фторфенил)метанона (0,83 г, 2,6 ммоль), [2-фтор-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (0,82 г, 3,9 ммоль), XPhos Pd G2 (82 мг, 4 мол. %), карбоната калия (1,08 г, 7,8 ммоль), воды (5 мл) и *трет*-амилового спирта (15 мл). Нагревают при 80 °С в течение 1 ч, охлаждают до комн. темп., разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (2 × 40 мл). Объединяют органические слои и промывают насыщенным солевым раствором (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Растворяют остаток в DCM и концентрируют его на силикагеле. Очищают посредством силикагелевой хроматографии, элюируя градиентом от 20 до 25% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (0,96 г, выход 85%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (с, 1H), 7,71 (дд, *J* = 10,0, 1,7 Гц, 1H), 7,61–7,49 (м, 2H), 7,49–7,41 (м, 2H), 7,23 (дд, *J* = 9,1, 2,5 Гц, 1H), ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -61,30 (с), -103,61 (с), -111,80 (м).

15

Способ получения 11

(3-Хлор-7-гидроксихинолин-4-ил)(4-(2,2-диэтоксипропилокси)фенил)метанон

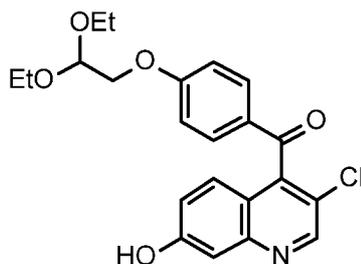


Схема 5, этап А: в атмосфере азота добавляют 20% *трет*-бутоксид калия в растворе THF (92,98 г, 165,7 ммоль) в течение 40 мин к раствору 2,2-диэтоксипропанола (11,56 г, 86,2 ммоль) и THF (60 мл) при 5 °С и перемешивают в течение 0,5 ч. Добавляют в другой реактор (3-хлор-7-гидрокси-4-хинолил)-(4-фторфенил)метанон (20 г, 66,3 ммоль) и THF (160 мл) и добавляют полученный раствор к смеси *трет*-бутоксид калия / 2,2-диэтоксипропанола / THF при 5 °С. Через 16,0 ч добавляют в реакцию водный раствор 20% лимонной кислоты (60 мл) и водный 20% NaCl (60 мл), отделяют органическую фазу и пропускают через активированный уголь (1,5 г) при 25 °С в течение 0,5 ч. Концентрируют

25

органическую фазу, добавляя МТВЕ (3 × 100 мл), с получением раствора МТВЕ (160 мл) и промывают водным 20% NaCl (60 мл). Концентрируют полученный органический слой до 60 мл, нагревают до 40 °С и добавляют н-гептан (80 мл) в течение 1 ч. Перемешивают полученную суспензию при 40 °С в течение 1 ч, охлаждают до 5 °С в течение 2 ч и

5 перемешивают в течение дополнительных 16,0 ч. Фильтруют твердые вещества, промывают н-гептаном (40 мл) и сушат при 45 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (21,0 г, выход 76,2%). ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO) δ 10,55 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,80 (т, J =

10 5,1 Гц, 1H), 4,06 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,64 (дк, J = 9,5, 7,0 Гц, 2H), 3,53 (дк, J = 9,5, 7,0 Гц, 2H), 1,10 (т, J = 7,1 Гц, 6H)

Альтернативный способ получения 11

(3-Хлор-7-гидроксихинолин-4-ил)(4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)метанон

15 Схема 5, этап А: в реактор добавляют (3-хлор-7-гидроксихинолин-4-ил)(4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)метанон (992,7 г, 2,39 моль), (2-фтор-4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (650 г, 3,10 моль), NaHCO₃ (304 г, 3,58 моль), THF (6,0 л), воду (1,5 л). Дегазируют раствор азотом. Добавляют PdXPHos G2 (14,40 г, 17,9 ммоль). Перемешивают при 65 °С в течение 16 ч. Охлаждают до 30 °С и добавляют воду (1,0 л). Фильтруют через диатомитовую землю и промывают THF (3,0 л). Добавляют

20 воду (2,0 л) и гептан (2,0 л). Отделяют органический слой, обрабатывают CUNO (фильтровальной средой с активированным углем) и кристаллизуют в гептане с получением указанного в заголовке продукта (1177 г, выход 89,54%, чистота 98,54%, как определено с использованием следующих условий ВЭЖХ: система ВЭЖХ Shimadzu LC-20A, колонка Agilent Bonus RP (75 мм × 4,6 мм; 3,5 мм), температура колонки 30 °С,

25 элюирование с градиентом от 75% А (0,05% TFA в воде) / 25% В (0,05% TFA в AcCN) до 40% А / 60% В за 20 и впоследствии до 5%А / 95% В за 2 мин при расходе 1,5 мл/мин, УФ 245 нм).

Способ получения 12

30 (4-(2,2-Диэтоксиэтокси)фенил)(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-7-гидроксихинолин-4-ил)метанон

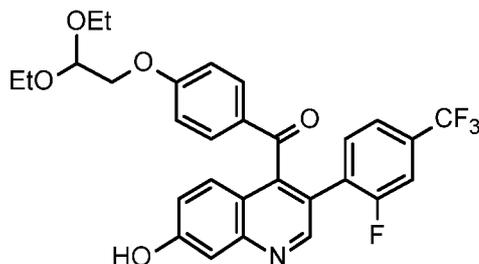


Схема 3, этап В: в атмосфере азота добавляют 1 М *трет*-бутоксид калия в THF (291 мл, 0,29 моль) к раствору 2,2-диэтоксиэтанола (20,3 г, 0,15 моль) в THF (150 мл) в течение 1,0 ч при 5 °С. В отдельном реакторе растворяют (3-(2-фтор-4-

5 (трифторметил)фенил)-7-гидроксихинолин-4-ил)(4-фторфенил)метанон (50,0 г, 0,12 моль) в THF (200 мл) и добавляют полученный раствор к смеси *трет*-бутоксид калия / 2,2-диэтоксиэтанола / THF в течение 40 мин при 5 °С. Через 16,0 ч добавляют к реакционной смеси 20% лимонную кислоту (150 мл) и промывают органическую фазу 25% водн. NaCl (150 мл). Пропускают органический слой через активированный уголь (1,5 г) при 25 °С в

10 течение 2,0 ч, затем концентрируют для удаления THF при добавлении МТВЕ (2 × 250 мл) с получением раствора МТВЕ с конечным объемом 400 мл. Промывают раствор МТВЕ 20% солевым раствором (150 мл), концентрируют до конечного объема 150 мл, нагревают до 40 °С и добавляют н-гептан (400 мл) в течение 2,0 ч. Перемешивают полученную суспензию при 40 °С в течение 1,0 ч, охлаждают до 5 °С в течение 3,0 ч и перемешивают в

15 течение 16,0 ч. Фильтруют твердые вещества, промывают н-гептаном (100 мл) и сушат при 55 °С в течение 16,0 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (51,1 г, выход 80,7%, чистота 94,3%, как определено с использованием следующих условий ВЭЖХ: система ВЭЖХ Shimadzu LC-20А, колонка Agilent Bonus RP (75 мм × 4,6 мм; 3,5 мм), температура колонки 30 °С, элюирование с

20 градиентом от 65% А (0,05% ТФА в воде) / 35% В (0,05% ТФА в AcCN : MeOH = 70 : 30 (об./об.)) до 25% А/75% В за 20 и затем до 5%А/95% В за 5 мин при расходе 1,5 мл/мин, УФ 245 нм. ¹Н ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO) δ 10,65 (с, 1H), 8,89 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73–7,67 (м, 1H), 7,61–7,49 (м, 4H), 7,49–7,42 (м, 2H), 7,22 (дд, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,01–6,96 (м, 2H), 4,77 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,64 (дк, J = 9,6, 7,0 Гц, 2H), 3,52 (дк, J = 9,6,

25 7,0 Гц, 2H), 1,09 (т, J = 7,0 Гц, 6H). ¹³С ЯМР (126 МГц, d₆-DMSO) δ 193,48, 163,20, 159,70, 159,04 (д, J = 248,5 Гц), 150,77, 149,02, 144,13, 133,38 (д, J = 3,0 Гц), 131,71, 131,36–130,31 (м), 129,18, 128,50 (д, J = 16,0 Гц), 126,78, 123,06 (кд, J = 272,5, 2,3 Гц), 121,43–121,14 (м), 121,03, 120,92, 117,90, 114,97, 113,25 (дк, J = 25,4, 3,6 Гц), 110,44, 99,65, 68,31, 62,02, 15,19. HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺, рассч. для C₂₉H₂₆F₄NO₅: 544,1681, полученное значение:

30 544,1669.

Альтернативный способ получения 12

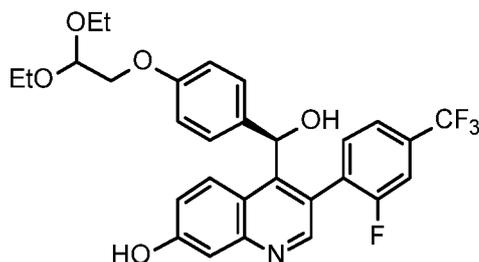
(4-(2,2-Диэтоксиэтокси)фенил)(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-7-гидроксихинолин-4-ил)метанон

5
10
15
20

Схема 5, этап В: в атмосфере азота объединяют (3-хлор-7-гидроксихинолин-4-ил)(4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)метанон (10,0 г, 24,1 ммоль) с [2-фтор-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислотой (6,5 г, 31,3 ммоль), NaHCO_3 (3,0 г, 36,1 ммоль), THF (60 мл) и водой (15 мл). Дегазируют полученную смесь азотом, добавляют PdXPhos-G2 (0,2 г, 0,24 ммоль) и нагревают до 65 °С в течение 16,0 ч. Охлаждают смесь до 25 °С, фильтруют через диатомит (10 г) и промывают EtOAc (30 мл). Объединенные органические потоки концентрируют при добавлении EtOAc (3 × 50 мл) с получением 50 мл раствора EtOAc, а затем промывают 7% водн. NaHCO_3 (30 мл) и 25% водн. NaCl (40 мл). Обрабатывают органический слой тиолом кремнезема (1 г, 5–10% масс./масс.) при 60 °С в течение 16,0 ч. Охлаждают смесь до 25 °С, фильтруют через диатомит (10 г) и промывают EtOAc (30 мл). Объединяют органические потоки и концентрируют, добавляя МТВЕ (2 × 50 мл) с получением 30 мл раствора МТВЕ. Добавляют н-гептан (80 мл) при 40 °С в течение 0,5 ч с получением суспензии, охлаждают до 5 °С и перемешивают в течение 1,0 ч. Фильтруют твердые вещества, промывают н-гептаном (20 мл) и сушат при 50 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (11,0 г, выход 84%).

Способ получения 13

(R)-4-((4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(гидроксиметил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-ол



25
30

Схема 4, этап С: в атмосфере азота объединяют (4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-7-гидроксихинолин-4-ил)метанон (100,0 г, 0,18 моль), дифенил-[(2R)-пирролидин-2-ил]метанол (14,0 г, 55 ммоль), триметилборат (6,7 г, 64,0 ммоль) и THF (1,0 л). Перемешивают полученную смесь при 25 °С в течение 1,0 ч. Добавляют к смеси 10 М раствора $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (56,0 г, 0,74 моль), затем нагревают до 45 °С в течение 2,0 ч. После охлаждения до 25 °С добавляют MeOH (100 мл) в течение 0,5 ч, затем добавляют этаноламин (23,5 г, 0,37 моль) и нагревают до 70 °С в течение 16,0 ч.

Концентрируют смесь до 500 мл, добавляют МТВЕ (500 мл) и промывают смесь 25% водн. NaCl (2 × 300 мл). Концентрируют органический слой в условиях вакуума при 40 °С при добавлении THF (3 × 300 мл) с получением 1,0 л раствора THF. Добавляют MnO₂ (32,0 г, 0,36 моль) в раствор THF и нагревают до 60 °С в течение 16,0 ч. Удаляют твердые вещества фильтрованием через диатомит (20 г) и промывают осадок THF (500 мл).
5 Пропускают объединенный органический раствор через активированный уголь (1,5 г) в течение 2 ч при 25 °С. Концентрируют полученный раствор в условиях вакуума при 50 °С с добавлением ACN (3 × 300 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде раствора ACN (332,5 г раствора ACN, содержащего 96,0 г указанного в заголовке соединения, выход 96%, 97,3% ee). Условия проведения хирального анализа: система ВЭЖХ Agilent 1260, Chiralpak IG (250 мм × 4,6 мм, 5 мкм), температура колонки 45 °С, элюирование 55% воды и 45% ACN при 40 °С в течение 25 мин с расходом 1,0 мл/мин, УФ 230 нм, *t*_(R) 16,2 мин. Данные ЯМР собраны при 100 °С для получения более коалесцированных резонансов атропоизомеров: ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO, 100 °С) δ
15 8,63 (с, 1H), 8,24 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,79–7,64 (м, 3H), 7,39–7,36 (м, 1H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,09–7,03 (м, 1H), 6,84 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,03 (с, 1H), 4,77 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 5,0, 1,6 Гц, 2H), 3,83–3,45 (м, 4H), 1,32–0,83 (м, 6H). ¹³C ЯМР (126 МГц, d₆-DMSO, 100 °С) δ 159,62 (д, J = 247,3 Гц), 158,41, 157,30, 150,93, 150,62, 146,46, 136,15, 133,78, 130,81 (кд, J = 33,1, 7,7 Гц), 130,36 (д, J = 16,8 Гц), 128,96, 126,67, 123,58, 123,32 (кд, J = 272,4, 2,7 Гц), 121,43–120,60 (м), 119,62, 118,80, 114,48, 113,03 (дд, J = 26,0, 3,9 Гц),
20 110,84, 100,24, 70,30, 68,93, 61,93, 15,12. МС (ИЭР) (m/z): [M + H]⁺ 546,2.

