

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491703 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.27(51) Int. Cl. C07D 491/147 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.12.19

(54) СПОСОБЫ СИНТЕЗА СОЕДИНЕНИЙ 1Н-ФУРО[3,2-Ь]ИМИДАЗО[4,5-Д]ПИРИДИНА

(31) 202111658903.5

(72) Изобретатель:

(32) 2021.12.30

Лян Цунсинь, Ли Шуанцян (CN),
Хуан Цзюньминь (US), Ши Гоцян,
Дуань Яя, Янь Пуча (CN)

(33) CN

(86) PCT/CN2022/139966

(87) WO 2023/125102 2023.07.06

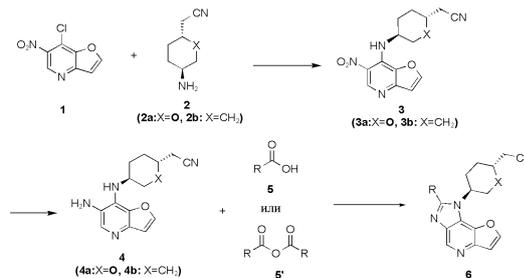
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

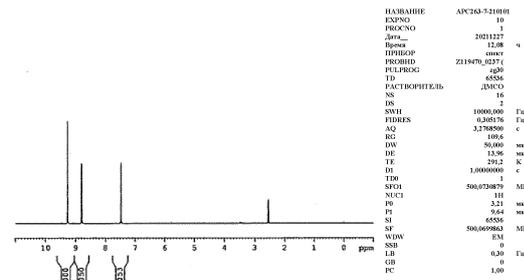
ХАНЧЖОУ ХАЙЛАЙТЛЛ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД (CN)

(57) Предложен способ синтеза соединений 1Н-фуоро[3,2-Ь]имидазо[4,5-Д]пиридина. Способ включает следующие этапы: проведение реакции соединения 1 с соединением 2 в растворителе в присутствии основания с получением соединения 3; проведение реакции восстановления соединения 3 с получением соединения 4; и проведение реакции замыкания кольца соединения 4 с соединением 5 или соединением 5' с получением соединения 6 или его гидрата, где R представляет собой метил или этил, причем метил или этил необязательно замещен гидроксиллом и X=O или CH₂. Способ синтеза соединения 1Н-фуоро[3,2-Ь]имидазо[4,5-Д]пиридина имеет преимущества высокого выхода, меньшего количества примесей и легкости контроля, а также экономии затрат. Способ является простым и удобным с точки зрения технологического процесса и подходит для промышленного масштаба.



APC243-7-219101
 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0



A1

202491703

202491703

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581502EA/071

СПОСОБЫ СИНТЕЗА СОЕДИНЕНИЙ 1Н-ФУРО[3,2-В]ИМИДАЗО[4,5-Д]ПИРИДИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтического синтеза, в частности к способам синтеза соединений 1Н-фуоро[3,2-в]имидазо[4,5-д]пиридина.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединения 1Н-фуоро[3,2-в]имидазо[4,5-д]пиридина являются высокоселективными ингибиторами JAK1 и TYK2, которые селективно ингибируют активность одной или более протеинкиназ по сравнению с другими родственными киназами. Соответственно, ожидается, что их можно использовать в лечении заболеваний, опосредованных селективно ингибируемыми киназой или киназами, исключая при этом нежелательные побочные эффекты, связанные с ингибированием других киназ, например, для лечения нарушений, ассоциированных с активностью JAK1/TYK2, таких как аутоиммунные заболевания или нарушения, или воспалительные заболевания или нарушения, а также раковые заболевания, или опухоли, или нарушения.

Способы синтеза таких соединений, известные в уровне техники, имеют проблемы, связанные с высокими затратами и сложным осуществлением, поэтому эти способы не подходят для промышленного масштаба (WO 2018/067422 A1, WO 2020/244348 A1 и WO 2020/244349 A1). В свете этого существует необходимость в разработке способа синтеза соединений 1Н-фуоро[3,2-в]имидазо[4,5-д]пиридина, который обладает преимуществами высокого выхода, меньшего количества примесей, легкости контроля, экономии затрат и простоты осуществления и поэтому подходит для промышленного масштаба.

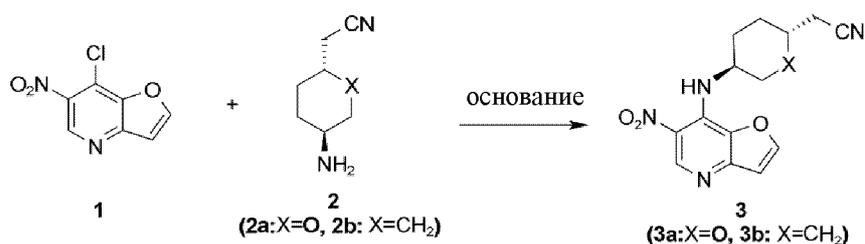
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

С учетом вышеуказанных проблем, существующих в уровне техники, целью настоящего изобретения является обеспечение способов синтеза соединений 1Н-фуоро[3,2-в]имидазо[4,5-д]пиридина, которые позволяют экономить затраты и которые просты и удобны в осуществлении, в связи с чем подходят для промышленного масштаба.

Для достижения вышеуказанной цели в настоящем изобретении используются следующие технические решения.

Способ синтеза соединений 1Н-фуоро[3,2-в]имидазо[4,5-д]пиридина (далее называемый «путем 1 синтеза») включает следующие этапы:

этап 1:



отношение соединения 1 к соединению 2 составляет от 1:0,8 до 1:1,2, например, 1:0,8, 1:0,9, 1:1, 1:1,01, 1:1,05, 1:1,1 и 1:1,2;

если соединение 2 находится в форме гидрохлорида, молярное отношение соединения 1 к указанному основанию составляет от 1:2 до 1:2,5, предпочтительно от 1:2,1 до 1:2,3, более предпочтительно от 1:2,2 до 1:2,25 и наиболее предпочтительно от 1:2,2 до 1:2,23;

если соединение 2 находится в бесолевой форме, молярное отношение соединения 1 к указанному основанию составляет от 1:1 до 1:1,5 и предпочтительно от 1:1,1 до 1:1,3;

масс/объемное отношение (г/мл) соединения 1 к растворителю составляет от 1:9 до 1:10;

реакцию на этапе 1 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот);

реакцию проводят при температуре 50-80°C и в течение 16-22 часов; и

после завершения реакции реакционный раствор охлаждают, перемешивают и фильтруют, а фильтрационный осадок промывают и сушат с получением соединения 3 (например, после завершения реакции реакционный раствор охлаждают до 20-30 °С, в раствор добавляют воду и перемешивают раствор при 20-30°C в течение 0,5-2 часов, затем охлаждают до 0-15°C и перемешивают при 0-15°C в течение 2-4 часов, затем фильтруют, а фильтрационный осадок промывают и сушат с получением соединения 3).

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения на этапе 2

восстанавливающий агент, используемый в реакции восстановления, представляет собой нитро-восстанавливающий агент, отличный от H_2/Pd ;

восстанавливающий агент, используемый в реакции восстановления, представляет собой $Fe/уксусная\ кислота$, или $B_2(OH)_4$, или $SnCl_2$;

если восстанавливающий агент представляет собой $Fe/уксусную\ кислоту$, растворитель, используемый в реакции восстановления, представляет собой ацетонитрил; молярное отношение соединения 3 к Fe составляет от 1:6 до 1:9, а молярное отношение соединения 3 к уксусной кислоте составляет от 1:12 до 1:14; и при этом масс-объемное отношение (г/мл) соединения 3 к растворителю составляет от 1:4 до 1:10 и предпочтительно от 1:5 до 1:9; и

если восстанавливающий агент представляет собой $B_2(OH)_4$, растворитель, используемый в реакции восстановления, представляет собой смешанный растворитель из воды и метанола, при этом объемное отношение (мл/мл или л/л) воды к метанолу составляет от 1:1 до 9:1, предпочтительно от 3:1 до 5:1, более предпочтительно 4:1; молярное отношение соединения 3 к $B_2(OH)_4$ составляет от 1:3 до 1:5, и предпочтительно 1:3,5; масс-объемное отношение (г/мл) соединения 3 к растворителю составляет от 1:4 до 1:10 и предпочтительно от 1:5 до 1:9; и $B_2(OH)_4$ добавляют частями;

если восстанавливающий агент представляет собой $SnCl_2$, растворитель, используемый в реакции восстановления, представляет собой этилацетат, при этом молярное отношение соединения 3 к $SnCl_2$ составляет от 1:2 до 1:9, и предпочтительно от

1:3 до 1:6; и масс-объемное отношение (г/мл) соединения 3 к растворителю составляет от 1:4 до 1:20 и предпочтительно от 1:5 до 1:15; и

если восстанавливающий агент представляет собой $B_2(OH)_4$, необязательно добавляют 4,4'-бипиридин;

реакцию на этапе 2 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот);

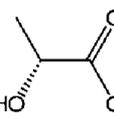
реакцию проводят при температуре 15-90°C и в течение 1-18 часов; и

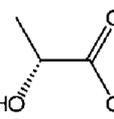
если восстанавливающий агент представляет собой Fe/уксусную кислоту, после завершения реакции реакционный раствор фильтруют перед охлаждением и промывают горячим ацетонитрилом. pH доводят до около 6 (например, pH доводят до 6) раствором цитрата натрия, а затем pH доводят до 8-9 раствором K_3PO_4 (например, 30% раствором K_3PO_4). После концентрирования в реакционный раствор добавляют целит, воду и этилацетат, а раствор фильтруют и расслаивают. Полученную водную фазу экстрагируют этилацетатом, а полученные органические фазы объединяют и промывают водным раствором цитрата натрия и соевым раствором, соответственно. Добавляют силикагель и безводный сульфат натрия и фильтруют, промывают этилацетатом, концентрируют раствор. Добавляют метил-трет-бутиловый эфир и фильтруют и сушат осадок с получением соединения 4;

если восстанавливающий агент представляет собой $B_2(OH)_4$, после завершения реакции температуру снижают до 35-45 °C. Часть растворителя концентрируют при пониженном давлении, затем температуру снижают до 0-10 °C, и перемешивают и фильтруют реакционный раствор. Фильтрационный осадок промывают дихлорметаном и собирают фильтрат. Частями добавляют бикарбонат натрия и перемешивают при 20-30 °C. Системе дают отстояться, затем отделяют органическую фазу, а водную фазу экстрагируют дихлорметаном. Полученные органические фазы объединяют, сушат с помощью безводного сульфата натрия. Каплями добавляют хлорид водорода в этаноловом растворе при 15-25°C и перемешивают, поддерживая температуру на уровне 15-25 °C. Каплями добавляют этилацетат при 15-25°C и перемешивают, поддерживая температуру на уровне 15-25 °C. Смесь фильтруют, затем фильтрационный осадок промывают этилацетатом и сушат с получением гидрохлорида соединения 4; и

если восстанавливающий агент представляет собой $SnCl_2$, после завершения реакции температуру снижают до комнатной температуры. Добавляют бикарбонат натрия на ледяной бане, затем реакционный раствор перемешивают и фильтруют. Фильтрационный осадок промывают этилацетатом, фильтрат собирают и три раза промывают водным раствором насыщенного бикарбоната натрия. Полученные органические фазы объединяют и три раза промывают соевым раствором, затем органические фазы объединяют, сушат с помощью безводного сульфата натрия, фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении с получением соединения 4.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения на этапе 3