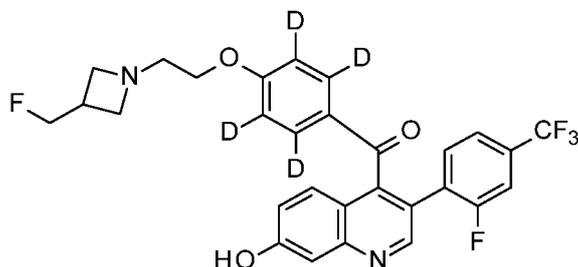
Альтернативный способ получения 13

(*R*)-4-((4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(гидроксиметил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-ол

25 Схема 4, этап С: добавляют дифенил-[(2*R*)-пирролидин-2-ил]метанол (47 мг, 0,186 ммоль), THF (10 мл), триметилборат (1,26 мл, 11,1 ммоль). Нагревают до 35 °С в течение 1 ч. Охлаждают до 25 °С и добавляют боран N,N-диэтиланилин (2,70 мл, 14,7 ммоль). Добавляют раствор [4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил]-[3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-гидрокси-4-хинолил]метанона (2,00 г, 3,68 ммоль) в THF (10 мл).
30 Нагревают до 55 °С в течение 80 мин. Охлаждают до 0 °С, а затем добавляют MeOH (3,00 мл). Нагревают до 60 °С для декомплексации. Получают указанное в заголовке соединение с 98,22% ee. Условия проведения хирального анализа: Chiralpak IG (250 мм × 4,6 мм, 5 мкм), температура колонки 45 °С, элюирование градиентом от 63% до 60% воды в ACN в течение 55 мин при 40 °С с расходом 1,0 мл/мин, УФ 230 нм, *t*_(R) 37,76 мин.

Способ получения 14

[3-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-гидрокси-4-хинолил]-[2,3,5,6-тетрадейтерио-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]метанон



5 Добавляют TEA (1,8 мл, 12,9 ммоль) к суспензии 2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил] этанола·HCl (1,15 г, 6,7 ммоль, 3,3 экв.) в MeOH (10 мл) и перемешивают в течение 15 мин, затем разбавляют THF (20 мл). Концентрировали смесь при пониженном давлении. Суспендируют остаток в THF (20 мл), фильтруют и промывают твердые вещества THF (5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Разбавляют

10 остаток THF (25 мл) и фильтруют через целлюлозный шприцевой фильтр. Обрабатывают фильтрат *трет*-бутоксидом калия (1,55 г, 13,8 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Добавляют раствор [3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-гидрокси-4-хинолил]-(2,3,5,6-тетрадейтерио-4-фторфенил)метанона (0,88 г, 2,0 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивают смесь при комн. темп. в течение ночи. Разбавляют реакционную смесь DCM (100 мл) и

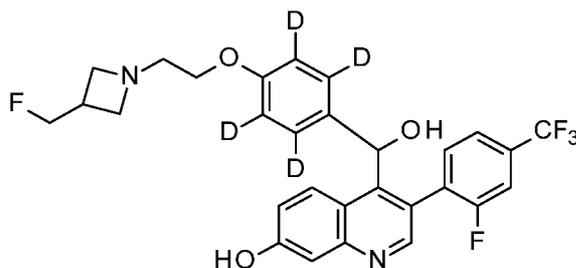
15 промывают полунасыщенным хлоридом аммония (50 мл). Промытый водный раствор экстрагируют DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным соевым раствором (25 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на силикагеле. Очищают на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 6% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,66 г, выход 60%) в виде

20 желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (с, 1H), 8,86 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J* = 10,1, 1,7 Гц, 1H), 7,59–7,54 (м, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,45–7,39 (м, 2H), 7,20 (дд, *J* = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 4,42 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,96 (т, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,28 (дд, *J* = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 2,97 (дд, *J* = 7,3, 5,9 Гц, 2H), 2,78 – 2,62 (м, 3H), ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ 17,28 (м), -61,24 (с), -111,93 (т, *J* = 8,6 Гц).

25

Способ получения 15

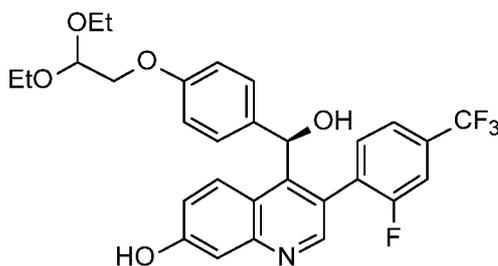
3-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[гидрокси-[2,3,5,6-тетрадейтерио-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]метил]хинолин-7-ол



Добавляют борогидрид натрия (0,20 г, 5,2 ммоль) к раствору [3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-7-гидрокси-4-хинолил]-[2,3,5,6-тетрадейтерио-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]метанона (0,28 г, 0,51 ммоль) в смеси THF и 2-пропанола (24 мл) в соотношении один к одному. Добавляют дополнительно борогидрид натрия через 24 ч (0,20 г, 5,2 ммоль) и 72 ч (0,20 г, 5,2 ммоль). Через шесть дней реакционную смесь разбавляют 1 М HCl (20 мл) и DCM (50 мл), а затем перемешивают в течение 10 мин. Разбавляют смесь насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл). Разделяют слои и экстрагируют водный слой DCM (2 × 50 мл). Объединяют органические слои и концентрируют при пониженном давлении. Растворяют остаток в MeOH (20 мл), добавляют 12 М HCl (2 мл) и нагревают при 60 °C в течение 2 ч. Охлаждают смесь, корректируют pH до основного с помощью насыщенного бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагируют DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на силикагеле. Очищают на силикагеле, элюируя градиентом от 3 до 8% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 63%) в виде желтого твердого вещества.

Способ получения 16

(*R*)-4-((4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(гидрокси)метил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-ола HCl



HCl

Растворяют (*R*)-4-((4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(гидрокси)метил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил) хинолин-7-ол (236 мг, 43 ммоль) в EtOAc (3 мл) при перемешивании при 500 об/мин с получением желтого раствора. Добавляют HCl (500 мкл, 1 М в EtOAc) для получения прозрачного раствора. Перемешивают при 150 об/мин в течение 30 мин с получением густой суспензии через 15 мин. Фильтруют и собирают

осадок грязно-белого цвета с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 91,4%).

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) кристаллических форм XRPD-рентгенограммы кристаллических твердых веществ получены на 5 рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D8 Endeavor, оснащенный источником $\text{CuK}\alpha$ (1,5418Å) и детектором Lynxeye, работающим при 40 кВ и 40 мА. Образец сканируют в диапазоне от 4 до 42 $2\theta^\circ$ с шагом 0,009 $2\theta^\circ$ и скоростью сканирования 0,5 секунды/шаг, с использованием отверстия первичной щели 0,3° и отверстия PSD 3,9°. Сухой порошок помещают на кварцевый держатель образца и обеспечивают гладкую 10 поверхность с помощью предметного стекла. Дифрактограммы кристаллических форм записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла определяли при помощи MDI-Jade после полного сдвига дифрактограммы относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 $2\theta^\circ$. В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной 15 кристаллической формы относительные интенсивности пиков дифракции могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и габитус кристалла. При наличии эффектов предпочтительной ориентации интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются. См., например, The United 20 States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843–1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном 25 случае погрешность положения пика, составляющая $\pm 0,2 2\theta^\circ$, учитывает данные возможные изменения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации отличительных пиков.

Полученный образец формы HCl (*R*)-4-((4-(2,2-диэтоксипропан-2-ил)фенил) 30 (гидрокси)метил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-ола отличается тем, что на XRPD-рентгенограмме с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ имеет дифракционные пики (в значениях 2θ), как описано в таблице 1, и в частности имел пик при 5,6 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 11,1, 20,2 и 22,2.

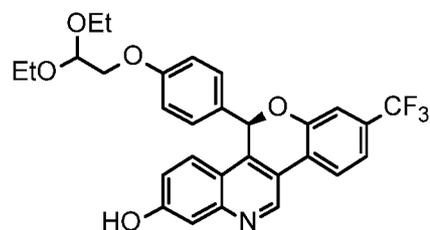
Таблица 1. XRPD-пики кристаллической формы HCl (*R*)-4-((4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(гидрокси)метил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-ола

Пик	Угол ($^{\circ}2\text{-тета}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	5,6	100,0%
2	11,1	25,6%
3	13,3	9,7%
4	14,2	13,4%
5	20,2	26,3%
6	20,7	24,4%
7	21,3	21,4%
8	22,2	31,5%
9	25,4	23,6%
10	26,7	16,4%

5

Способ получения 17

(*R*)-5-4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол



10

Схема 4, этап D: в атмосфере азота объединяют раствор ACN (*R*)-4-((4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(гидрокси)метил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-ола (332,5 г общей массы = 96,0 г соединения способа получения 13; 94,6% ee; 176,0 ммоль, примерно 400 мл) с Cs₂CO₃ (230,0 г, 706,0 ммоль) и ACN (560 мл) и дегазируют полученную смесь азотом. Перемешивают реакционную смесь при 85 °С в течение 3 ч, затем охлаждают до 25 °С, фильтруют через диатомит (40 г), и промывают осадок ACN (300 мл). Объединяют фильтрат, промывают и пропускают через активированный уголь (1,5 г) в течение 2,0 ч при 20 °С. Концентрируют смесь и добавляют 2-МеТНФ (3 × 500 мл) во время концентрирования с получением раствора 2-МеТНФ (конечный объем 800 мл). Промывают 1 М КНСО₄ (2 × 500 мл) и 10% водн. NaCl (300 мл). Концентрируют полученный органический слой до конечного объема 200 мл и нагревают полученную смесь до 40 °С. Добавляют *n*-гептан (100 мл) к смеси по каплям и

20

перемешивают в течение 1 ч, а затем медленно добавляют дополнительный н-гептан (1,4 л). Охлаждают полученную суспензию до 5 °С в течение 3 ч и перемешивают в течение 18 ч. Фильтруют твердые вещества и промывают н-гептаном (300 мл) с последующей сушкой в условиях вакуума при 45 °С в течение 24,0 ч с получением

5 указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (102,3 г, 95,2% ее; выход 86,6%, чистота 78,3% масс./масс.). Чистоту определяли с использованием следующих условий ВЭЖХ: система ВЭЖХ Shimadzu LC-20A, колонка Agilent Bonus RP (75 мм × 4,6 мм, 3,5 мМ), температура колонки 30 °С, элюирование градиентом от 65% А (0,05% TFA в H₂O) / 35% В (0,05% TFA в MeOH) до 5% А / 95% В в течение 30 мин при

10 расходе 1,5 мл/мин, УФ 260 нм. Условия проведения хирального анализа: система ВЭЖХ Shimadzu LC-20A, Chiralpak IG (250 мм × 4,6 мм, 5 мкм), температура колонки 45 °С, элюирование градиентом 55–75% ACN в воде в течение 23 мин с расходом 1,2 мл/мин, УФ 268 нм, с получением указанного в заголовке соединения, *t*_(R) 15,9 мин, ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO) δ 11,38 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,40 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,47–7,27 (м, 3H), 7,25 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,17–7,10 (м, 2H),

15 6,86–6,79 (м, 2H), 4,70 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 3,89–3,80 (м, 2H), 3,58 (дк, J = 9,5, 7,0 Гц, 2H), 3,47 (дк = 9,5, 7,0 Гц, 2H), 1,05 (тд, 7,0, J = 0,9, Гц, 6H). ¹³C ЯМР (126 МГц, d₆-DMSO) δ 161,88, 159,18, 151,76, 144,86, 143,32, 141,77, 130,92 (к, J = 32,3 Гц), 129,83, 129,68, 126,75, 125,13 (д, J = 2,7 Гц), 123,60, 122,56, 119,34, 118,79, 118,44, 115,21, 107,11, 100,21, 74,12,

20 68,38, 62,21, 15,63. HRMS (ESI) (m/z): [M + H]⁺ расч. для C₂₉H₂₇F₃NO₅: 526,1763; полученное значение: 526,1777.