соединение 5 представляет собой R-молочную кислоту (HO , а соединение 5' представляет собой уксусную кислоту или уксусный ангидрид;

реакцию замыкания кольца проводят в растворителе, при этом растворитель представляет собой толуол, диоксан, уксусную кислоту, метилциклогексан или уксусный ангидрид;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4 с R-молочной кислотой, молярное отношение соединения 4 к R-молочной кислоте составляет от 1:4 до 1:30, предпочтительно от 1:4 до 1:20 и более предпочтительно от 1:4 до 1:10; а масс-объемное отношение (г/мл) соединения 4 к растворителю составляет от 1:1,5 до 1:40, предпочтительно от 1:1,5 до 1:30 и более предпочтительно от 1:1,5 до 1:15;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4 с уксусным ангидридом или уксусной кислотой, уксусный ангидрид или уксусная кислота действуют как реакционный реагент и растворитель одновременно, а масс-объемное отношение (г/мл) соединения 4 к уксусному ангидриду или уксусной кислоте составляет от 1:1 до 1:10 и предпочтительно от 1:2 до 1:5;

кислотный катализатор необязательно добавляют в реакцию замыкания кольца соединения 4 с соединением 5 или соединением 5', при этом кислотный катализатор предпочтительно представляет собой метансульфоновую кислоту;

в реакции замыкания кольца между соединением 4 и соединением 5', если реакционный реагент/растворитель представляет собой уксусный ангидрид, необязательно добавляют уксусную кислоту (AcOH) или ацетат натрия (NaOAc);

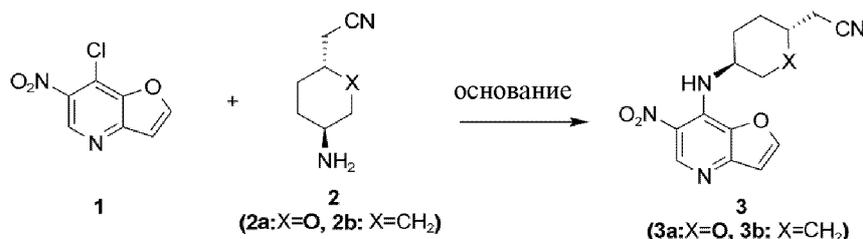
в реакции замыкания кольца между соединением 4 и соединением 5', если реакционный реагент/растворитель представляет собой уксусную кислоту, необязательно добавляют ацетат натрия (NaOAc);

реакцию проводят при температуре 80-120°C и в течение 5-24 часов и предпочтительно 16-18 часов; и

после завершения реакции реакционный раствор охлаждают и экстрагируют, pH доводят до 7-10, и сушат полученное твердое вещество с получением соединения 6 или гидрата соединения 6.

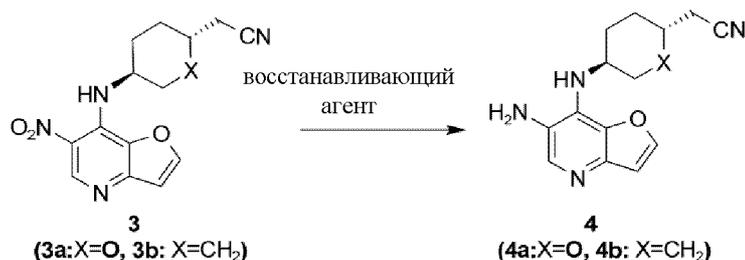
В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предложен способ синтеза соединения 1H-фуоро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридина (с использованием «пути 1 синтеза», используемого для синтеза соединения 6A, 6C или его гидрата, предпочтительно моногидрата), включающий следующие этапы:

этап 1:



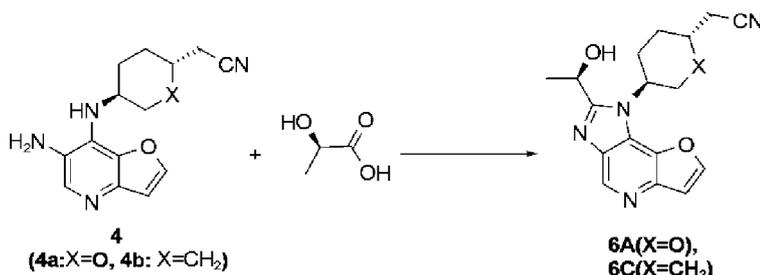
проведение реакции соединения 1 с соединением 2 или гидроклоридом соединения 2 в растворителе в присутствии основания с получением соединения 3;

этап 2:



проведение реакции восстановления соединения 3 с получением соединения 4 или гидроклорида соединения 4; и

этап 3:



проведение реакции замыкания кольца соединения 4 или гидроклорида соединения 4 с R-молочной кислотой с получением соединений 6А и 6С или их гидратов.

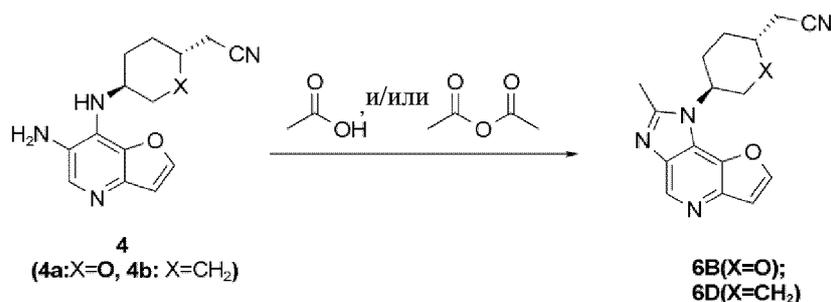
В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в способе синтеза соединений 6А и 6С или их гидратов этап 1 и этап 2 являются такими, как описано выше, а на этапе 3

реакцию замыкания кольца проводят в растворителе, при этом растворитель представляет собой толуол, диоксан или метилциклогексан, предпочтительно толуол или метилциклогексан и более предпочтительно метилциклогексан;

молярное отношение соединения 4 к R-молочной кислоте составляет от 1:4 до 1:30, предпочтительно от 1:4 до 1:20, более предпочтительно от 1:4 до 1:10 и наиболее предпочтительно от 1:5 до 1:7;

масс-объемное отношение (г/мл) соединения 4 к растворителю составляет от 1:1,5 до 1:40, предпочтительно от 1:1,5 до 1:30, более предпочтительно от 1:1,5 до 1:15 и наиболее предпочтительно от 1:1,5 до 1:5;

реакционную смесь нагревают с обратным холодильником с помощью прибора



осуществление реакции замыкания кольца соединения 4 или гидрохлорида соединения 4 реакции с уксусным ангидридом и/или уксусной кислотой с получением соединения 6В или соединения 6D.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в способе синтеза соединения 6В или 6D этап 1 и этап 2 являются такими, как описано выше, а на этапе 3,

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4 с уксусным ангидридом, необязательно добавляют уксусную кислоту или ацетат натрия, при этом молярное отношение соединения 4 к уксусной кислоте составляет от 1:0,1 до 1:0,5 и предпочтительно от 1:0,2 до 1:0,3, например 1:0,2; и молярное отношение соединения 4 к ацетату натрия составляет от 1:0,2 до 1:1 и предпочтительно от 1:0,4 до 1:0,8, например 1:0,5;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4 с уксусной кислотой, необязательно добавляют ацетат натрия, при этом молярное отношение соединения 4 к ацетату натрия составляет от 1:1 до 1:3 и предпочтительно от 1:1,5 до 1:2,5, например 1:2;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4 с уксусным ангидридом, масс-объемное отношение соединения 4 к уксусному ангидриду составляет от 1:2 до 1:5 и предпочтительно 1:3;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4 с уксусной кислотой, масс-объемное отношение соединения 4 к уксусной кислоте составляет от 1:3 до 1:8 и предпочтительно 1:5;

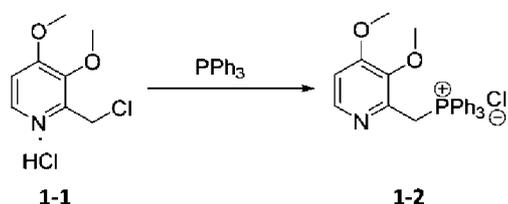
реакцию проводят при температуре 80-120°C и предпочтительно 90-110 °С, и в течение 12-24 часов и предпочтительно 12-18 часов; и

после завершения реакции в реакционный раствор добавляют метил-трет-бутиловый эфир, и полученную систему равномерно перемешивают и фильтруют. Фильтрационный осадок растворяют в смешанном растворителе из воды и дихлорметана и каплями добавляют водный раствор NaOH с доведением pH до 7-10. Полученный раствор расслаивают и разделяют. Затем полученный водный слой экстрагируют дихлорметаном, и полученные органические фазы объединяют, сушат с помощью безводного Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. В систему добавляют этанол и воду при перемешивании. Полученную систему фильтруют, затем фильтрационный осадок сушат с получением соединения 6В или 6D (например, в реакции синтеза соединения 6В после

завершения реакции в реакционный раствор добавляют метил-трет-бутиловый эфир, равномерно перемешивают при 0-10°C и фильтруют, фильтрационный осадок растворяют в смешанном растворителе из воды и дихлорметана, каплями добавляют 10% водный раствор NaOH с доведением pH до 7-10. Полученный раствор расслаивают и разделяют. Затем полученный водный слой экстрагируют дихлорметаном, и полученные органические фазы объединяют, сушат с помощью безводного Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют. Добавляют этанол, после чего полученная система становится прозрачной при 45-55 °С. Раствор охлаждают до 0-10°C для осаждения, затем добавляют воду при перемешивании. Смесь фильтруют, и фильтрационный осадок сушат с получением соединения 6В).

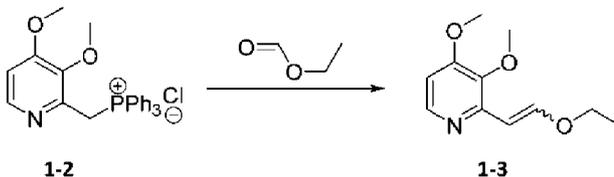
В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении дополнительно предложен способ синтеза соединения 1, включающий следующие этапы:

этап 1-1:



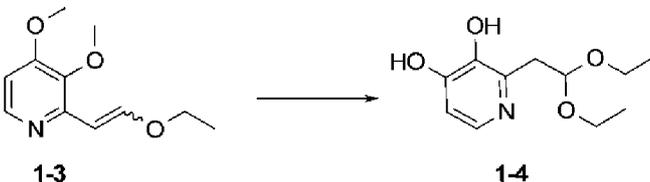
проведение реакции соединения 1-1 с трифенилфосфином с получением соединения 1-2;

этап 1-2:



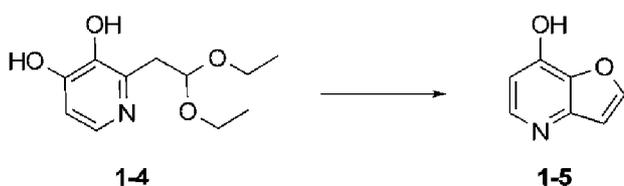
проведение реакции соединения 1-2 с этилформиатом с получением соединения 1-3;

этап 1-3:



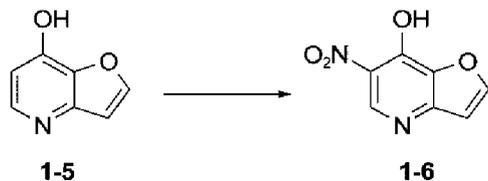
осуществление реакции деметилирования и ацеталирования соединения 1-3 с получением соединения 1-4;

этап 1-4:



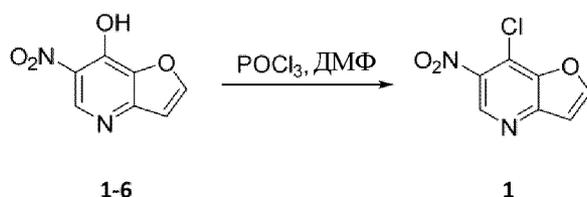
осуществление реакции замыкания кольца соединения 1-4 в кислотных условиях с получением соединения 1-5;

этап 1-5:



осуществление реакции нитрирования соединения 1-5 с получением соединения 1-6; и

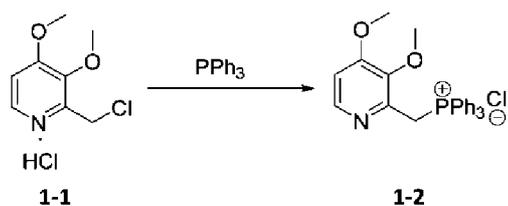
этап 1-6:



осуществление реакции замещения хлором соединения 1-6 с получением соединения 1.

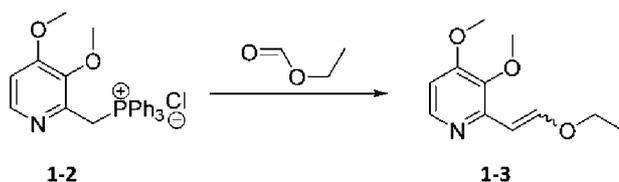
В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в способе синтеза соединения 1 предпочтительно

на этапе 1-1:



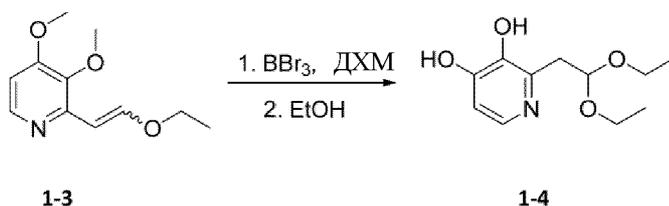
карбонат натрия добавляют в смесь соединения 1-1, толуола и воды партиями. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре и расслаивают. Полученную водную фазу экстрагируют толуолом, и полученные органические фазы объединяют, промывают солевым раствором, сушат с помощью безводного сульфата натрия и фильтруют. В фильтрат добавляют трифенилфосфин, и нагревают полученную систему до 110-120 °С (предпочтительно 108-115 °С) с помощью прибора Дина - Старка в течение 14-20 часов (предпочтительно 16-18 часов). Реакционную смесь охлаждают до 20-30 °С, фильтруют и промывают толуолом, а затем влажный продукт сушат при пониженном давлении с получением соединения 1-2;

на этапе 1-2:



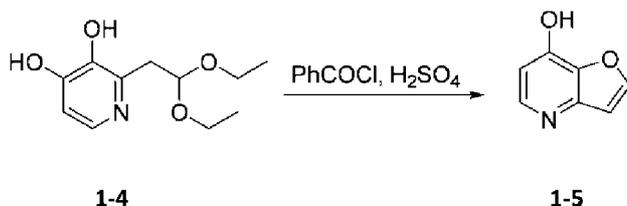
смесь соединения 1-2 и диметилсульфоксида охлаждают до 18-25 °С, партиями добавляют трет-бутоксид щелочного металла и регулируют температуру на уровне 20-35 °С, затем реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1-2 часов после добавления. Каплями добавляют этилформиат, и перемешивают полученную систему при 40-50°С в течение 8-12 ч перед охлаждением до комнатной температуры. Добавляют органический растворитель и воду, экстрагируют и расслаивают полученную систему. Полученную органическую фазу промывают водой, доводят рН до 5-6 хлористоводородной кислотой и расслаивают. Полученную водную фазу экстрагируют органическим растворителем, доводят рН до значения, большего или равного 8, с помощью основания и расслаивают. Полученную водную фазу экстрагируют органическим растворителем, и полученные органические фазы объединяют, промывают водой, сушат с помощью безводного сульфата натрия, фильтруют и концентрируют с получением соединения 1-3;

на этапе 1-3:



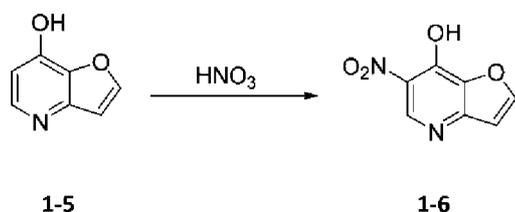
смесь соединения 1-3 и дихлорметана охлаждают до 10-20°С и каплями добавляют трибромид бора при 20-30 °С. Реакционный раствор перемешивают в течение 1-1,5 часа при 20-30°С перед тем, как погасить, каплями добавляя реакционный раствор в этанол при 10-35 °С, и перемешивают полученную смесь в течение 0,5-2,5 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении, затем добавляют этанол и удаляют растворитель при пониженном давлении. Систему охлаждают до 15-20°С и каплями добавляют раствор этоксида натрия в этаноле. Температуру поддерживают на уровне 15-30 °С, и добавление каплями прекращают, когда рН составляет 5-6. Реакционный раствор фильтруют и промывают этанолом. В фильтрат каплями добавляют раствор этоксида натрия в этаноле при 15-30 °С, и добавление каплями прекращают, когда рН материала составляет 8-9. Растворитель удаляют при пониженном давлении и добавляют метил-трет-бутиловый эфир. Полученную систему охлаждают до 5-15 °С, перемешивают в течение 0,5-1 часа и фильтруют. Фильтрационный осадок промывают метил-трет-бутиловым эфиром и сушат с получением соединения 1-4;

на этапе 1-4:



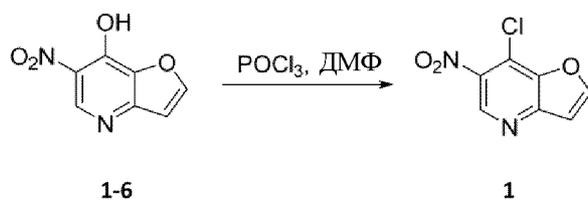
бензоилхлорид каплями добавляют в раствор соединения 1-4 в дихлорметане при 0-10 °С. Полученную систему перемешивают в течение 1-1,5 часа при 0-10 °С. Реакционный раствор каплями добавляют в концентрированную серную кислоту при 15-25°С и перемешивают в течение 0,5-1,5 часа при 15-25 °С. Реакционный раствор каплями добавляют в воду, а температуру поддерживают на уровне не выше 25°С во время капельного добавления. Полученную смесь фильтруют, и фильтрат каплями добавляют в водный аммиак (значение рН доводят до 7-8), перемешивают в течение 0,5-1 часа и фильтруют. Фильтрационный осадок промывают водой и сушат с получением соединения 1-5;

на этапе 1-5:



Азотную кислоту каплями добавляют в смесь уксусной кислоты и уксусного ангидрида, температуру поддерживают на уровне 15-30°С во время капельного добавления. Реакционный раствор равномерно перемешивают при 20-30°С после капельного добавления. Смешанный раствор уксусной кислоты, уксусного ангидрида и азотной кислоты каплями добавляют в раствор соединения 1-5 в уксусной кислоте. Температуру поддерживают на уровне 110-120°С во время капельного добавления. Реакционный раствор перемешивают в течение 1-1,5 часа при 110-120 °С. Реакционный раствор охлаждают до 20-30°С и добавляют метил-трет-бутиловый эфир. Полученную систему равномерно перемешивают и фильтруют. Фильтрационный осадок промывают метил-трет-бутиловым эфиром и сушат с получением соединения 1-6; и

на этапе 1-6:



оксихлорид фосфора каплями добавляют в смесь соединения 1-6, N, N-диметилформамида и толуола и перемешивают полученную смесь при 35-75°С в течение 1-2 часов. Затем реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры и удаляют толуол. Добавляют дихлорметан и 10% водный раствор карбоната калия или 5% водный

раствор бикарбоната натрия и дают полученной системе расслоиться. Полученные органические фазы промывают солевым раствором, сушат с помощью безводного сульфата натрия, фильтруют и удаляют растворитель с получением соединения 1.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения дополнительно на этапе 1-1

в смеси соединения 1-1, толуола и воды масс-объемное отношение (г/мл) соединения 1-1 к толуолу и воде составляет от 1:5 до 1:6, и объемное отношение толуола к воде составляет от 8:1 до 9:1;

молярное отношение соединения 1-1 к карбонату натрия составляет от 1:1,1 до 1:1,2;

молярное отношение соединения 1-1 к трифенилфосфину составляет от 1:1,1 до 1:1,2; и

реакцию на этапе 1-1 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот).

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения дополнительно на этапе 1-2

трет-бутоксид щелочного металла представляет собой трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия;

основание, используемое для доведения pH, представляет собой водный аммиак или карбонат натрия;

органический растворитель, используемый для экстракции, представляет собой метил-трет-бутиловый эфир или этилацетат;

масс-объемное отношение соединения 1-2 к диметилсульфоксиду составляет от 1:3 до 1:5;

молярное отношение соединения 1-2 к трет-бутоксиду щелочного металла составляет от 1:1,05 до 1:1,15 и предпочтительно 1:1,1;

молярное отношение соединения 1-2 к этилформиату составляет от 1:4 до 1:5; и

реакцию на этапе 1-2 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот).

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения дополнительно на этапе 1-3

масс-объемное отношение (г/мл) соединения 1-3 к дихлорметану составляет от 1:6 до 1:10;

молярное отношение соединения 1-3 к трибромиду бора составляет от 1:2,0 до 1:3,5 и предпочтительно от 1:2,5 до 1:3,2; и

реакцию на этапе 1-3 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот).

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения дополнительно на этапе 1-4

масс-объемное отношение (г/мл) соединения 1-4 к концентрированной серной

кислоте составляет от 1:2 до 1:5;

масс-объемное отношение (г/мл) соединения 1-4 и дихлорметана составляет от 1:25 до 1:26; и

молярное отношение соединения 1-4 к бензоилхлориду составляет от 1:1,5 до 1:2,5 и предпочтительно 1:2.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения дополнительно на этапе 1-5

в растворе соединения 1-5 в уксусной кислоте массовое отношение соединения 1-5 к уксусной кислоте составляет от 1:9 до 1:11 и предпочтительно 1:10;

массовое отношение соединения 1-5 к уксусной кислоте в смешанном растворе уксусной кислоты, уксусного ангидрида и азотной кислоты составляет от 1:3 до 1:5;

молярное отношение соединения 1-5 к уксусному ангидриду составляет от 1:2 до 1:5 и предпочтительно от 1:2,6 до 1:4,2;

молярное отношение соединения 1-5 к азотной кислоте составляет от 1:2 до 1:5 и предпочтительно от 1:2,5 до 1:4,0; и

реакцию на этапе 1-5 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот).