Альтернативный способ получения 17

(*R*)-5-4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)-8-(трифторметил)-5H-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол

25 Объединяют (*R*)-4-((4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(гидрокси)метил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-ол (2 г) и *трет*-амиловый спирт. Добавляют *трет*-пентаоксид натрия (0,85 г) и поддерживают температуру при 20–30 °С в течение 19 ч. Добавляют дополнительно *трет*-пентаоксид натрия (0,2 г) и перемешивают при 20–30 °С в течение 4 ч с получением сырого указанного в заголовке соединения.

30 Альтернативный способ получения 17а

(*R*)-5-4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)-8-(трифторметил)-5H-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол

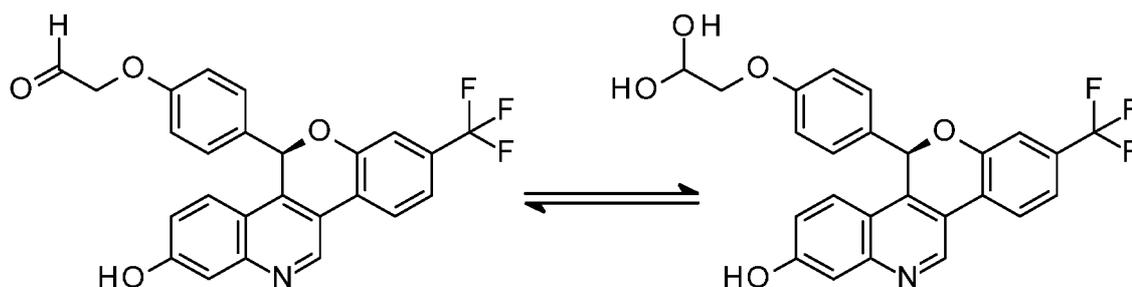
Пропускают азот через раствор (*R*)-4-((4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)(гидрокси)метил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)хинолин-7-

ола (18,4 г 34,8 ммоль, 96,3% ee) и *трет*-пентоксида натрия (11,3 г, 102,6 ммоль) в 2-
MeTHF (100 мл) в течение от примерно 30 мин до 1 ч при 25 °С. Перемешивают в течение
16 ч при 25 °С. Промывают NaHSO₄ (1 М, 60 мл) с последующей промывкой 7% NaHCO₃
(60 мл), а затем водой (60 мл). Концентрируют раствор до примерно 60 мл и
5 кристаллизуют материал посредством добавления гептана. Фильтруют выпавшее в осадок
твердое вещество, промывают раствором 2-MeTHF/гептана и сушат в условиях вакуума с
получением указанного в заголовке соединения (14,1 г, выход 77%, 95,6% ee). Условия
проведения хирального анализа для указанного в заголовке соединения и исходного
материала взяты из способа получения 17 и способа получения 13 соответственно.

10

Способ получения 18

(*R*)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-
ил)фенокси)ацетальдегид и (*R*)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-
с]хинолин-5-ил)фенокси)этан-1,1-диол



15

Схема 4, этап E: следует отметить, что альдегидная форма может находиться в
равновесии с гидратированной альдегидной формой, как показано выше.

В атмосфере азота объединяют (*R*)-5-4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)-8-
(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол (248,1 г, чистота 80,6% = 200,0 г;
92,4% ee; 381,0 ммоль; условия анализа чистоты такие же, как описаны в способе
20 получения 17) с ACN (1,0 л) и водным 1 н. HCl (350 мл). Перемешивают полученную
смесь при 60 °С в течение 2 ч, охлаждают до 25 °С и пропускают через активированный
уголь (1,5 г) в течение 1,0 ч. Добавляют 7% водный NaHCO₃ (350 мл) в течение 1,0 ч для
коррекции pH до 3, сохраняя температуру от 20 до 30 °С. Концентрируют полученную
смесь в условиях вакуума до 1,4 л при 35–45 °С. Добавляют воду (2 л) в течение 3,0 ч и
25 корректируют pH до 5,9 с помощью 7% NaHCO₃ (140 мл) при 25 °С. Перемешивают смесь
при 25 °С в течение 2 ч, а затем при 5 °С в течение 48 ч. Фильтруют полученные твердые
вещества, промывают водой (400 мл), суспендируют твердые вещества и добавляют ACN
(600 мл) при 45 °С в течение 2,0 ч, а затем перемешивают при 5 °С в течение 2,0 ч.
Фильтруют полученные твердые вещества, промывают ACN (400 мл) и сушат в условиях

вакуума при 50 °С в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (157,8 г; 99,6% ее; чистота 87,2%; выход 80,1%). Условия анализа чистоты: система ВЭЖХ Shimadzu LC-20А, колонка Waters Cortecs C18+ (100 мм × 4,6 мм; 2,7 мМ), температуру колонки 45 °С, элюирование градиентом 80% А (0,1% TFA в H₂O) / 20% В (0,1% TFA в AcCN) до 30% А / 70% В за 17 мин, затем до 5% А / 95% В за 2 мин при расходе 1,0 мл/мин, УФ 270 нМ. Условия проведения хирального анализа: система Agilent 1290 UPLC, Chiralpak IG (250 мм × 4,6 мм, 5 мкм), температура колонки 45 °С, элюирование градиентом 25–55% ACN (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 мин при расходе 0,3 мл/мин, УФ 270 нМ, *t*_(R) 24,2 мин. Альдегидная форма: (~50% моль в растворе d₆-DMSO): ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO) δ 10,54 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,35 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J* = 9,19, 7,00 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,32 (д, *J* = 5,62 Гц, 1H), 6,48 (дд, *J* = 6,48, 1,81 Гц, 1H), 7,21 (дт, *J* = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, *J* = 8,9, 7,3 Гц, 2H), 6,81 (дд, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2H), 4,78 (с, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, d₆-DMSO) δ 198,76, 159,38, 157,97, 151,41, 149,09, 145,83, 136,80, 130,22, 129,80 (*J* = 31,8 Гц), 129,19, 125,53, 124,24, 123,98, 123,7 (к, *J* = 272,8 Гц), 120,52, 118,73 (м), 117,51, 117,13, 114,71, 114,6 (м), 110,70, 73,61, 72,40. HRMS (ESI) (*m/z*): [M+ H]⁺ рассч. для C₂₅H₁₇F₃NO₄: 452,1031; полученное значение: 452,1025.

Гидратированная альдегидная форма из d₆-DMSO: (~50% моль в растворе d₆-DMSO): ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO) δ 10,54 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,35 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J* = 9,19, 7,00 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,32 (д, *J* = 5,62 Гц, 1H), 6,48 (дд, *J* = 6,48, 1,81 Гц, 1H), 7,21 (дт, *J* = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, *J* = 8,9, 7,3 Гц, 2H), 6,81 (дд, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2H), 6,03 (уш, 1H), 5,00 (т, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,70 (дд *J* = 5.1, 1,1 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, d₆-DMSO) δ 159,38, 158,85, 151,43, 149,09, 145,83, 136,88, 130,22, 129,80 (*J* = 31,8 Гц), 129,19, 125,53, 124,24, 123,98, 123,7 (к, *J* = 272,8 Гц), 120,52, 118,73 (м), 117,51, 117,13, 114,71, 114,6 (м), 110,70, 87,97, 73,73, 71,58. HRMS (ESI) (*m/z*): [M+ H]⁺ рассч. для C₂₅H₁₈F₃NO₅: 469,40932; полученное значение: 470,1288.

Альтернативный способ получения 18

(R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5H-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегид

Объединяют (R)-5-4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)-8-(трифторметил)-5H-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол (0,99 г, 1,9 ммоль) и муравьиную кислоту (4 мл). Перемешивают при комн. темп. в течение ночи. Добавляют в течение 5 мин раствор 28% по массе гидроксида аммония (2 мл, 14 ммоль) в воде (15 мл). Фильтруют раствор,

промывают ACN (2 мл) и сушат в вакуумном сушильном шкафу при 40 °С с получением указанного в заголовке соединения (0,79 г, выход 92%).

Альтернативный способ получения 18a

(R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегид

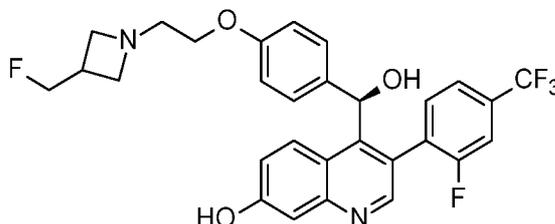
5

Объединяют (R)-5-4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол (5 г, 9,5 ммоль), ACN (15 мл), воду (10 мл) и TsOH.вода (2,2 г, 11,4 моль). Нагревают раствор до 70 °С в течение 5 ч, охлаждают до комн. темп. Корректируют рН до 5,0–5,5 с помощью 7% NaHCO₃ (водн., 3,4 мл) и перемешивают при температуре примерно 25 °С в течение 30 мин с образованием осадка примерно через 10 мин. Фильтруют полученный осадок, промывают водой и сушат в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (4,29 г, чистота 98,2%, 99,7 ее, выход 87%). Условия анализа чистоты для данного продукта описаны в способе получения 18.

15

Способ получения 18b

4-[(R)-4-{2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси}фенил)(гидрокси)метил]-3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]хинолин-7-ол

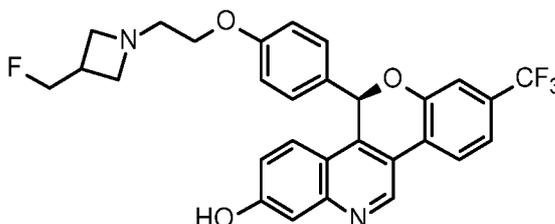


20

Получают указанное в заголовке соединение, как описано в патенте США № 10,654,866 для рацемического соединения, и очищают соединение, как описано для изомера 1, с получением указанного в заголовке соединения.

Способ получения 19

(R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол



25

Схема 4, этап F: в атмосфере азота объединяют 3-(фторметил)азетидина тозилат (37,6 г, 143,9 ммоль) с абсолютным EtOH (250 мл) и ТЕА (11,2 г, 110,7 ммоль).

Перемешивают полученную смесь при комн. темп. с получением прозрачного раствора. В отдельном реакторе охлаждают смесь (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегида (57,5 г, чистота 87%, 110,8 ммоль; условия анализа чистоты описаны в способе получения 18) и абсолютного EtOH (250 мл) до 0–10 °С и добавляют СТАВ (47,0 г, 221,5 ммоль). Добавляют смесь 3-(фторметил)азетидина, ТЕА и раствора EtOH к смеси (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегида при 0–10 °С в течение 1 ч и перемешивают смесь при 5–15 °С в течение 1 ч. При продолжении перемешивания добавляют к реакционной смеси водный 10% раствор NH₄Cl (250 мл) с последующей концентрацией до конечного объема примерно 375 мл. Добавляют к полученной смеси DCM (500 мл) и отделяют органическую фазу. Промывают органический слой 10% водн. Na₂CO₃ (250 мл) и 10% водн. NaCl (250 мл) и пропускают через активированный уголь (1,5 г) в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения в виде раствора в DCM (500 мл) (58,7 г в растворе DCM, 99,5% ее, выход 100%. Условия проведения хирального анализа: система ВЭЖХ Shimadzu LC-20А, Chiralpak IC (250 мм × 4,6 мм, 5 мкм), температура колонки 40 °С, элюирование 90% гексаном (0,1% DEA)/10% EtOH в течение 30 мин при расходе 1,0 мл/мин, УФ 270 нм, *t*_(R) 14,2 мин.

Твердотельный ЯМР

(R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол

Спектры твердотельного ЯМР записывали на Bruker Avance III HD с магнитом Bruker Ultrashield 400WB Plus, работающем на частоте 100,6 МГц. В качестве зонда использовали Bruker MAS 4 BL CP BB DVT N-P/H. Использовали следующие параметры записи спектра: 7776 сканирований, время записи 34 мс, задержка между импульсами 8,5 с, частота вращения MAS 10 кГц, время контакта 1,5 мс и схема разъединения SPINAL64. В качестве внешнего стандарта для данных использован адамантан, 29,5 м.д. ¹³C твердотельный ЯМР (101 МГц) δ 161,2, 159,0, 153,2, 151,3, 146,5, 135,1, 132,0, 130,8, 130,0, 125,2, 123,7, 122,6, 118,8, 117,9, 117,2, 114,7, 111,3, 84,9, 83,2, 74,8, 62,8, 57,8, 56,0, 53,3, 28,0.

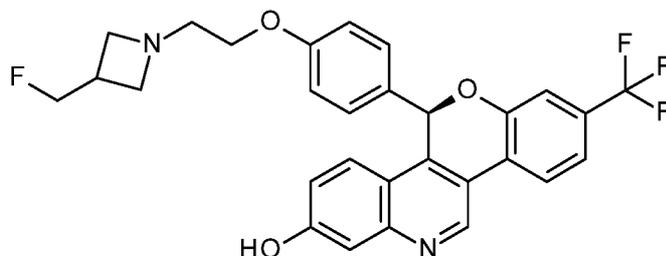
Альтернативный способ получения 19

(R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол

Получают указанное в заголовке соединение, как описано в патенте США № 10,654,866, и отделяют энантиомеры с получением изомера 2, который представляет собой указанное в заголовке соединение способа получения 19.