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения дополнительно на этапе 1-6

молярное отношение соединения 1-6 и N, N-диметилформамиду составляет от 1:1 до 1:1,2;

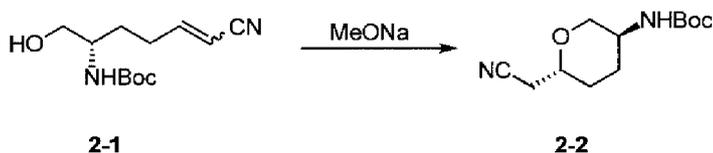
масс-объемное отношение соединения 1-6 к толуолу составляет от 1:9 до 1:11 и предпочтительно 1:10;

молярное отношение соединения 1-6 к оксихлориду фосфора составляет от 1:1,8 до 1:2,2 и предпочтительно 1:2; и

реакцию на этапе 1-6 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот).

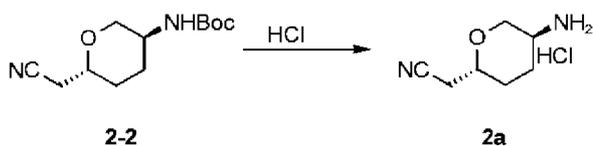
В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, если соединение 2 представляет собой соединение 2а, в настоящем изобретении дополнительно предложен способ синтеза гидрохлорида соединения 2а, включающий следующие этапы:

этап 2-1:



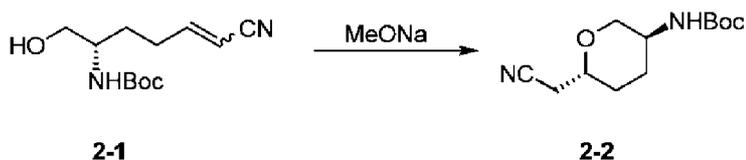
осуществление реакции замыкания кольца соединения 2-1 в условиях катализа метоксидом натрия с получением соединения 2-2; и

этап 2-2:



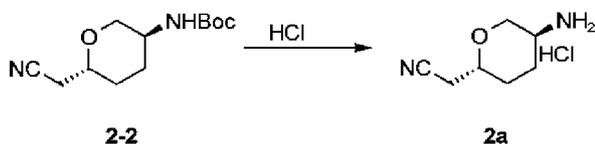
проведение реакции соединения 2-2 с хлористоводородной кислотой с получением гидрохлорида соединения 2a.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в способе синтеза гидрохлорида N, N соединения 2a предпочтительно, на этапе 2-1:



раствор метоксида натрия в метаноле каплями добавляют в смесь соединения 2-1 и тетрагидрофурана, и при этом во время капельного добавления температуру системы поддерживают на уровне 0-10 °С. Систему перемешивают при 20-30°С в течение 3-8 часов. После завершения реакции раствор хлорида аммония каплями добавляют в реакционный раствор при 15-25°С с доведением рН до 7-8. Полученную смесь экстрагируют метил-трет-бутиловым эфиром, промывают раствором хлорида натрия, сушат с помощью безводного сульфата натрия, охлаждают до 0-10°С и фильтруют, а затем фильтрационный осадок сушат с получением соединения 2-2; и

на этапе 2-2:



раствор хлорида водорода в этаноле каплями добавляют в смесь соединения 2-2 и дихлорметана. Реакционный раствор перемешивают при 20-25°С в течение 4-8 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0-5°С и фильтруют, а затем фильтрационный осадок промывают дихлорметаном и сушат с получением гидрохлорида соединения 2a.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения дополнительно на этапе 2-1

масс-объемное отношение (г/мл) соединения 2-1 к тетрагидрофурану составляет от 1:10 до 1:12 и предпочтительно от 1:10 до 1:11;

молярное отношение соединения 2-1 к метоксиду натрия в метаноловом растворе составляет от 1:0,2 до 1:0,3 и предпочтительно 1:0,25; и

реакцию на этапе 2-1 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот).

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения дополнительно на этапе 2-2

масс-объемное отношение соединения 2-2 к дихлорметану составляет от 1:5 до 1:7

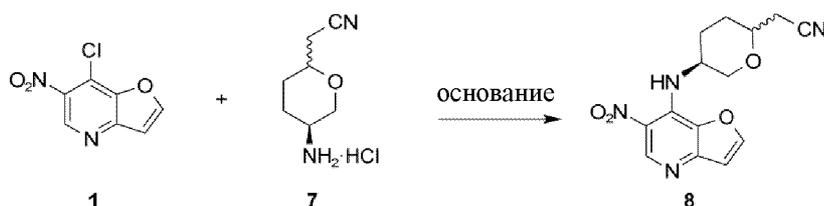
и предпочтительно 1:6;

молярное отношение соединения 2-2 к хлориду водорода в этаноловом растворе составляет от 1:2 до 1:5 и предпочтительно 1:3; и

реакцию на этапе 2-2 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа (такого как азот).

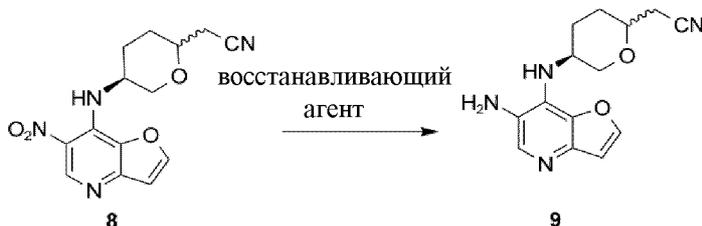
В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предложен другой способ синтеза соединения 1Н-фууро[3,2-б]имидазо[4,5-д]пиридина (далее называемый «путем 2 синтеза» для синтеза соединений 6А и 6В), включающий следующие этапы:

этап 1А:



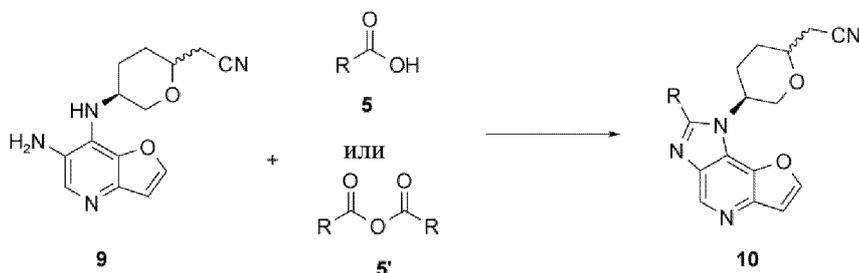
проведение реакции соединения 1 со смесью 7 цис-транс-изомеров в растворителе в присутствии основания с получением смеси 8 цис-транс-изомеров;

этап 2А:



осуществление реакции восстановления смеси 8 цис-транс-изомеров с получением смеси 9 цис-транс-изомеров или гидрохлоридов смеси 9;

этап 3А:



осуществление реакции замыкания кольца смеси 9 цис-транс-изомеров или гидрохлоридов смеси 9 с соединением 5 или соединением 5' с получением смеси 10 или гидратов смеси 10, где R представляет собой метил или этил, метил или этил необязательно замещен гидроксилом, и предпочтительно R представляет собой метил или 1-гидроксиэтил, а гидраты смеси 10 предпочтительно представляют собой моногидраты смеси 10; и

этап 4А:

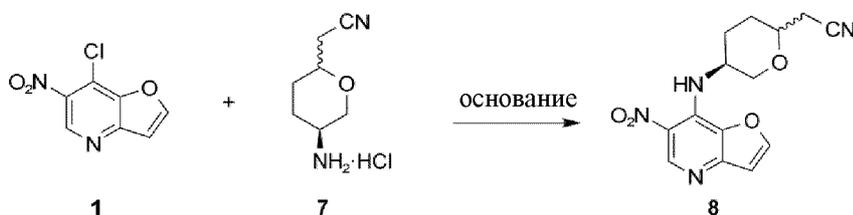


осуществление реакции изомерного превращения смеси 10 или гидратов смеси 10 в основных условиях с получением соединения 6 или гидрата соединения 6, при этом гидрат соединения 6 предпочтительно представляет собой моногидрат соединения 6.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в пути 2 синтеза этапы 1А, 2А и 3А соответствуют этапам 1, 2 и 3 пути 1 синтеза. на этапе 4А реакцию проводят в основных условиях, а основание представляет собой алкоксидное основание, предпочтительно C_{1-6} алкоксид щелочного металла, более предпочтительно трет-бутоксид калия.

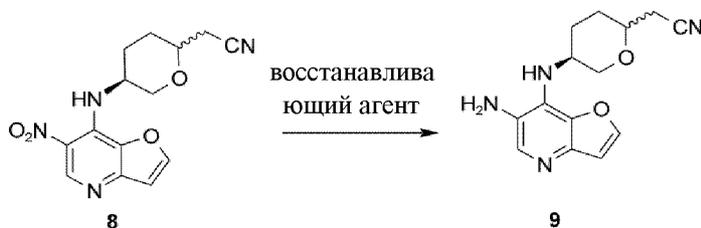
В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предложен другой способ синтеза соединения 6А, включающий этап 1А, этап 2А, этап 3А и этап 4А, при этом этапы 1А, 2А и 3А соответствуют способам, описанным для этапов 1, 2 и 3 для получения соединения 6А (путь 1 синтеза) выше, где:

этап 1А:



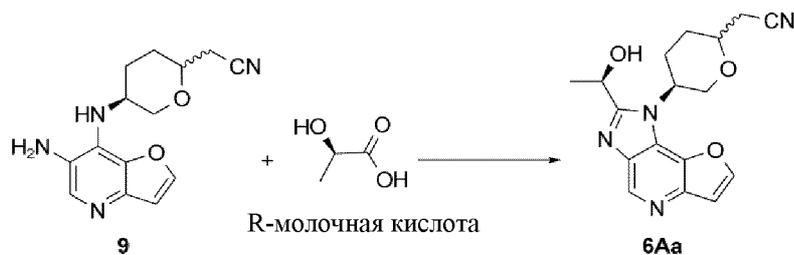
проведение реакции соединения 1 со смесью 7 цис-транс-изомеров в растворителе в присутствии основания с получением смеси 8 цис-транс-изомеров;

этап 2А:



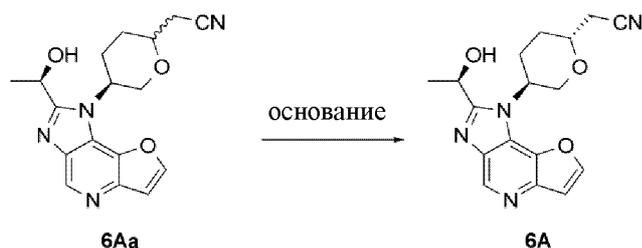
осуществление реакции восстановления смеси 8 цис-транс-изомеров с получением смеси 9 цис-транс-изомеров или гидрохлоридов смеси 9;

этап 3А:



осуществление реакции замыкания кольца смеси 9 цис-транс-изомеров или гидрохлоридов смеси 9 с R-молочной кислотой с получением смеси 6Aa или гидратов смеси 6Aa; и

этап 4А:



осуществление реакции изомерного превращения смеси 6Aa или гидратов смеси 6Aa в основных условиях с получением гидрата соединения 6А. Основание представляет собой алкоксидное основание, предпочтительно C₁₋₆ алкоксид щелочного металла и более предпочтительно трет-бутоксид калия; а гидрат соединения 6А предпочтительно представляет собой моногидрат соединения 6А.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в способе синтеза соединения 6А на этапах с 1А до 4А на этапе 4А

реакцию проводят в растворителе, при этом растворитель предпочтительно представляет собой тетрагидрофуран;

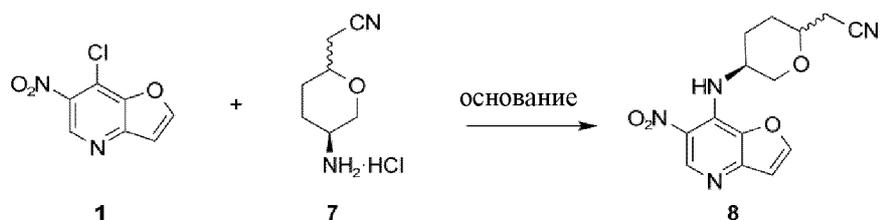
молярное отношение смеси 6Aa к основанию составляет от 1:0,05 до 1:0,2 и предпочтительно от 1:0,1 до 1:0,2;

реакцию проводят при комнатной температуре; и

после завершения реакции добавляют разбавленную хлористоводородную кислоту с доведением рН до 6-7, растворитель удаляют путем ротационного выпаривания. В реакционный раствор добавляют воду, полученную систему перемешивают, фильтруют и промывают водой. Фильтрационный осадок собирают и сушат при 50°C с получением гидрата соединения 6А.

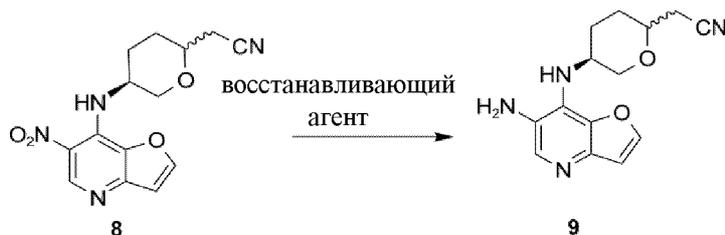
В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предложен другой способ синтеза соединения 6В, включающий этап 1А, этап 2А, этап 3А и этап 4А, где этапы 1А, 2А и 3А соответствуют способам, описанным для этапов 1, 2 и 3 для получения соединения 6В (путь 1 синтеза) выше, где:

этап 1А:



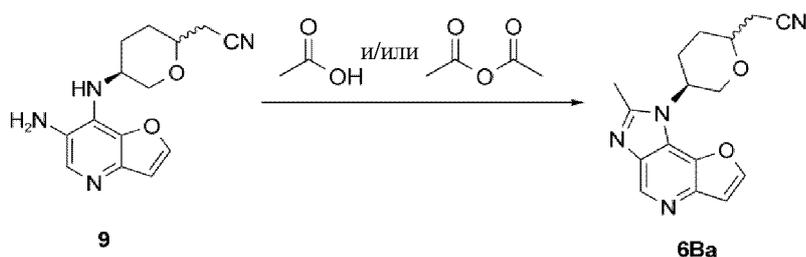
проведение реакции соединения 1 со смесью 7 цис-транс-изомеров в растворителе в присутствии основания с получением смеси 8 цис-транс-изомеров;

этап 2А:



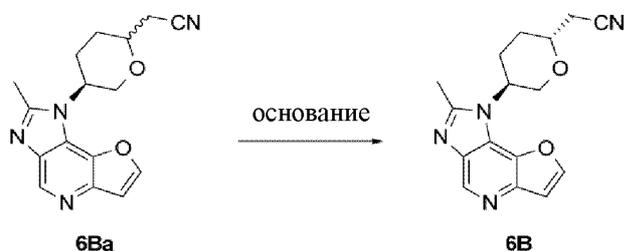
осуществление реакции восстановления смеси 8 цис-транс-изомеров с получением смеси 9 цис-транс-изомеров или гидрохлоридов смеси 9;

этап 3А:



осуществление реакции замыкания кольца смеси 9 цис-транс-изомеров или гидрохлоридов смеси 9 с уксусным ангидридом и/или уксусной кислотой с получением смеси 6Ba; и

этап 4А:



смесь 6Ba подвергают реакции изомерного превращения в основных условиях с получением соединения 6B. Основание представляет собой алкоксидное основание, предпочтительно C_{1-6} алкоксид щелочного металла и более предпочтительно трет-бутоксид калия.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в способе синтеза соединения 6B на этапах с 1А по 4А, на этапе 4А

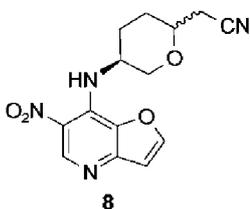
реакцию проводят в растворителе, при этом растворитель предпочтительно представляет собой тетрагидрофуран;

молярное отношение смеси 6Ba к основанию составляет от 1:0,05 до 1:0,2 и предпочтительно от 1:0,1 до 1:0,2;

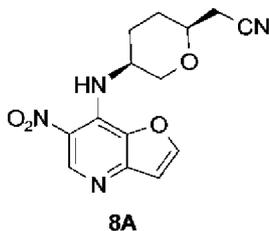
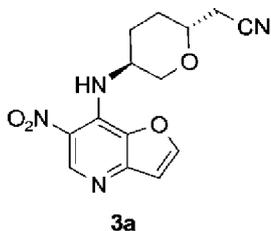
реакцию проводят при комнатной температуре; и

после завершения реакции добавляют разбавленную хлористоводородную кислоту с доведением pH до 6-7, растворитель удаляют путем ротационного выпаривания. В реакционный раствор добавляют воду, полученную систему перемешивают, фильтруют и промывают водой. Фильтрационный осадок собирают и сушат при 50°C с получением соединения 6B.

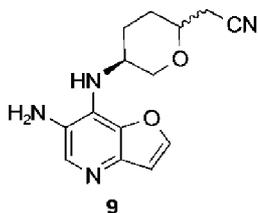
В настоящей заявке дополнительно предложена смесь формулы 8 (смесь 8 цис-транс-изомеров):



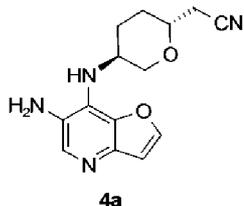
или соли смеси формулы 8, при этом смесь формулы 8 содержит соединение формулы 3a и соединение формулы 8A:



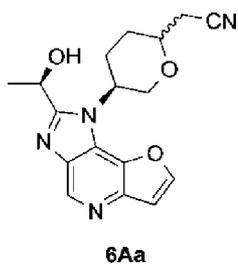
В настоящей заявке дополнительно предложена смесь формулы 9 (смесь 9 цис-транс-изомеров):



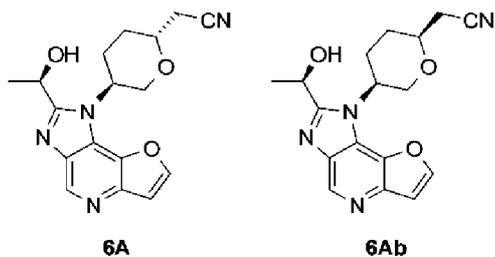
или соли смеси формулы 9, при этом смесь формулы 9 содержит соединение формулы 4a и соединение формулы 9A:



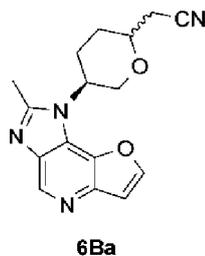
В настоящей заявке дополнительно предложена смесь формулы 6Aa (смесь 6Aa):



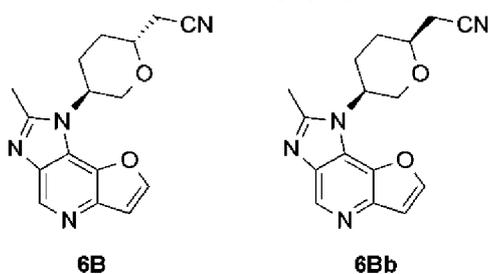
или гидраты смеси формулы 6Aa, или соли смеси формулы 6Aa, при этом смесь формулы 6Aa содержит соединение формулы 6A и соединение формулы 6Ab:



В настоящей заявке дополнительно предложена смесь формулы 6Ba (смесь 6Ba):



или соли смеси формулы 6Ba, при этом смесь формулы 6Ba содержит соединение формулы 6B и соединение формулы 6Bb:



Положительные эффекты

Способы синтеза соединений 1H-фуоро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридина по настоящему изобретению имеют преимущества высокого выхода, меньшего количества примесей и легкости контроля, экономят затраты. Эти способы являются простыми, удобными с точки зрения технологического процесса и подходят для промышленного масштаба.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлена ¹H ЯМР-спектрограмма соединения 1, полученного в примере 6 настоящего изобретения.

На Фиг. 2 представлена ЖХМС-спектрограмма соединения 1, полученного в

примере 6 настоящего изобретения.

На Фиг. 3 представлена ^1H ЯМР-спектрограмма соединения 2а, полученного в примере 8 настоящего изобретения.

На Фиг. 4 представлена спектрограмма ВЭЖХ, полученная с использованием TsCl , для соединения 2а, полученного в примере 8 настоящего изобретения.

На Фиг. 5 представлена спектрограмма ВЭЖХ, полученная с использованием $\text{N}\alpha$ -(2,4-динитро-5-фторфенил)-L-валинамида, для соединения 2а, полученного в примере 8 настоящего изобретения.

На Фиг. 6 представлена ^1H ЯМР-спектрограмма соединения 6А, полученного способом А в примере 13 настоящего изобретения.

На Фиг. 7 представлена ВЭЖХ-спектрограмма соединения 6А, полученного способом А в примере 13 настоящего изобретения.

На Фиг. 8 представлена ВЭЖХ-спектрограмма изомера соединения 6А, полученного способом А в примере 13 настоящего изобретения.

На Фиг. 9 представлена ^1H ЯМР-спектрограмма соединения 6В, полученного способом А в примере 15 настоящего изобретения.

На Фиг. 10 представлена ВЭЖХ-спектрограмма соединения 6В, полученного способом А в примере 15 настоящего изобретения.

На Фиг. 11 представлена ^1H ЯМР-спектрограмма тартрата соединения 6В, полученного в примере 16 настоящего изобретения.

На Фиг. 12 представлена ВЭЖХ-спектрограмма тартрата соединения 6В, полученного в примере 16 настоящего изобретения.

На Фиг. 13 представлена ВЭЖХ-спектрограмма соединения 1, полученного в примере 6 настоящего изобретения.

На Фиг. 14 представлена ^1H ЯМР-спектрограмма соединения 6С, полученного в примере 14 настоящего изобретения.