Альтернативный способ получения 19а

5 (R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол



Колбу объемом 100 мл загружали (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)этан-1,1-диолам (10 г, 20,2 ммоль). Предполагается, что это промежуточное соединение обладает 95% эффективностью и содержит 5% масс. воды. В колбу добавляли якорь мешалки и THF (50 мл), на колбу устанавливали перегородку и создавали над реакционной смесью атмосферу газообразного азота. Добавляли воду (135 мл) для доведения содержания воды до 10% масс. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч с получением прозрачного оранжево-коричневого раствора.

В отдельный реактор объемом 250 мл с рубашкой, оснащенный механическим перемешиванием и с положительной атмосферой азота, загружали тозилат 3-(фторметил)азетидина (5,6 г, 21,3 ммоль), THF (48 мл) и триэтиламин (1,4 мл). Температуру рубашки устанавливают на 0 °С, а реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 °С. Триацетоксиборогидрид натрия (8,15 г, 38,5 ммоль) добавляли одной порцией. Полученный раствор THF (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)этан-1,1-диола помещали в шприцевой насос и по каплям добавляли в реактор с рубашкой в течение 2 ч, поддерживая температуру реакции на уровне 0 °С. После завершения добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться еще в течение 2 ч при 0 °С. Реакцию анализировали на предмет завершения. Если количество 1,1-диола составляет < 1% по сравнению с (R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-олом, то из реакции выделяли продукт. Если количество 1,1-диола превышало 1%, реакционную смесь перемешивали еще от 2 до 8 ч при 0 °С до завершения.

Завершенную реакцию обрабатывали 15% водным KHCO_3 (57 мл) в течение > 10 мин при 0 °С. Температуру в рубашке в реакции повышали до 20–30 °С и реакционную смесь перемешивали в течение > 2 ч. Перемешивание прекращали и давали реакционной смеси отстояться в течение > 1 ч. Водный слой сливали и реакционную смесь снова загружали 15% водным KHCO_3 (57 мл). Температуру в рубашке повышали до 40–50 °С и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Перемешивание прекращали и давали реакционной смеси отстояться при 20–30 °С. Реакцию анализировали на предмет завершения. Если пик тозилата составлял > 1% по сравнению с (R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-олом, промывку 15% водным KHCO_3 продолжали так, как описано, до тех пор, пока пик тозилата не становился < 1%.

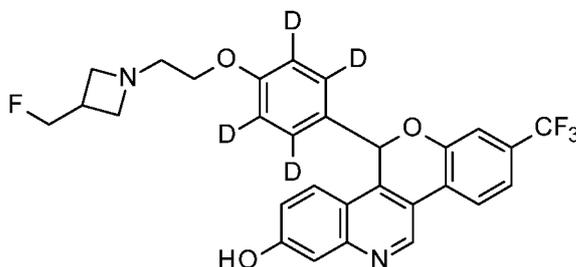
Водный слой сливали, а реакционную смесь обрабатывали гептаном (4,5 мл) и водой (38 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 20 °С до 30 °С в течение > 30 мин, затем перемешивание прекращали и давали реакционной смеси отстояться в течение > 1 ч, после чего сливали водный слой.

Реакционную смесь концентрировали при температуре бани ниже 70 °С в условиях небольшого вакуума (целевое давление -0,05 МПа) до общего объема от 60 до 100 мл. Добавляли THF (95 мл) и реакционную смесь концентрировали при температуре бани ниже 70 °С в условиях небольшого вакуума (целевое давление -0,05 МПа) до общего объема от 30 до 50 мл. Если реакционная смесь содержала более 1% воды по результатам анализа КФ, повторяли указанные выше этапы дистилляции.

Объем растворителя в реакционной смеси корректировали до 60 мл с помощью THF и перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. MeCN добавляли с помощью шприцевого насоса в течение 1 ч при 40 °С, а затем реакционную смесь высекали с (R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-олом (70 мг) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40 °С в течение 4 ч. Добавляли MeCN (38 мл) с помощью шприцевого насоса в течение 2 ч и перемешивали еще в течение 2 часов при 40 °С. Добавляли MeCN (57 мл) с помощью шприцевого насоса в течение 3 ч и перемешивали еще 1 ч при 40 °С. Корректировали температуру от 0 °С до 10 °С в течение 3 ч и перемешивали еще 2 ч при 0 °С. Твердое вещество удаляли посредством фильтрования и промывали MeCN/THF (29 мл раствора 2 : 1). Твердое вещество сушили в условиях вакуума при 30 °С в течение 5 ч и при 45 °С в течение 11 ч с получением указанного в заголовке соединения (7,7 г, 70%).

Способ получения 20

5-[2,3,5,6-Тетрадейтерио-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этоксифенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол



5 Добавляют 60% дисперсию NaH в минеральном масле (0,10 г, 2,5 ммоль) к раствору 3-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-[гидрокси-[2,3,5,6-тетрадейтерио-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этоксифенил]метил]хинолин-7-ола (0,17 г, 0,31 ммоль) в THF (12 мл) и нагревают при 50–60 °С в течение ночи. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп. и последовательно разбавляют насыщенным хлоридом аммония (10 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл). Экстрагируют смесь DCM (2 × 50 мл) и промывают объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (10 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют на силикагеле. Очищают на силикагеле, элюируя градиентом от 3 до 8% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,09 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. Две серии, полученные по

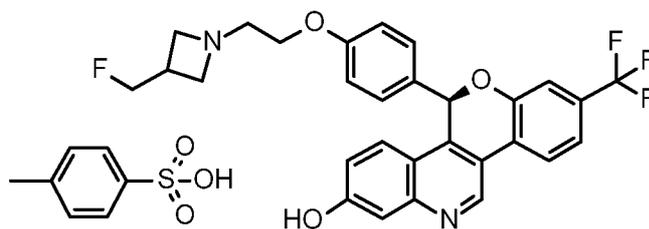
10

15 существу одинаково, объединяли в MeOH и DCM и сушили в условиях вакуума в течение ночи с получением конечного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,46–8,26 (м, 1H), 7,81 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,39 (ддд, *J* = 8,1, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, *J* = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 4,51 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 4,40 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,84–3,75 (м, 2H), 3,25 (тд, *J* = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 2,97–2,88 (м, 2H), 2,75–2,57 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ 17,40 (тд, *J* = 47,6, 46,8, 18,1 Гц), -61,16 (с). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 159,62, 151,93, 150,03, 146,57, 136,91, 129,85, 125,94, 124,85, 124,39, 120,78, 117,89, 117,49, 111,54, 85,90, 84,28, 74,12, 66,70, 57,61, 56,50, 56,42, 40,66, 40,45, 40,24, 40,03, 39,82, 39,61, 39,40, 31,25, 31,06.

20

Пример 1

(*R*)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфовая кислота



- 5 Объединяют (*R*)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол (100 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (2 мл) и нагревают до 50 °С с получением темно-желтого раствора. Растворяют 4-метилбензолсульфовую кислоту (0,39 мг, 0,58 ммоль) в MeOH (1 мл). Объединяют 2 раствора и удаляют источник тепла. Смесь перемешивают в течение ночи при комн. темп.
- 10 Фильтруют полученный осадок, промывают MeOH (1 мл) и сушат на воздухе в условиях вакуума в течение 20 мин с получением указанного в заголовке соединения (0,81 г, 61%).

Альтернативный пример 1

(*R*)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфовая кислота

- 15 Схема 4, этап F: добавляют тозилат 3-(фторметил)азетидина (0,79 г, 0,300 ммоль) и IPA (5 мл) и перемешивают смесь. К смеси добавляют пиридин-боран (200 мкл, 2,0 ммоль). В отдельный сосуд добавляют (*R*)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегид (1,00 г, 2,21 ммоль) в DMSO (2,5 мл) и по каплям добавляют к тозилатной смеси в течение примерно 5 мин.
- 20 Перемешивают в течение 3 ч. Добавляют IPA (15 мл) по каплям. Фильтруют полученное твердое вещество, промывают влажный осадок с помощью IPA (2 × 5 мл) и сушат твердое вещество в вакуумном сушильном шкафу с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г, выход 68%). Выполняют по существу ту же процедуру, используя DMAС в качестве растворителя, с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г,
- 25 выход 66%)

Альтернативный пример 1а

(*R*)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфовая кислота

- 30 Схема 4, этап F: объединяют *n*-тозилат пиридиния (0,5021 г, 2,0 ммоль), борогидрид натрия (76,0 мг, 2,01 ммоль) и THF (10 мл). Перемешивают в течение 3 ч и фильтруют через диатомитовую землю. Добавляют тозилат 3-(фторметил)азетидина

(766,1 мг, 2,9 ммоль) в *трет*-амиловом спирте (15 мл) и перемешивают смесь в течение 1 ч. Добавляют раствор (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегида (1,01 г, 2,2 ммоль) в THF (5 мл) в течение 2 ч с помощью шприцевого насоса и перемешивают смесь в течение ночи. Фильтруют смесь, промывают влажный осадок с помощью IPA (1,5 мл) и сушат в вакуумном сушильном шкафу при 40 °С с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, выход 68%). ¹H ЯМР (600 МГц, ACN-d₃/D₂O, 25 °С) δ 9,31 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,61–7,57 (м, 2H), 7,39 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,19–7,12 (м, 4H), 7,12–7,08 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,77–6,72 (м, 2H), 4,48 (дд, J = 47,0, 3,8 Гц, 2H), 4,26–4,19 (м, 2H), 4,05–3,99 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,22–3,04 (м, 1H), 2,29 (с, 3H).

Альтернативный пример 1b

(R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновая кислота

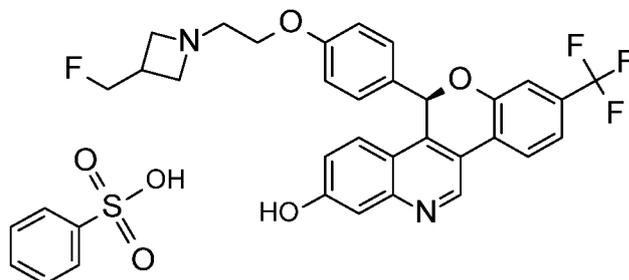
Схема 4, этап F: объединяют (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегид (2,0 г, 4,3 ммоль) и THF (20 мл). Перемешивают в течение 30 мин. В отдельном сосуде объединяют триацетоксиборогидрид натрия (2,0 г, 9,5 ммоль), THF (20 мл) и тозилат 3-(фторметил)азетидина (1,2 г, 2,3 ммоль). Добавляют раствор THF (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)ацетальдегида по каплям в течение 1 ч. Перемешивают еще в течение 1 ч. Останавливают реакцию 10% водн. KHSO₄ (10 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Фильтруют и промывают органический слой 10% водн. NaHCO₃ (10 мл) и насыщенным NaCl. Органический слой концентрируют, остаток кристаллизуют из THF/ACN, осажденное твердое вещество фильтруют и сушат в вакуумном сушильном шкафу с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г, выход 41%).

Твердотельный ЯМР, пример 1b

Твердотельный ЯМР получен как в способе получения 19 с задержкой между импульсами 7,5 с, ¹³C твердотельный ЯМР (101 МГц) δ 162,0, 158,6, 152,2, 148,9, 143,6, 143,1, 141,7, 139,0, 138,5, 131,1, 129,1, 128,1, 126,9, 125,3, 123,3, 121,8, 121,0, 118,6, 117,9, 116,9, 116,2, 110,1, 108,4, 84,2, 82,6, 81,1, 72,2, 61,4, 57,4, 55,6, 54,8, 30,9, 29,0, 20,9.

Пример 2

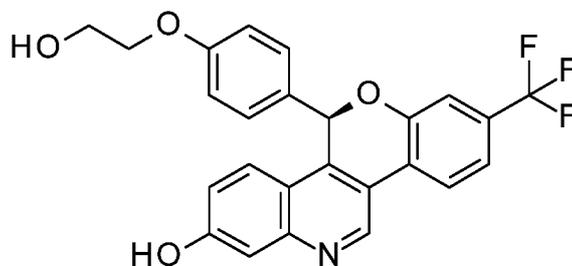
(*R*)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-*c*]хинолин-2-ол, бензолсульфовая кислота



5 Объединяют (*R*)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-*c*]хинолин-2-ол (293 мг, 0,56 ммоль) в АСN (6 мл) и воде (0,3 мл), нагревают до 50 °С при перемешивании с получением желтого раствора. Растворяют бензолсульфовую кислоту (0,108 мг, 0,68 ммоль) в АСN (1 мл) и добавляют к раствору (*R*)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-
10 [1]бензопирано[4,3-*c*]хинолин-2-ола с получением ярко-желтого раствора. Оставляют перемешиваться при 50 °С в течение 2 ч, затем охлаждают до комн. темп. Фильтруют полученный осадок в условиях вакуума и дают ему высохнуть на воздухе без вакуума в течение выходных с получением указанного в заголовке соединения (0,157 г, 41%).
Твердотельный ЯМР получен как в способе получения 19 с задержкой между импульсами
15 8,0 с, ¹³С твердотельный ЯМР (101 МГц) δ 161,9, 159,1, 158,4, 151,8, 149,1, 146,8, 146,4, 142,8, 138,0, 131,5, 130,4, 129,7, 128,2, 127,5, 126,6, 125,1, 122,9, 122,3, 121,5, 120,8, 118,5, 117,8, 117,0, 116,3, 110,4, 109,2, 108,5, 84,2, 83,0, 82,5, 81,4, 71,9, 65,0, 64,3, 62,0, 61,7, 61,0, 60,4, 60,0, 58,2, 57,9, 57,2, 56,8, 56,4, 55,2, 54,5, 54,0, 53,6, 52,6, 31,6, 31,0, 30,3, 29,6.

Пример 3

20 (*5R*)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-*c*]хинолин-2-ол

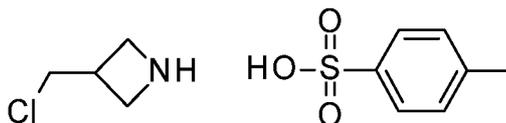


Конечный этап образования связи, т. е. восстановительное аминирование, в процессе синтеза (*R*)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-*c*]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой
25

кислоты, является ключевым для контроля чистоты конечного соединения. Наиболее важным аспектом является то, что использование триэтиламина в восстановительном аминировании ограничивает образование (5R)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола до 0,3% или ниже, как измерено методом ВЭЖХ. ¹H ЯМР (500 МГц, DMF-d7Rt, 25 °C) δ 10,72 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,49–8,44 (м, 1H), 7,95 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32–7,26 (м, 2H), 7,23 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,89 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,99 (дд, J = 5,4, 4,6 Гц, 2H), 3,78 (тд, J = 5,7, 4,5 Гц, 2H). МС ЭР+ *m/z* 454 [M+H]⁺. Условия анализа чистоты: система ВЭЖХ Agilent 1260, колонка Waters Cortecs C18+ (100 мм × 4,6 мм, 2,7 мм), температура колонки 45 °C, элюирование градиентом 75% А (0,1% ТФА в воде : АСН : MeOH = 90 : 2 : 8, об./об./об.) / 25% В (АСН : MeOH = 20 : 80, об./об.) до 10% А / 90% В за 30 мин при расходе 0,8 мл/мин, УФ 270 нм. Rt = 14,661 мин.

Пример 4

3-(Хлорметил)азетидин, 4-метилбензолсульфовая кислота



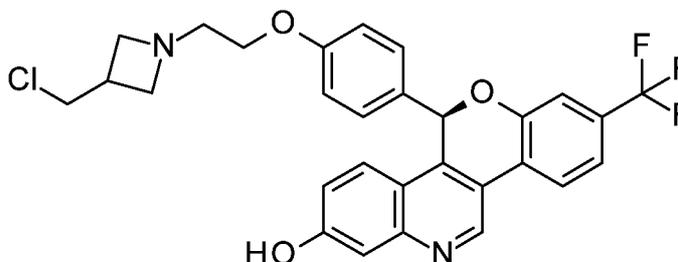
15

3-(Хлорметил)азетидин-4-метилбензолсульфовая кислота представляет собой примесь, которая может присутствовать в 3-(фторметил)азетидин-4-метилбензолсульфоновой кислоте. При наличии она обычно составляет от 0,05% до 0,5%, как определено методом ВЭЖХ. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,71 (с, 2H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H, противоион), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 2H, противоион), 4,05 (дд, 2H), 3,84 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,81 (дд, 2H), 3,18 (м, 1H), 2,33 (с, 3H, противоион).

20

Пример 5

(5R)-5-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол



25

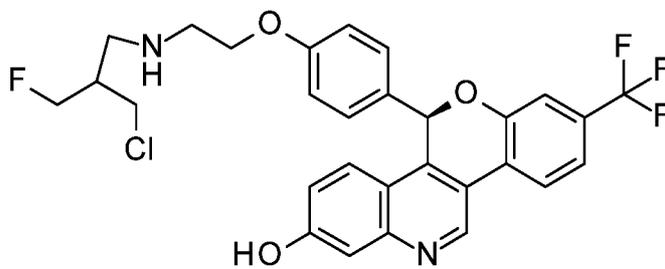
Если в процесс синтеза имлюнестранта присутствует 3-(хлорметил)азетидин-4-метилбензолсульфовая кислота, то может образовываться указанное в заголовке соединение. Это соединение может присутствовать в концентрациях от 0,05% до 0,5%.

МС ЭР+ m/z 541 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,50 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,34 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,21 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J = 9,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,09 (д, 8,8 Гц, 2H), 6,76 (д, 8,8 Гц, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,71 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,26 (дд, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,88 (дд, $J = 7,4, 6,2$ Гц, 2H), 2,63 (дд, $J = 7,4, 5,7$ Гц, 2H), 2,63 (м, 1H). Условия анализа чистоты: система ВЭЖХ Agilent 1260, колонка Waters Cortecs C18+ (100 мм \times 4,6 мм, 2,7 мм), температура колонки 45 °С, элюирование градиентом 75% А (0,1% TFA в воде : ACN : MeOH = 90 : 2 : 8, об./об./об.) / 25% В (ACN : MeOH = 20 : 80, об./об.) до 10% А / 90% В за 30 мин при расходе 0,8 мл/мин, УФ 270 нм.

10

Пример 6

(5R)-5-[4-[2-[[2-(хлорметил)-3-фторпропил]амино]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол



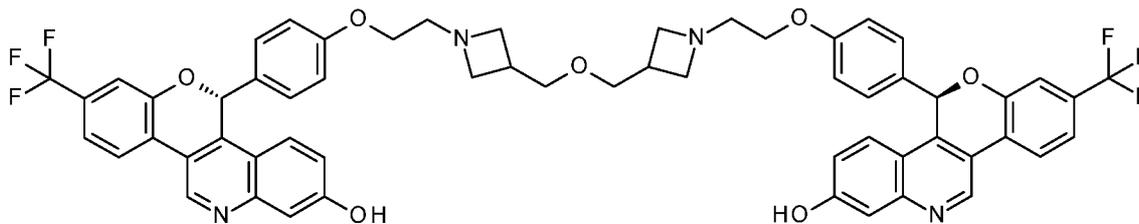
Указанное выше соединение присутствовало в виде примеси, обнаруженной в образцах (R)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5Н-[1]бензопирано[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты. Считается, что это соединение образуется, когда любые присутствующие свободные хлорид-ионы вступают в реакцию с циклобутильной группой. МС ЭР+ m/z 561 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,43 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,36 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J = 9,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,10 (д, 8,8 Гц, 2H), 6,82 (д, 8,8 Гц, 2H), 4,49 (м, 2H), 3,91 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 2,82 (дд, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,61 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,18 (м, 1H)

20

Пример 7

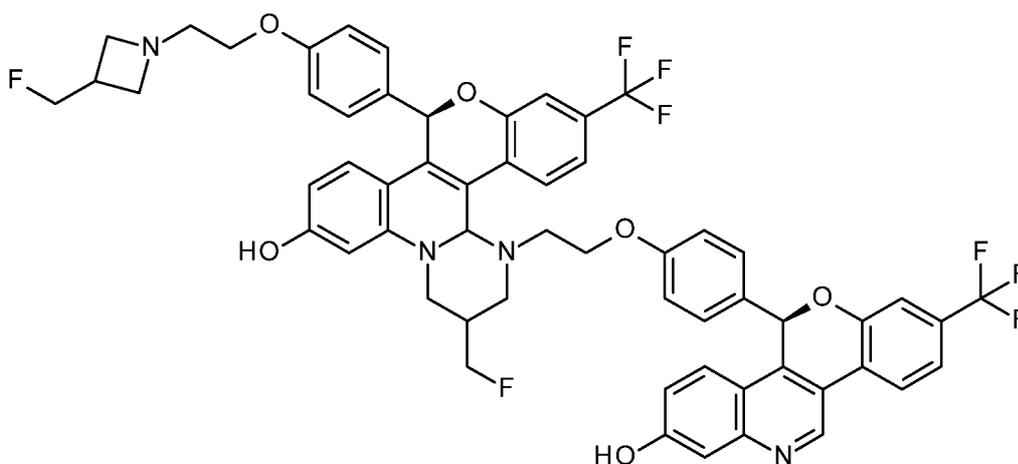
(5R)-5-[4-[2-[3-[[1-[2-[4-[(5R)-2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-5-ил]феноксидил]этил]азетидин-3-ил]метоксиметил]азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол

25



Пример 8

(5R)-13-(фторметил)-5-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-11-(2-(4-
((R)-2-гидрокси-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)этил)-8-
5 (трифторметил)-5,10с,11,12,13,14-гексагидрохромено[4,3-с]пиримидо[1,2-а]хинолин-2-ол



МС ЭР+ m/z 1050 $[M+H]^+$.

Хроматографические способы

Сравнивают соединения способа получения 18b, способа получения 19 и
10 альтернативного способа получения 19 с использованием двух разных протоколов
хроматографии: способа 1 ВЭЖХ и способа 2 ВЭЖХ, которые описаны ниже.

В способе 1 ВЭЖХ используют следующие условия: система ВЭЖХ Agilent 1260 с
УФ-детектором при 245 нм с колонкой Agilent Bonus RP 4,6 × 75 мм, 3,5 мкм с
температурой колонки 30 °С, расход 1,0 мл/мин, объем инжектора 5 мкл. Подвижная фаза
15 А состоит из 0,05% ТФА в воде, а подвижная фаза В состоит из 0,05% ТФА в АСН.
Элюируют образцы градиентом от 10% В до 50% В в течение 20 мин и до 95% В в течение
25 мин. Для системы 1 готовят 0,8 мг/мл стандартного раствора, растворяя 40 мг образца,
и разбавляют до 50 мл разбавителем 60 АСН / 40 воды.

В способе 2 ВЭЖХ используют следующие условия: система ВЭЖХ Agilent 1260 с
20 УФ-детектором при 270 нм с колонкой Waters Cortecs C18+, 4,6 × 100 мм, 2,7 мкм,
температура колонки 45 °С, расход 0,8 мл/мин, объем инжектора 2 мкл. Подвижная фаза
А состоит из 0,1% ТФА в воде : АСН : MeOH = 90 : 2 : 8, об./об./об., в качестве примера
можно привести перемешивание воды (1800 мл) и подвижной фазы В (200 мл). Тщательно

переносят TFA (2,0 мл) и хорошо перемешивают. Подвижная фаза В состоит из АСN : MeOH = 20 : 80, об./об., в качестве примера можно привести хорошее перемешивание АСN (400 мл) и MeOH (1600 мл) и дегазацию ультразвуком. Элюируют образцы градиентом от 75% А и 25% В до 10% А и 90% В в течение 30 мин. Для системы 2
5 получают соединения в растворе 0,5 мг/мл, растворяя 50 мг образца, и разбавляют раствором АСN/вода 1/1 до 100 мл.

Способ 1 ВЭЖХ и способ 2 ВЭЖХ можно использовать для определения относительной площади (% площади) соединений формулы А, формулы В или формулы С, а также примесей на основе дигидрохинолина или хинолина. В настоящем документе
10 «% площади» относится к относительной площади, полученной с использованием способа 1 ВЭЖХ, или способа 2 ВЭЖХ, или обоих способов. Во избежание сомнений, % площади соединений формулы А плюс % площади любых загрязняющих веществ или примесей всегда меньше или равен 100% площади; % площади соединений формулы В плюс %
15 площади любых загрязняющих веществ или примесей всегда меньше или равен 100% площади и % площади соединений формулы С плюс % площади любых загрязняющих веществ или примесей всегда меньше или равен 100% площади.

На Фиг. 1 и 2 показан пик на примерно 8,8 мин для способа получения 18b, а также в альтернативном способе получения 19 с использованием хроматографической системы 1. Этот пик представляет собой основной продукт реакции способа получения 18b. Пик на
20 примерно 8,8 мин не наблюдается в образце способа получения 19. % площади пика при 8,8 мин в альтернативном способе получения 19 составляет 0,23%.

На Фиг. 3 показан пик на примерно 5,2 мин для способа получения 18b и едва заметный для способа получения 19 с использованием хроматографической системы 2. Площадь пика на примерно 5,2 мин не наблюдается в образце способа получения 19. %
25 площади пика на 5,2 мин в альтернативном способе получения 19 составляет < 0,05% площади, что ниже предела количественного определения, для способа, описанного в настоящем документе. Различия в % площади для различных систем можно объяснить различиями в коэффициентах отклика соединений на УФ 245 нм в системе 1 по сравнению с УФ 270 нм в системе 2.