На Фиг. 15 представлена ТГА-спектрограмма соединения 6А, полученного в примере 13 настоящего изобретения.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ

Источники основных материалов в следующих примерах приведены в следующей таблице:

Название материала	Источник
Соединение 1-1	Rivocean Jiangsu Pharmaceutical
Соединение 2-1	Hangzhou Allsino Chemicals
Толуол	Letian Chemistry
Карбонат натрия	Hangzhou Longshan Chemical
Хлорид натрия	Jiangxi JINGHAO Salt Chemical
Безводный сульфат натрия	Huaian Nanfeng Salt Chemical
Трифенилфосфин	Shaoxing Huawei Chemical

Диметилсульфоксид	Hubei Xingfa Chemicals
трет-бутоксид натрия	Changzhou GenChem & GenPharm
Этилформиат	Linmu Huasheng Chemical
Этилацетат	Jinyimeng Group
Хлористоводородная кислота	Lanxi Xuri Chemical
Нормальный гептан	Yueyang Jiaxing Chemical
Дихлорметан	Zhejiang Juhua
Трибромид бора	Shandong Yanfeng New Material Technology
Абсолютный этиловый спирт	Jiangsu Huating Biotechnology
18% этоксид натрия/этанол	Linyi Zhenfeng Chemical
Метил-трет-бутиловый эфир	Sinopec
Бензоилхлорид	Jiangsu Wanlong Chemistry
Серная кислота	Zhejiang Jiangtong Fuye Heding Copper
25-28% водный аммиак	Hangzhou Allsino Chemicals
Уксусная кислота (ледяная уксусная кислота)	Shanghai Wujing Chemical
Уксусный ангидрид	Ningbo Wanglong Technology
98% азотная кислота	Lanxi Xuri Chemical
Метил-трет-бутиловый эфир	Нефтехимическая компания Sinopec Qilu
Бикарбонат натрия	Hangzhou Longshan Chemical
Диатомит	Yixing Junlian Diatomite
Нормальный гептан	Yueyang Taixin Chemical
Тетрагидрофуран	Jiangsu Changchun Chemical
Метоксид натрия в растворе метанола	Anhui Jinbang Chemical
Хлорид аммония	Zhejiang Dayang Biotech
Активированный уголь	Завод по производству активированного угля Liyang Jiangyang
ДИПЭА	Hangzhou Xinde Environmental Protection Technology
Ацетонитрил	Shanghai SECCO
Порошок восстановленного железа	Jiangsu Feixing Powder Metallurgy
Уксусная кислота	Yankuang Lunan Chemicals
Цитрат натрия	Weifang ENSIGN Industry

Фосфат калия	Jiangsu KOLOD Food Ingerdients
Силикагель	Rushan Shangbang New Material
Изопропиловый спирт	Zhejiang Xinhua Chemical
R-молочная кислота	Musashino Chemical
Метилциклогексан	Jiangsu Yangnong Chemical
2-(транс-4-аминоциклогексил)ацетонитрил	Bidepharm

123245*Способы тестирования и контроля соединения 1

Способ тестирования 1

Приборы:

Высокоэффективный жидкостный хроматограф Agilent1200 или аналогичный жидкостный хроматограф

Хроматографическая колонка: Poroshell 120 EC-C18 (4,6 × 50 мм × 2,7 мкм)

Способ:

Для тестирования использовали метод нормализации площадей.

Условия хроматографического анализа были следующими:

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Температура колонки: 30 °С

Детектор: УФ (210 нм)

Время после прогона: 1 минута

Подвижная фаза	А: 100% вода+0,1% ТФУ; и В: 100% ацетонитрил	
Время (мин)	% А	% В
0	95	5
5,0	5	95
6,67	5	95
6,70	95	5
8,33	95	5

Способ тестирования 2

Тестирование влажности способом Карла Фишера:

В соответствии с рабочими процедурами способа определения влажности взвешивали около 0,2-0,5 г тестируемого образца соединения 1, при этом точность результата составляла до 0,1 мг. Тестируемый образец добавляли в титрационный стакан титратора для определения. Записывали результат. Определение для тестируемого образца проводили дважды в параллели одним и тем же способом, за содержание влаги в тестируемом образце брали среднее значение по двум результатам, при этом сохраняли один десятичный знак результата.

Способ тестирования 3

Газовый хроматограф, такой как Shimadzu GC-2014C или аналогичный газовый хроматограф

Газовая колонка: колонка HP-5, 30 м × 320 мкм × 0,25 мкм.

Температура колонки: 40 °С, выдержка в течение 3 минут и нагрев до 260°С при 10 °С/мин, выдержка в течение 2 минут

Температура инжектора: 230 °С

Температура детектора: 260 °С

Поток воздуха: 400 мл/мин

Поток водорода: 40 мл/мин

Хвостовой азот для продувки: 25 мл/мин

Поток (азот) хроматографической колонки: 1 мл/мин

Способ тестирования 4

Потеря массы при сушке:

Брали тестируемый образец равномерно смешанного соединения 1 (если образец представлял собой относительно крупный кристалл, его нужно было быстро измельчить на частицы размером около 2 мм), точно отвешивали 1-2 грамма образца и помещали в высушенную плоскую бюксу для взвешивания с пробкой в тех же условиях, что и образец, бюксу для взвешивания сначала взвешивали в пустом состоянии, после добавления образца бюксу закрывали, а затем взвешивали общую массу. Бюксу для взвешивания аккуратно параллельно встряхивали, чтобы образец мог распределиться как можно равномернее, при этом толщина образца не должна превышать 5 мм. Бюксу для взвешивания с образцом помещали в сушильную печь при постоянной температуре и пониженном давлении (крышку бюксы снимали и помещали в сушилку) и сушили при 50°С в течение 4 часов при -0,09 - -0,1 МПа. Высушенный образец в печи накрывали крышкой бюксы сразу после сушки, переносили в сушилку, охлаждали до комнатной температуры и затем взвешивали.

Формула расчета потери массы при сушке

Потеря массы при сушке=(W1 - W2)/W1*100%.

W1 представлял собой массу образца до сушки, а W2 представлял собой массу образца после сушки.

Метод детектирования конечного продукта соединения 1

1. Внешний вид

Этот продукт помещали в условия естественного освещения для визуального осмотра.

2. Детектирование

Использовали метод ядерного магнитного резонанса

Детектирование проводили с помощью внешнего блока в соответствии с USP<761> с использованием CDCl₃ в качестве растворителя.

3. Чистота и родственные вещества

Прибор и оборудование

Название	Спецификации и модель
Высокоэффективная жидкостная хроматография	Система DAD или VWD, Agilent 1260 или эквивалентная
Аналитические весы	METTLER TOLEDO XPR205 или эквивалентный прибор, d=0,01 мг или более
Хроматографическая колонка	Agilent Zorbax SB C18, 4,6 мм × 250 мм, 5 мкм или аналогичные колонки
Система сверхчистой воды	Milli-Q IQ7000 или эквивалентный прибор

Реагент

Название	Категория/чистота
Ацетонитрил (АЦН)	Класс ВЭЖХ или эквивалентный
Чистая вода	Класс Milli-Q или эквивалентной
Трифторуксусная кислота (ТФУ)	Класс ВЭЖХ или эквивалентный

Информация об образце

Образец	Тестируемый образец соединения 1

Хроматографические условия

Прибор	Система для ВЭЖХ Agilent 1260		
Хроматографическая колонка	Agilent Zorbax SB C18, 4,6 мм × 250 мм, 5 мкм или аналогичные колонки		
Подвижная фаза А	0,1% водный раствор ТФУ		
Подвижная фаза В	Ацетонитрил		
Температура колонки	25 °С		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Детектор	DAD или VWD		
Длина волны	300 нм		
Вводимый объем	5 мкл		
Время получения данных	37 мин		
Градиент	Время (мин)	А (%)	В (%)
	0	90	10
	20	10	90

	30	10	90
	30,1	90	10
	37	90	10

Метод детектирования соединения 2а

Определение соединения 2а с помощью ГХ-хроматографического выявления

Прибор	Shimadzu GC-2014C
Хроматографическая колонка	Agilent DB1701, 30 м × 0,32 мм × 0,25 мкм
Температура зоны ввода	260 °С
Температура детектора	280 °С
Детектор	FID
Вводимый объем	5,0 мкл
Температурная программа	Начальная температура: 50°С в течение 1 мин Нагрев до 280°С со скоростью 10 °С/мин Выдержка при 280°С в течение 3 мин
Скорость потока газа-носителя (в колонке)	1,87 мл/мин
Коэффициент деления потока	30:1
Поток газа	Н ₂ : 40 мл/мин; воздух: 400 мл/мин
Продувка отработанным газом	30 мл/мин

Метод определения чистоты по ВЭЖХ и значения д. и. конечного продукта соединения 2а

Рабочая процедура	Смесь 100 мг соединения 2а, 1 мл ацетонитрила, 1 мл воды, 120 мг карбоната натрия и 129,5 мг п-толуолсульфонилхлорида перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 часов, затем отбирали образцы и проводили выявление с помощью ВЭЖХ. Смесь 100 мг стандартного образца диастереомера соединения 2а, 1 мл ацетонитрила, 1 мл воды, 120 мг карбоната натрия и 129,5 мг п-толуолсульфонилхлорида перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 часов, затем отбирали образцы и проводили детектирование посредством ВЭЖХ (контроль).
Прибор	Система для ВЭЖХ Agilent1260 или аналогичная конфигурация

Колонка	Agilent Eclipse EC-C18 (4,6 мм × 150 мм, 2,7 мкм)		
Температура колонки	30 °С		
Длина волны детектора	220 нм		
Скорость подвижной фазы	1,0 мл/мин		
Подвижная фаза А	0,1% водный раствор ТФУ		
Подвижная фаза В	Ацетонитрил		
Разбавитель	Ацетонитрил		
Время прогона	25,00 мин		
Процедура градиентного элюирования	Время (мин)	% А	% В
	0	95,0	5,0
	15,0	5,0	95,0
	20,0	5,0	95,0
	24,0	95,0	5,0
	25,0	95,0	5,0
Идентификатор соединения	Время удержания (мин)		
Соединение 2а	9,9		
Диастереомер соединения 2а	10,1		

Способ определения значения э. и. конечного продукта соединения 2а

Рабочая процедура	<p>Добавляли 100 мг соединения 2а, 30 мл тетрагидрофурана и 1,61 г N, N-диизопропилэтиламина, смесь равномерно перемешивали, а затем в смесь добавляли 1,87 г реагента на основе производного Z8032 и перемешивали полученную смесь при 20-30°С в течение 1-2 часов, затем проводили детектирование образцов с помощью ВЭЖХ.</p> <p>Добавляли 100 мг стандартного образца энантиомера соединения 2а, 30 мл тетрагидрофурана, 1,61 г N, N-диизопропилэтиламина, смесь равномерно перемешивали, а затем в смесь добавляли 1,87 г реагента на основе производного Z8032 и перемешивали полученную смесь при 20-30°С в течение 1-2 часов, затем проводили выявление образцов с помощью ВЭЖХ (контроль).</p>
-------------------	---

Прибор	Система для ВЭЖХ Agilent1260 или аналогичная конфигурация		
Колонка	Agilent Poroshell 120 EC-C18 (4,6 мм × 100 мм, 2,7 мкм)		
Температура колонки	35 °С		
Длина волны детектора	214 нм		
Скорость подвижной фазы	1,2 мл/мин		
Подвижная фаза А	0,1% водный раствор ТФУ		
Подвижная фаза В	Ацетонитрил		
Разбавитель	Ацетонитрил		
Время прогона	25,00 мин		
Процедура градиентного элюирования	Время (мин)	% А	% В
	0,0	85,0	15,0
	15,0	40,0	60,0
	16,0	5,0	95,0
	21,0	5,0	95,0
	21,1	85,0	15,0
	25,0	85,0	15,0
Идентификатор соединения	Время удержания (мин)		
Соединение 2а	11,7		
Энантиомер соединения 2а	12,0		

Методы детектирования соединений 3а, 4а и 6А

Метод детектирования 1

Цель тестирования	Промежуточный контроль соединения 3а и соединения 4а и анализ чистоты продукта
Модель прибора	Agilent 1200
Модель колонки	Agilent Eclipse XDB-C ₁₈ (4,6 мм × 150 мм × 5,0 мкм)
Температура колонки	35 °С
Длина волны детектора	220 нм
Скорость подвижной фазы	1,0 мл/мин

Растворитель подвижной фазы А	0,05% водный раствор ТФУ	
Растворитель подвижной фазы В	100% ацетонитрил	
Время прогона	30 мин	
Время после прогона	1 мин	
Процедура градиентного элюирования	Время (мин)	% В
	0	5
	15	25
	22	95
	25	95
	25,1	5
	30	5
Номер соединения	Время удержания (мин)	
Соединение 1	19,43	
Соединение 3а	15,56	
Соединение 4а	9,52	

Метод детектирования 2

Цель детектирования	Промежуточный контроль соединения 6А и анализ чистоты продукта
Модель прибора	Agilent 1200
Модель колонки	Poroshell 120 PheHex (4,6 мм × 250 мм × 4,0 мкм)
Температура колонки	40 °С
Длина волны детектора	220 нм
Скорость подвижной фазы	1,0 мл/мин
Растворитель подвижной фазы А	20 ммоль водного раствора ацетата аммония
Растворитель подвижной фазы В	100% метанол
Время прогона	45 мин
Время после прогона	1 мин

Процедура градиентного элюирования	Время (мин)	% В
	0	30
	14	53,5
	30	75
	35	90
	40	90
	40,1	30
	45	30
Идентификатор соединения	Время удержания (мин)	
Соединение 4а	10,47	
Соединение 6А	14,6	

Метод детектирования 3

Цель детектирования	Анализ чистоты изомера соединения 6А	
Модель прибора	Agilent 1200	
Модель колонки	CHIRALPAK AD-H (4,6 мм × 150 мм × 5,0 мкм)	
Температура колонки	40 °С	
Длина волны детектора	244 нм	
Скорость подвижной фазы	1,0 мл/мин	
Растворитель подвижной фазы А	Нормальный гексан	
Растворитель подвижной фазы В	Этанол	
Время прогона	45 мин	
Время после прогона	1 мин	
Процедура градиентного элюирования	Время (мин)	% В
	0	30
	45	30
Идентификатор соединения	Время удержания (мин)	

Соединение 6А	10,99
Изомер соединения 6А	21,33

Метод детектирования 4

Цель анализа	Определение остаточного растворителя в готовом запеченном материале
Модель прибора	Газовый хроматограф Agilent 7890А
Информация о хроматографической колонке	Agilent DB-624 (30 м × 0,53 мм в. д. × 3,0 мкм)
Температура зоны ввода	200 °С
Температура детектора	250 °С
Детектор	Пламенно-ионизационный детектор, FID
Программируемая температура термостата колонки	Исходная температура составляла 45 °С, и эту температуру поддерживали в течение 5 минут, затем систему нагревали до 120°С со скоростью 10°С в минуту и поддерживали температуру в течение 5 минут, а затем систему нагревали до 220°С со скоростью 35°С в минуту и поддерживали температуру в течение 3 минут.
Скорость потока в колонке	2 мл/мин
Скорость потока газа	Воздух: 400 мл/мин Водород: 40 мл/мин Скорость потока вспомогательного газа: 25,0 мл/мин
Холостой растворитель	ДМФ (N, N-диметилформаид)
Разбавитель	ДМФ (N, N-диметилформаид)
Вводимый объем:	2 мкл
Коэффициент деления потока:	20:1
Газ-носитель:	Гелий или азот
Время получения данных:	30 мин

Аналитические весы	Точно до 0,01 мг
Категория мерной колбы	Категория А

Метод детектирования соединения 6В и тартрата соединения 6В

Хроматография: Высокоэффективная жидкостная хроматография, Agilent 1260.

Модель колонки: Waters XBridge C18, 250 мм × 4,6 мм × 5 мкм.

Подвижная фаза А: 20 мМ водный раствор гидрофосфата дикалия

Подвижная фаза В: метанол

Градиент:

Время (мин)	Подвижная фаза А (%),	Подвижная фаза В (%),
0	80	20
20	50	50
30	30	70
40	30	70
40,01	80	20
50	80	20

Температура колонки: 40 °С

Комнатная температура для образца: комнатная температура

Скорость потока: 1 мл/мин

Вводимый объем: 5 мкл

Время прогона: 50 мин

Концентрация тестируемого образца: около 1 мг/мл

Длина волны выявления: УФ 230 нм.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано далее в настоящем документе со ссылкой на следующие примеры, при этом примеры не являются ограничением объема настоящего изобретения.

Пример 1: Получение соединения 1-2

В реакционный сосуд 1 добавляли гидрохлорид 2-хлорметил-3,4-диметоксипиридиния (250 кг, 1,0 экв.) в защитной атмосфере азота и добавляли толуол (1050 кг) и питьевую воду (150 кг). Реакционный раствор перемешивали и охлаждали до 20-25 °С. Партиями добавляли карбонат натрия (68,8 кг, 0,58 экв.), температуру в сосуде контролировали так, чтобы она была меньше или равна 30 °С, затем реакционный раствор перемешивали в течение 0,5 часа. Системе давали отстояться в течение 20 минут и расслоиться. Верхнюю органическую фазу сохраняли, а нижнюю водную фазу переносили в реакционный сосуд 2 и экстрагировали толуолом (435 кг), органическую фазу объединяли в реакционном сосуде 1. Водную фазу снова экстрагировали толуолом (225 кг), нижнюю водную фазу сливали, а органическую фазу объединяли в реакционном сосуде 1. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (204 кг) и сушили с помощью безводного сульфата натрия (150 кг). Полученный фильтрат после фильтрации переносили в реакционный сосуд 3, а полученное твердое вещество промывали толуолом (50 кг). В реакционный сосуд 3 добавляли трифенилфосфин (350 кг,

1,2 экв.), систему перемешивали, нагревали до внутренней температуры 108-115 °С, реакционный раствор нагревали с обратным холодильником с помощью прибора Дина - Старка в течение 18 часов. После завершения реакции материалы в реакционном сосуде 3 охлаждали до 20-30 °С. Материалы центрифугировали, а полученные твердые вещества промывали толуолом (100 кг). Влажный продукт сушили с помощью двухконусного устройства, температура горячей воды в рубашке составляла 50-60 °С, степень вакуума была ниже -0,090 МПа, пока содержание воды не становилось меньшим или равным 0,2%. Продукт собирали, упаковывали в двухслойные ПЭ пакеты и помещали в картонный барабан (полученное количество: 489,8 кг, выход: 97,4% и чистота по ВЭЖХ: 99,8%).

Пример 2: Получение соединения 1-3

Соединение 1-2 (489,8 кг, 1,0 экв.) и диметилсульфоксид (1614,2 кг, 3 об.) добавляли в реакционный сосуд 1, перемешивали, а затем охлаждали до 20-25 °С. Партиями добавляли трет-бутоксид натрия (114,9 кг, 1,1 экв.), после добавления полученную систему нагревали до 25-32 °С. Реакционный раствор перемешивали в течение 1,5 часа, поддерживая температуру на уровне 25-32 °С. Этилформиат (397,8 кг, 5,0 экв.) каплями добавляли в реакционный сосуд 1, реакционный сосуд 1 нагревали до 40-50 °С, реакционный раствор перемешивали в течение 8 часов, поддерживая температуру на уровне 40-50 °С. После завершения реакции реакционный сосуд 1 охлаждали до температуры, меньшей или равной 25 °С. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (1320,7 кг, 3 об.) и питьевой водой (1467,4 кг, 3 об.), полученный органический слой отделяли, полученную водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и промывали водой (978,3 кг). В органическую фазу добавляли воду (1467,4 кг) и каплями добавляли хлористоводородную кислоту (108,7 кг) с доведением pH до 5-6. Органическую фазу отделяли и промывали водой (250,0 кг), водные фазы объединяли и дважды экстрагировали этилацетатом (1320,2 кг). В водную фазу частями добавляли этилацетат (1320,7 кг, 3 об.) и карбонат натрия (54,0 кг) с доведением pH до значения, превышающего или равного 8. Органическую фазу отделяли и экстрагировали полученную водную фазу этилацетатом (880,4 кг, 2 об.). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (341,3 кг), сушили с помощью безводного сульфата натрия (217,4 кг), фильтровали в вакууме и промывали этилацетатом (81,5 кг). Фильтрат собирали и удаляли растворитель. Остаток растирали с н-гептаном (337,0 кг) и центрифугировали. Полученное твердое вещество промывали н-гептаном (76,0 кг) и сушили с получением соединения 1-3 (полученное количество: 202,0 кг, выход: 88,8% и чистота по ВЭЖХ: 97,3%).

Пример 3: Получение соединения 1-4

Соединение 1-3 (200,0 кг, 1,0 экв.) и дихлорметан (1431,0 кг, 6 об.) добавляли в реакционный сосуд 1 в защитной атмосфере азота, поддерживая температуру материалов в реакционном сосуде на уровне 15-20 °С. Добавляли трибромид бора (600,0 кг, 2,5 экв.), поддерживая температуру материалов в реакционном сосуде на уровне 20-30 °С. После

добавления реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа, поддерживая температуру на уровне 20-30 °С. При 15-30°C и в защитной атмосфере азота смешанный раствор в реакционном сосуде 1 медленно каплями добавляли в реакционный сосуд 2, содержащий этиловый спирт (1422,0 кг, 10 об.). Реакционную систему перемешивали в течение 2 часов, поддерживая температуру на уровне 30-35 °С. Растворитель удаляли при пониженном давлении до 1600 л. В полученный раствор дважды добавляли этиловый спирт (570,0 кг, 4 об.) и концентрировали до объема 1600 л для каждого добавления. Температуру регулировали на уровне 15-30°C и добавляли 18% этоксид натрия в этаноловом растворе (1367,0 кг) с доведением pH до 5-6. Твердое вещество отделяли и промывали безводным этанолом (143,0 кг, 1 об.). К маточной жидкости добавляли 18% этоксид натрия в этаноле (1378,4 кг) с доведением pH до 8-9. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли метил-трет-бутиловый эфир (540,0 кг, 4 об.). Твердое вещество отделяли, промывали метил-трет-бутиловым эфиром (135,0 кг, 1 об.) и сушили с получением соединения 1-4 (полученное количество: 170 кг, выход: 78,3% и чистота по ВЭЖХ: 97,9%).