30 Способ получения 19 использовали для синтеза нескольких серий (R)-5-(4-(2-(3-(фторметхинолинедин-1-ил)этокси)фенил)-8-(трифторметил)-5H-[1]бензопирано[4,3хинолинелин-2-ола со следующей чистотой (% площади).

Серия №	Чистота (% площади)
1	99,7%
2	98,8%
3	99,3%
4	99,2%
5	99,5%

В одном варианте осуществления соединения формулы В или его фармацевтически приемлемая соль имеют площадь по меньшей мере 98,5%, площадь по меньшей мере 98,6%, площадь по меньшей мере 98,7%, площадь по меньшей мере 98,8%, площадь по меньшей мере 98,9%, площадь по меньшей мере 99,0%, площадь по меньшей мере 99,1%, площадь по меньшей мере 99,2%, площадь по меньшей мере 99,3%, площадь по меньшей мере 99,4%, площадь по меньшей мере 99,5%, площадь по меньшей мере 99,6%, площадь по меньшей мере 99,7% или площадь по меньшей мере 99,8%. В одном из вариантов осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой тозилатную соль.

10

Биологические анализы

Анализ визуализации высокого уровня разрушения ER α в клетках MCF7

Клетки фиксировали посредством добавления 14% параформальдегида (10 мкл) в течение 30 мин при комн. темп. Клетки промывали однократно фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) (20 мкл) и инкубировали с PBS (20 мкл на лунку), содержащим 0,5% (об./об.) TWEEN® 20, в течение 1 ч. Клетки промывали PBS, содержащим 0,05% TWEEN® 20 (2 \times), и блокировали 3% BSA в PBS, содержащем 0,05% TWEEN® 20 и 0,1% TRITON™ X-100 (20 мкл/лунка), в течение 1 ч при комн. темп. Добавляли разведение 1 : 500 первичного антитела (20 мкл) (ER α (клон SP1) моноклональное антитело кролика № RM-9101-S, Thermo Scientific) в 1% BSA в PBS, содержащем 0,05% TWEEN® 20, планшеты герметизировали и инкубировали в течение ночи при 4 °С. На следующий день клетки промывали PBS, содержащим 0,05% TWEEN® 20 (2 \times), и инкубировали с вторичным антителом (20 мкл/лунка) (разведение 1 : 1000, козий антикроличий IgM ALEXA FLUOR™ 488) в PBS 1% BSA в течение 105 минут при комн. темп. После инкубации планшеты промывали PBS (2 \times 20 мкл), добавляли PBS (20 мкл), содержащий РНКазу (Sigma) (50 мкг/мл), и разбавление йодида пропидия 1 : 1000 на лунку. Планшеты герметизировали и инкубировали в течение 1 ч при комн. темп. (в защищенном от света месте). Планшеты сканировали ACUMEN EXPLORER™

[лазерный сканирующий флуоресцентный цитометр для планшетов производства TTP LABTECH LTD] для измерения ER α . Анализ изображений был основан на клеточных флуоресцентных сигналах для идентификации положительных клеток. Эстрогеновый рецептор-положительные клетки определяли по средней интенсивности. Для

5 идентификации отдельных клеток использовали общую интенсивность 575–640 нм от йодида пропидия / ДНК. Результат анализа представляет собой % эстрогеновый рецептор-положительных клеток. IC₅₀ определяли посредством подбора кривой для четырехпараметрического логистического уравнения для каждого результата с использованием GENE DATA™. Исходные данные (FLU) наносили на график в виде

10 нелинейной регрессии с помощью инструмента GENEDATA SCREENER®. Данные анализировали, используя 4-параметрическое нелинейное логистическое уравнение (четырепараметрическую логистическую кривую зависимости ответа от концентрации):

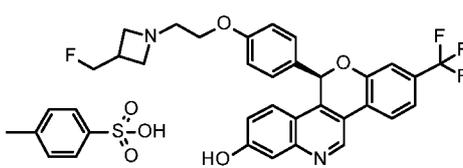
$$Y = \text{ниж.} + \frac{(\text{верх.} - \text{ниж.})}{1 + (x / IC_{50})^{\text{угол}}}$$

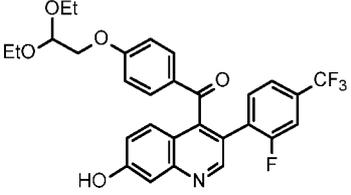
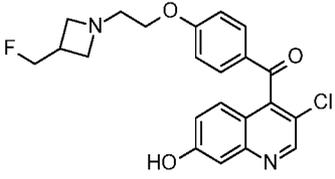
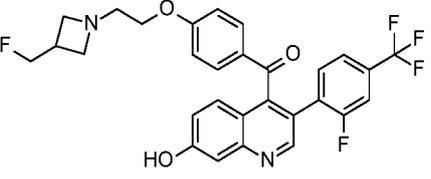
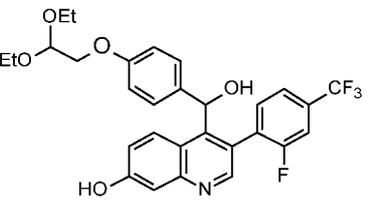
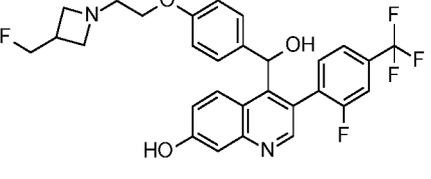
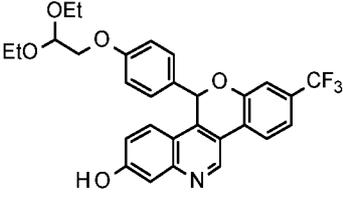
где Y = % ингибирования, x = концентрация, обеспечивающая у% ингибирование, ниж. = минимальное значение у на

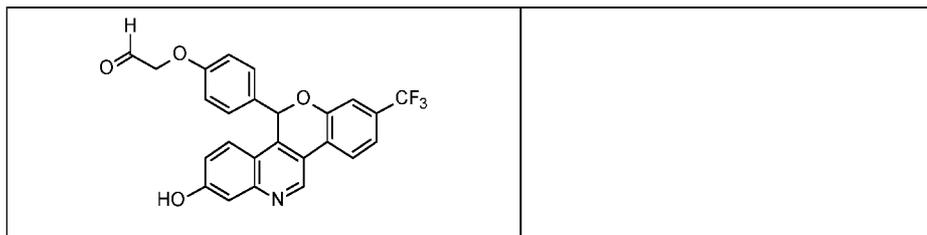
15 кривой, верх. = максимальное значение у на кривой и угол = крутизна кривой при IC₅₀. % инг. = [(медиана Max – x / медиана Max – медиана Min)] × 100. Результаты, представленные в таблице 2 по загрязняющим веществам SERD и сопоставимым соединениям синтеза формулы А, показывают, что промежуточные соединения процесса формулы А не являются активными соединениями SERD при испытанной концентрации.

20 В таблице 2 соединения, имеющие относительную IC₅₀ > 2,00 мкМ, являются неактивными.

Таблица 2 Относительные значения IC₅₀ в анализах визуализации высокого содержания разрушения ER α в клетках дикого типа MCF7 ESR1

Анализ клеток разрушения hER α в клетках MCF7	
Соединение	Относительная IC ₅₀ (мкМ)
<p>Пример 1</p> 	0,00321 ± 0,00138, n = 9*
Способ получения 12	> 2,00, n = 2

	
<p style="text-align: center;">A-1</p> 	$0,126 \pm 0,0442, n = 4$
<p style="text-align: center;">A-2, где R₁ = H и R₂ = CF₃</p> 	$0,00216 + 0,00096, n = 15$
<p style="text-align: center;">Способ получения 13, рацемический</p> 	$> 2,00, n = 2$
<p style="text-align: center;">Способ получения 15, рацемический</p> 	$0,278 \pm 0,126, n = 5$
<p style="text-align: center;">Способ получения 17, рацемический</p> 	$> 2,00, n = 2$
<p style="text-align: center;">Способ получения 18, рацемический</p>	$> 2,00, n = 2$



* Относительная IC_{50} (мкМ) для несолевого соединения была указана в US 10,654,866 как $0,003088 + 0,001523$, $n = 19$.

Другие варианты осуществления

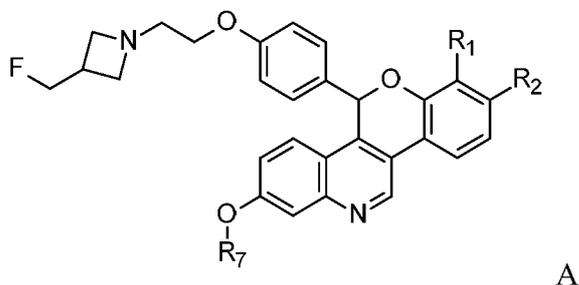
Из приведенного выше описания должно быть понятно, что в описанное в
5 настоящем документе изобретение можно внести изменения и модификации для его
адаптации к различным вариантам и условиям использования. Нижеследующая формула
изобретения также охватывает и такие варианты осуществления.

Указание перечня элементов в любом приводимом в настоящем документе
определении переменной включает в себя определения данной переменной как любого
10 отдельного элемента или комбинации (или подкомбинации) перечисленных элементов.
Указание варианта осуществления в настоящем документе включает в себя данный
вариант осуществления как любой отдельный вариант осуществления или в комбинации с
любыми другими вариантами осуществления или их частями.

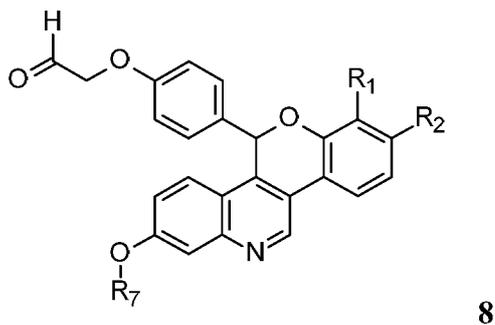
Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании изобретения,
15 включены в настоящий документ путем ссылки в той степени, как если бы каждый
отдельный патент или публикация были конкретно и индивидуально обозначена как
включенные путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

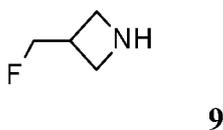
1. Способ получения соединения формулы А:



5 или его фармацевтически приемлемой соли, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, при этом способ включает реакцию соединения структуры 8:



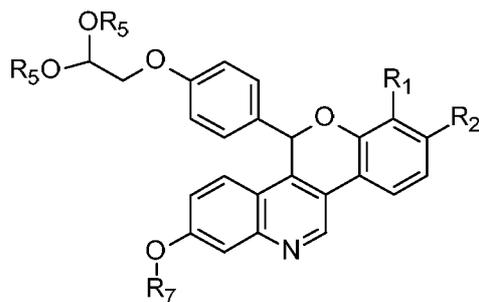
10 или его соли, причем R₇ представляет собой PG или H; при этом PG представляет собой спиртовую защитную группу, в растворителе с амином структуры 9



или его солью и восстановителем.

2. Способ по п. 1, в котором восстановитель представляет собой STAB, LiBH₄,
15 NaBH₄, NaBH₃CN или пиридин-боран.

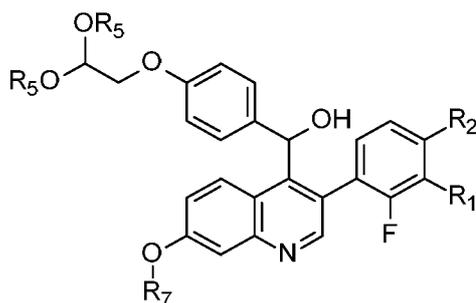
3. Способ по п. 1 или 2, включающий получение соединения структуры 8 или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры 7



7

с кислотой, при этом каждый R₅ независимо представляет собой C₁–C₆ алкил или две объединенные группы R₅ представляют собой –CH₂CH₂– или –CH₂CH₂CH₂–.

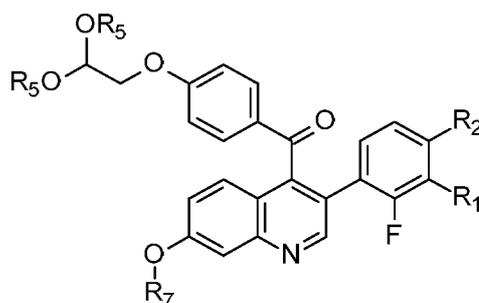
4. Способ по п. 3, в котором кислота содержит HCl, H₂SO₄, *n*-TsOH,
5 метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, уксусную кислоту или трихлоруксусную кислоту.
5. Способ по п. 3 или 4, в котором реакцию проводят в растворителе, а растворитель содержит воду.
6. Способ по любому из пп. 3–5, включающий получение соединения структуры 7
10 или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры 6



6

с основанием.

7. Способ по п. 6, в котором основание содержит Cs₂CO₃, NaNH, *трет*-бутоксид натрия, NaOH, LiOH, KOH, *трет*-пентоксид натрия, *трет*-пентоксид калия или DBU.
15 8. Способ по любому из пп. 6–7, включающий получение соединения структуры 6 или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры 4

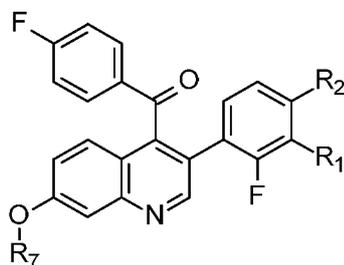


4

с восстановителем.

9. Способ по п. 8, в котором восстановитель кетонов содержит LiAlH_4 , NaBH_4 или боран-лиганд, где лиганд представляет собой THF, Me_2S , катехол или N,N-диэтиланилин.

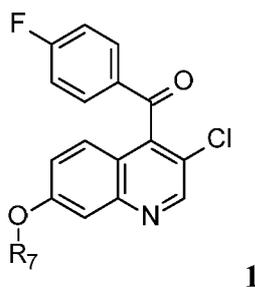
10. Способ по любому из пп. 8–9, включающий получение соединения структуры **4** или его соли, причем способ включает реакцию соединения структуры **3**



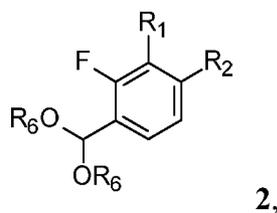
5

с $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OR}_5)_2$.

11. Способ по п. 10, включающий получение соединения структуры **3** или его соли, причем способ включает реакцию кросс-сочетания между соединением структуры **1**



10 и соединением структуры **2**

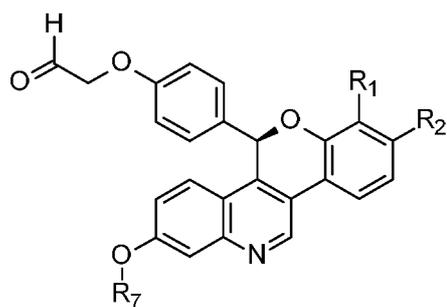


15 при этом R_6 может представлять собой водород, или алкил, или структуру, где две группы R_6 соединены по меньшей мере двумя атомами углерода с образованием диоксабороланов или диоксаборинанов, в присутствии катализатора.

12. Способ по п. 11, в котором катализатор представляет собой катализатор на основе переходного металла.

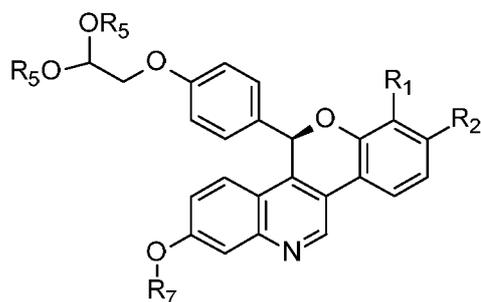
13. Способ по п. 12, в котором катализатор на основе переходного металла представляет собой Pd-катализатор.

20 14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором соединение структуры **8** представляет собой соединение структуры **8B**:



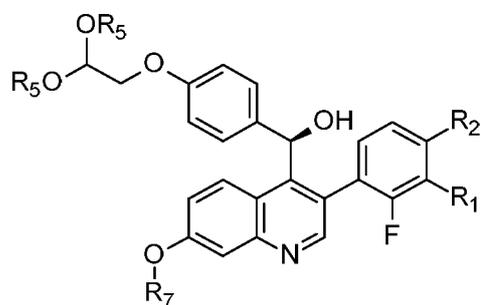
8B.

15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором соединение структуры 7 представляет собой соединение структуры **7B**:



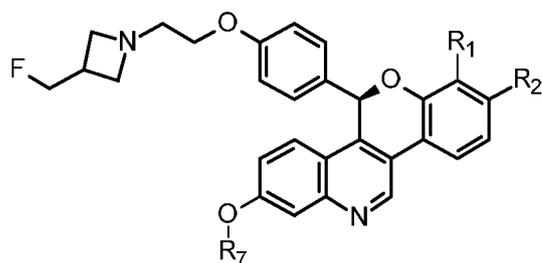
7B.

5 16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором соединение структуры 6 представляет собой соединение структуры **6B**:



6B.

17. Способ по любому из пп. 1–16, в котором соединение формулы А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы В

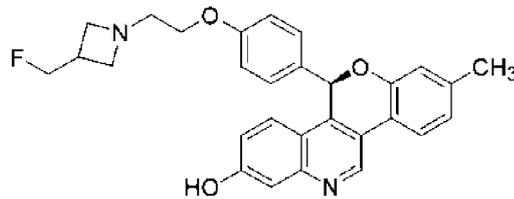
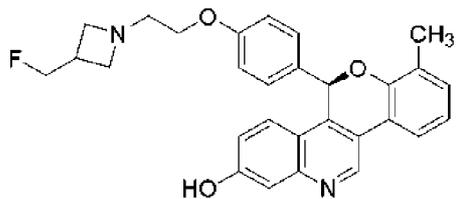
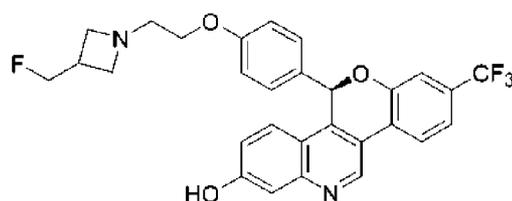
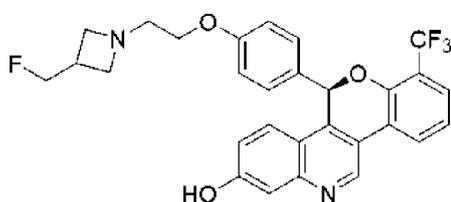
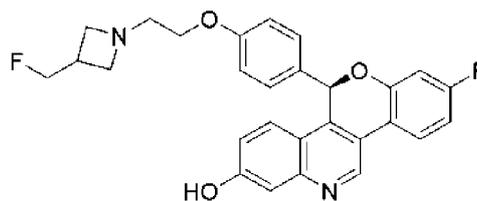
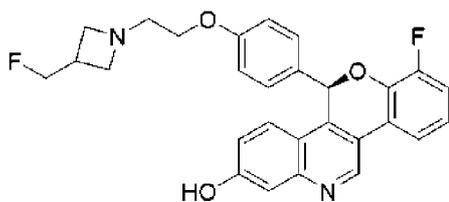
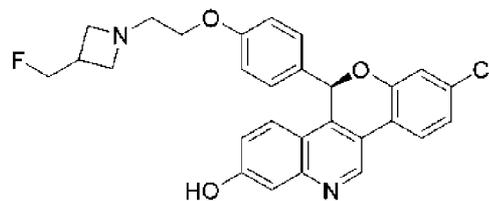
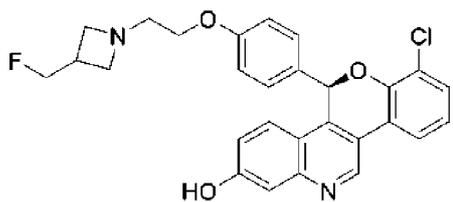


В

10

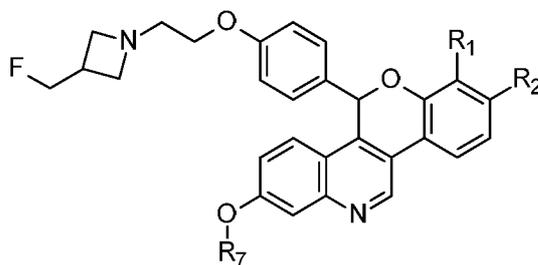
или его фармацевтически приемлемую соль, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, –CF₃ или –CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG.

18. Способ по любому из пп. 14–17, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:



и

- 5 19. Способ по п. 18, в котором соединение представлено в виде тозилатной соли.
20. Соединение формулы А

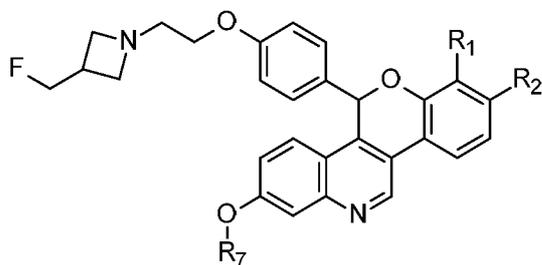


А

- или его фармацевтически приемлемая соль, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, –CF₃ или –CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, при этом соединение формулы А имеет площадь по меньшей мере 98% и содержит менее 1% площади одной или более примесей на основе дигидрохинолина или хинолина.

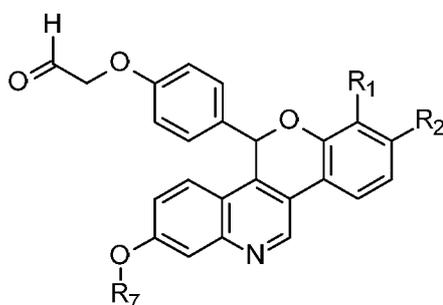
21. Соединение формулы А по п. 20, в котором соединение формулы А получают способом по любому из пп. 1–13.

22. Соединение формулы А



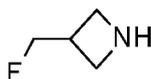
A

5 или его фармацевтически приемлемая соль, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, –CF₃ или –CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

или его соли в растворителе с амином структуры 9



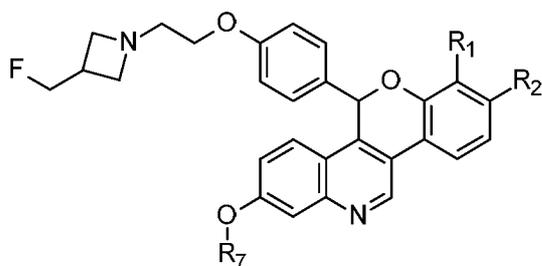
9

10

или его солью и восстановителем.

23. Соединение по п. 22, в котором восстановитель содержит STAB, LiBH₄, NaBH₄, NaBH₃CN или пиридин-боран.

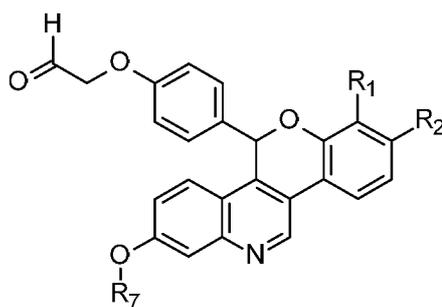
24. Соединение формулы А



A

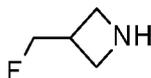
15

или его фармацевтически приемлемая соль, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, –CF₃ или –CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, получаемые посредством реакции соединения структуры 8:



8

или его соли в растворителе с амином структуры 9

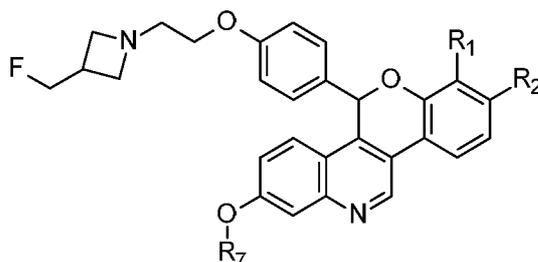


9

или его солью и восстановителем, при этом соединение формулы А имеет энантиомерный избыток по меньшей мере примерно 92%.

25. Соединение по п. 24, в котором восстановитель содержит STAB, LiBH₄, NaBH₄, NaBH₃CN или пиридин-боран.

26. Соединение формулы А



А

10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем либо R₁, либо R₂ независимо представляет собой Cl, F, -CF₃ или -CH₃, а другой представляет собой H; и R₇ представляет собой H или PG, который содержит спирт C₃-C₇.

27. Соединение формулы А по п. 26, в котором соединение формулы А получают способом по любому из пп. 1-13.

15 28. Способ или соединение по любому из пп. 1-19, 21-25 или 27, в котором восстановитель содержит STAB.

29. Способ или соединение по любому из пп. 1-19, 21-25 или 27, в котором восстановитель содержит NaBH₃CN.

30. Способ или соединение по любому из пп. 1-19, 21-25 или 27, в котором 20 восстановитель содержит пиридин-боран.

31. Способ или соединение по любому из пп. 1-30, в котором азетидин 9 представляет собой свободное основание.

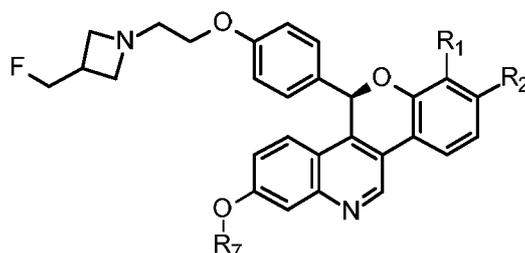
32. Способ или соединение по любому из пп. 1–30, в котором азетидин **9** представляет собой соль HCl.

33. Способ или соединение по любому из пп. 1–30, в котором азетидин **9** представляет собой тозилатную соль.

5 34. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R₇ представляет собой H.

35. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором соединения формулы А имеют R-энантиомерную форму.

36. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R-



10 энантиомерная форма представляет собой

37. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R¹ представляет собой H.

38. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R² представляет собой CF₃.

15 39. Способ или соединение по любому из пп. 1–17 или 19–38, в котором R₇ представляет собой PG.

40. Способ или соединение по любому из пп. 1–17 или 19–39, в котором PG представляет собой метил.

41. Способ получения пиридин-борана, включающий:

20 реакцию соли пиридиния и борогидрида натрия в растворителе.

42. Способ по п. 41, в котором соль пиридиния представляет собой *n*-тозилат пиридиния.

43. Способ по п. 41 или 42, в котором растворитель является апротонным.

44. Способ по любому из пп. 41–43, в котором растворитель представляет собой простой эфир.

25

45. Способ по п. 44, в котором растворитель содержит тетрагидрофуран.

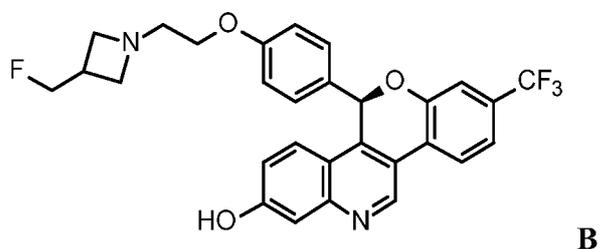
46. Способ по любому из пп. 41–45, в котором реакция протекает при комнатной температуре.

47. Способ по любому из пп. 41–46, в котором время реакции составляет от примерно

30 1 до примерно 24 часов.

48. Способ по любому из пп. 41–47, в котором время реакции составляет от примерно 2 до примерно 12 часов.

49. Соединение формулы В



5 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющая площадь по меньшей мере 98,5%.

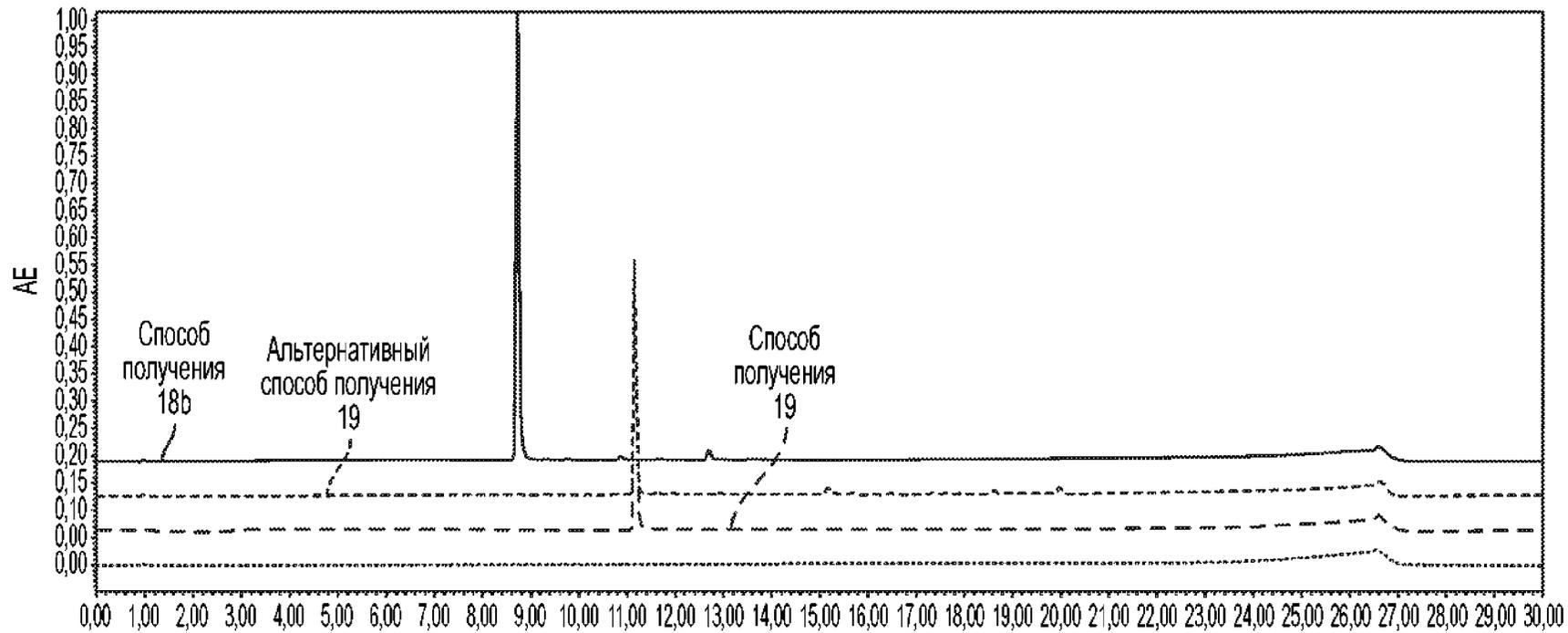
50. Соединение по п. 49, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой тозилатную соль.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 20–26 или 49–50, в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым

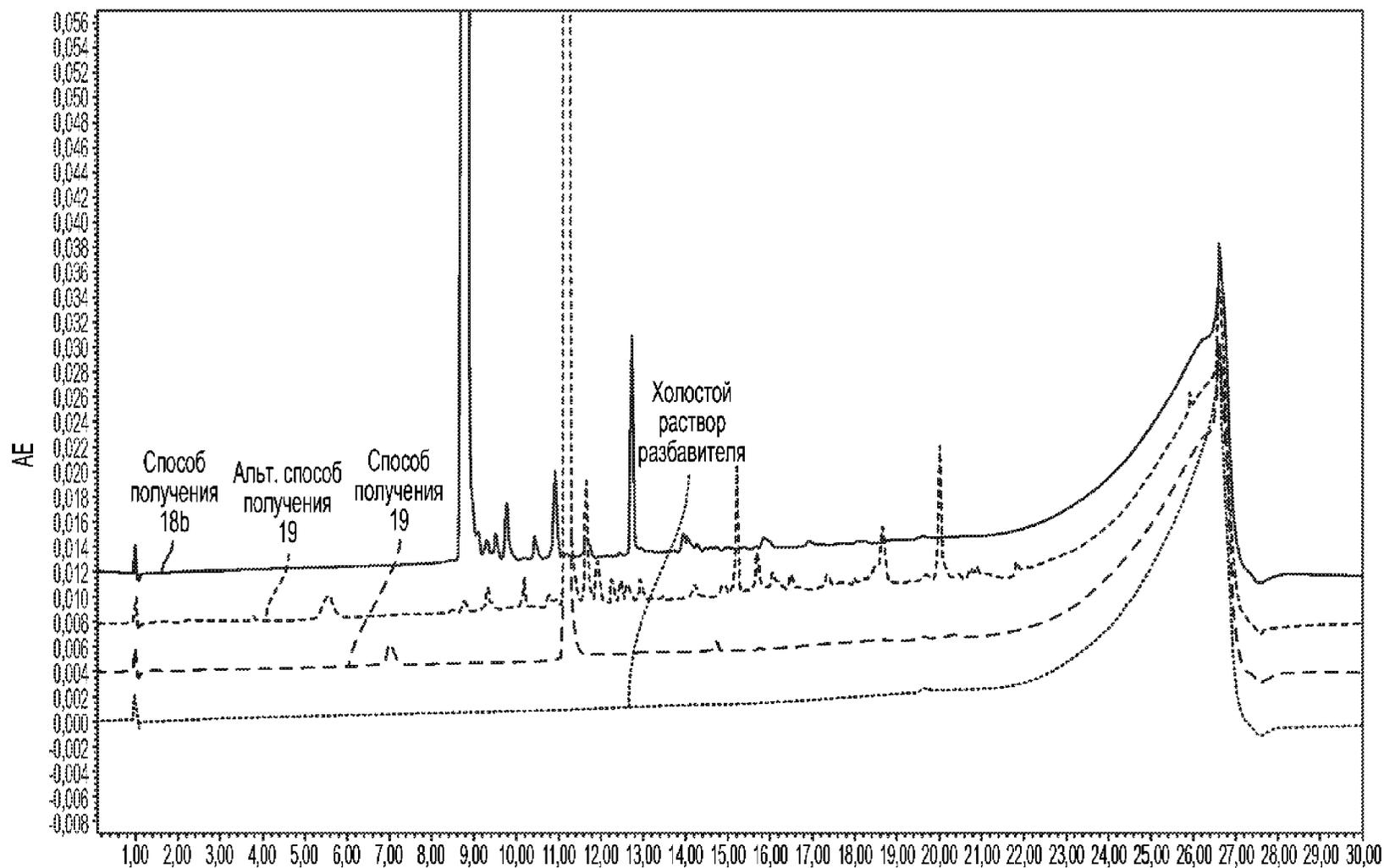
10 эксципиентом, носителем или разбавителем.

52. Соединение, которое представляет собой (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)этан-1,1-диол или его соль.

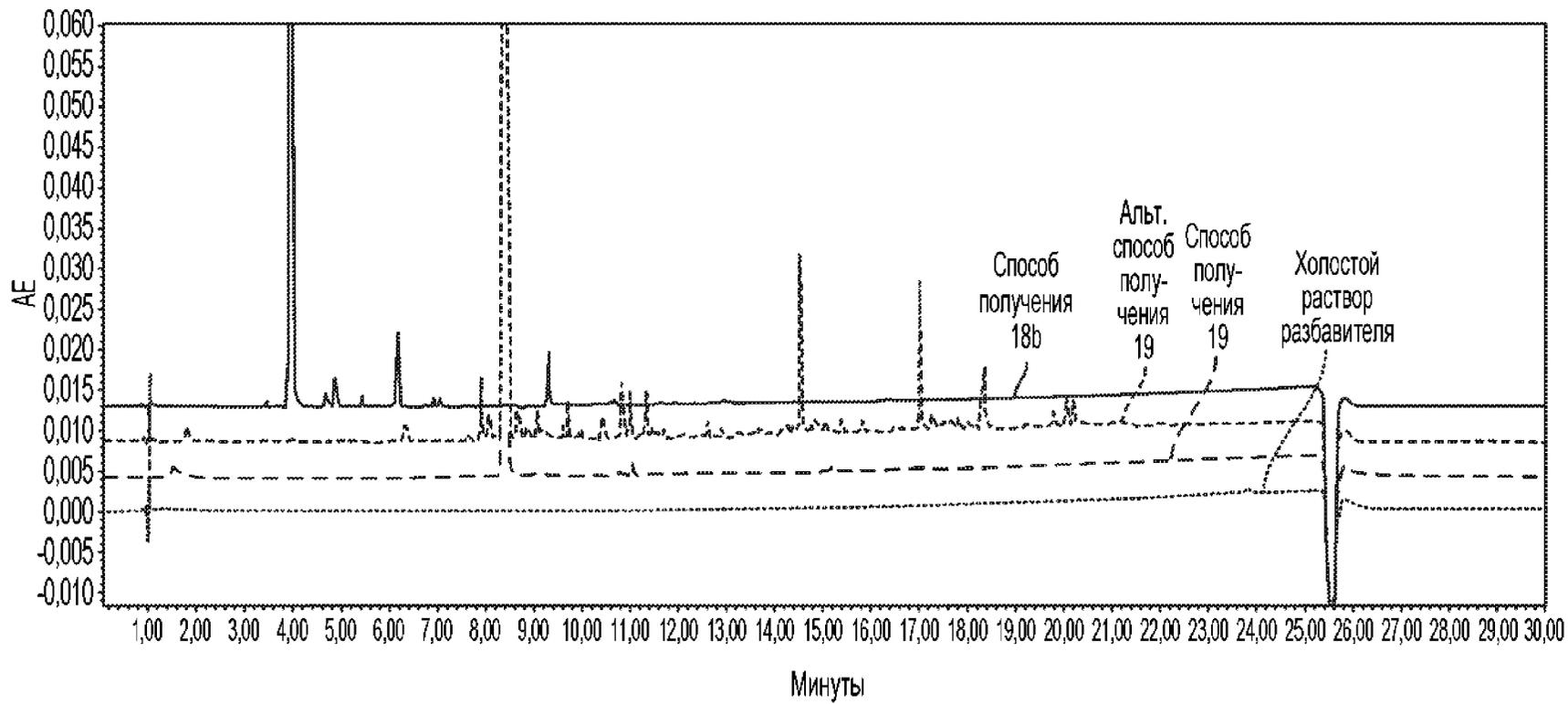
53. Соединение, которое представляет собой (R)-2-(4-(2-гидрокси-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-5-ил)фенокси)этан-1,1-диол.



ФИГ. 1



Минуты
ФИГ. 2



ФИГ. 3