Пример 4: Получение соединения 1-5

Бензоилхлорид (214,6 кг, 2,0 экв.) медленно каплями добавляли в раствор дихлорметана (3271,0 кг, 25,5 об.), содержащий соединение 1-4 (170,0 кг, 1,0 экв.), при 0-10 °С. Реакционный раствор перемешивали при 0-10°C в течение 1 часа. При 15-25°C реакционный раствор медленно каплями добавляли в реакционный сосуд, содержащий серную кислоту (1518,0 кг, 4,85 об.), и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. Реакционный раствор гасили водой (850,0 кг, 5 об.) при 0-10 °С. Твердое вещество отделяли и промывали водой (85,0 кг, 0,5 об.), а исходный раствор охлаждали до 0-10°C и каплями добавляли водный аммиак (1841,3 кг) с доведением pH до 7-8. Смесь перемешивали при 53-57°C в течение 0,5 часа, а затем охлаждали до 20-25 °С. Твердое вещество разделяли и промывали водой (170,0 кг, 1 об.). Полученные таким образом твердые вещества сушили с получением соединения 1-5 (полученное количество: 92,7 кг, выход: 91,7% и чистота по ВЭЖХ: 98,3%).

Пример 5: Получение соединения 1-6

Азотную кислоту (52,5 кг) каплями добавляли в реакционный сосуд 1, содержащий уксусную кислоту (141,0 кг) и уксусный ангидрид (89,25 кг), при 15-30°C и перемешивали при 20-30°C в течение 0,5 часа. Смешанный раствор медленно каплями добавляли в раствор уксусной кислоты (450,0 кг, 10 масс.), содержащий соединение 1-5 (45,0 кг, 1,0 экв.), при температуре 113-116°C в защитной атмосфере азота в течение более 2 часов, поддерживая температуру на уровне 112-117 °С. Смешанный раствор перемешивали в течение 1 часа, поддерживая температуру на уровне 112-117 °С. После охлаждения температуры до 20-30°C добавляли метил-трет-бутиловый эфир (337,5 кг, 10 об.) и перемешивали смесь в течение 0,5 часа. Твердое вещество отделяли и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (100,8 кг, 3 об.). Полученные таким образом твердые вещества сушили с получением соединения 1-6 (полученное количество: 44,4 кг, выход: 74,0% и

чистота по ВЭЖХ: 94,7%).

Пример 6: Получение соединения 1

Оксихлорид фосфора (72,8 кг, 1,2 экв.) каплями добавляли в раствор N, N-диметилформамида (214,2 кг, 3,0 масс.), содержащий соединение 1-6 (71,8 кг), при 15-25°C в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 38-43°C в течение 1 часа, а затем охлаждали до 15-20 °С. Реакционный раствор каплями добавляли в воду (714,0 кг, 10 масс.) для гашения и перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа, поддерживая температуру на уровне 20-30 °С. Твердое вещество отделяли, промывали водой (214,2 кг, 3 масс.), а затем перемешивали в дихлорметане (1224,0 кг, 13 об.) в течение 15 минут. Добавляли 5% водный раствор бикарбоната натрия (357,0 кг) и целит (35,7 кг) и перемешивали смесь в течение 0,5 часа. Твердое вещество отделяли и промывали дихлорметаном (195,3 кг, 2 об.). Фильтрат собирали. Слой дихлорметана разделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (474,3 кг, 5 об.). Слой дихлорметана объединяли, промывали солевым раствором (485,5 кг), сушили с помощью безводного сульфата натрия (107,0 кг, 1,5 масс.) в течение 1 часа, фильтровали и промывали дихлорметаном (188,7 кг, 2 об.). Фильтрат собирали и добавляли активированный уголь (7,0 кг, 0,1 масс.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 20-30 °С, фильтровали и промывали дихлорметаном (93,8 кг, 1 об.). Растворители удаляли и добавляли н-гептан (242,8 кг, 5 об.) для растирания. Отделенное твердое вещество промывали н-гептаном (47,9 кг, 1 об.) и сушили с получением соединения 1 (полученное количество: 62,2 кг, выход: 78,5% и чистота по ВЭЖХ: 99,96%). ¹H ЯМР-спектрограмма показана на Фиг. 1, ЖХМС-спектрограмма показана на Фиг. 2, а ВЭЖХ-спектрограмма показана на Фиг. 13.

Пример 7: Получение соединения 2-2

Раствор метоксида натрия в метаноле (19,18 кг, 0,25 экв.) и тетрагидрофурана (91,1 кг, 1,0 об.) добавляли в раствор тетрагидрофурана (911,4 кг, 10 об.), содержащий соединение 2-1 (102,4 кг, 1,0 экв.), при 0-5 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 4-8 часов. Реакцию отслеживали с помощью ГХ и ВЭЖХ до тех пор, пока исходное вещество не составляло 1,0% или менее. Температуру снижали до 15-20 °С, а в реакционную смесь добавляли водный раствор (13,3 кг, 0,13 об.) хлорида аммония (5,69 кг, 0,25 экв.) для доведения pH до 7-8, поддерживая температуру на уровне 15-25 °С. В смешанный раствор добавляли метил-трет-бутиловый эфир (166,7 кг, 2,2 об.) и 20% раствор хлорида натрия (61,4 кг хлорида натрия, 0,6 масс., и 245,8 кг питьевой воды, 2,4 масс.), соответственно. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (75,8 кг, 1 об.) и объединяли органические фазы. Органические фазы промывали 30% водным раствором хлорида натрия (43,0 кг, 0,42 масс. твердого хлорида натрия, 100,4 кг, 0,98 масс. питьевой воды), а затем разделяли. Водную фазу экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (75,8 кг, 1 об.). Органические фазы объединяли и добавляли безводный сульфат натрия (51,2 кг, 0,5 масс.) и активированный уголь (10,24 кг, 0,1 масс.). Смесь фильтровали и промывали метил-трет-бутиловым

эфиром (41,0 кг, 0,4 масс.). Фильтрат собирали, концентрировали и добавляли метил-трет-бутиловый эфир (227,3 кг, 3,0 об.). Смесь растирали при 50-55°C в течение 2 часов и медленно охлаждали до 0-10 °С. Полученное таким образом твердое вещество фильтровали, собирали и сушили с получением соединения 2-2 (полученное количество: 43,2 кг и выход: 42,2%).

Стандарты качества соединения 2-2: внешний вид: грязно-белое твердое вещество; чистота (ГХ): 96,0%; максимальное количество неизвестной единственной примеси: 1,6%; и влажность: 0,0%.

Пример 8: Получение гидрохлорида соединения 2а

В реакционный сосуд R01 добавляли соединение 2-2 (43,21 кг, 1,0 экв.) и дихлорметан (192 кг, 6 об.), и охлаждали полученную систему до 0-5 °С; затем каплями добавляли 35% раствор хлорида водорода в этаноле (хлорид водорода: 19,3 кг, абсолютный этиловый спирт: 35,9 кг). После капельного добавления систему нагревали до 20-25 °С, а температуру поддерживали в течение 4-8 часов. После детектирования с помощью ТСХ и ГХ систему охлаждали до 0-5°C после того, как содержание исходного соединения 2-2 становилось меньшим или равным 1,0%. Систему центрифугировали с получением влажного продукта гидрохлорида соединения 2а, а затем влажный продукт промывали дихлорметаном (32,0 кг, 1 об.) и центрифугировали досуха; двухконусная рубашка имела температуру 55-65 °С, и полученный материал сушили в вакууме с уровнем вакуума, меньшим или равным -0,095 МПа, в течение 12 часов с получением гидрохлорида соединения 2а (полученное количество: 28,96 кг и выход: 91,2%). ¹H ЯМР-спектрограмма показана на Фиг. 3, ВЭЖХ-спектрограмма, полученная с использованием TsCl, показана на Фиг. 4, а ВЭЖХ-спектрограмма, полученная с использованием Na-(2,4-динитро-5-фторфенил)-L-валинамида, показана на Фиг. 5.

Стандарты качества гидрохлорида соединения 2а: внешний вид: белое твердое вещество; чистота (по ВЭЖХ с использованием TsCl): 99,8%; значение д. и. (по ВЭЖХ с использованием TsCl): 99,8%; значение э. и. (по ВЭЖХ с использованием Na-(2,4-динитро-5-фторфенил)-L-валинамида): 99,9%; максимальное количество единственной примеси: 0,2%; и влажность: 0,1%.

Пример 9: Получение соединения 3а

Способ А

Безводный этанол (110,6 кг, 5 об.), ацетонитрил (109,2 кг, 5 об.), соединение 1 (27,97 кг, 1,0 экв.) и гидрохлорид соединения 2а (25,07 кг, 1,0 экв.) накачивали в 1000 л реакционный сосуд (R01), а затем в смесь накачивали N, N-диизопропилэтиламин (40,0 кг, 2,2 экв.) в защитной атмосфере азота. Реакцию реакционного раствора осуществляли при 50-60°C в течение 16 часов и тестировали образцы с помощью ВЭЖХ до тех пор, пока содержание соединения 1 не составляло не более 1,0%. Реакционный раствор охлаждали до 20-30°C и каплями добавляли воду (560 кг, 20 об.) при 20-30 °С. После капельного добавления реакционный раствор непрерывно перемешивали в течение 1,0 часа, поддерживая температуру на уровне 20-30 °С. Материалы центрифугировали после

перемешивания в течение 2 часов при 0-5 °С, и фильтрационный осадок один раз промывали смешанным растворителем из ацетонитрила и воды (предварительно охлажденным до 0-10 °С, 25 кг ацетонитрила+56 кг воды). Фильтрационный осадок сушили в вакуумной печи при 45-55°С с получением соединения 3а (полученное количество: 37,51 кг, влажность: 0,03% и выход: 88,1%).

Способ В

В колбу добавляли этанол (1,9 л), соединение 1 (200 г, 1,0 экв.), гидрохлорид соединения 2а (179,7 г, 1,01 экв.) и бикарбонат натрия (188 г, 2,23 экв.) в атмосфере азота. Проводили реакцию реакционного раствора при 70-80°С в течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждали до 20-30°С и медленно добавляли воду (2,9 л). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и охлаждали до 5-15 °С. Смесь перемешивали в течение 4 часов, поддерживая температуру на уровне 5-15 °С, и фильтровали. Фильтрационный осадок элюировали водой и этанолом (600 мл, вода/этанол=1:2) и сушили с получением соединения 3а в виде желтого твердого вещества (полученное количество: 286,9 г и выход: 94%).

Способ С

Соединение 3а получали тем же способом получения, что и в способе В, за исключением того, что добавляемое основание отличалось от основания в способе В, при этом добавляемое основание представляло собой карбонат натрия (2,2 экв.), а соединение 3а, детектируемое с помощью ВЭЖХ, составляло 72%.

Способ D

Соединение 3а получали тем же способом получения, что и в способе В, за исключением того, что добавляемое основание отличалось от основания по способу В, при этом добавляемое основание представляло собой бикарбонат калия (2,2 экв.), а соединение 3а, детектируемое с помощью ВЭЖХ, составляло 83%.

Способ E

Безводный этанол (1 мл), ацетонитрил (1 мл), соединение 1 (200 мг, 1,0 экв.), гидрохлорид соединения 2а (179 мг, 1,0 экв.), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (339 мг, 2,2 экв.) добавляли в 40 мл колбу и проводили реакцию в течение 16 часов при 55 °С. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 3а (полученное количество: 198 мг и выход: 65,1%).

Пример 10: Получение соединения 3b

В атмосфере азота в колбу добавляли этанол (27 мл), соединение 1 (2,84 г, 1,0 экв.), соединение 2b (2-(транс-4-аминоциклогексил)ацетонитрил, 2 г, 1,01 экв.) и бикарбонат натрия (1,44 г, 1,2 экв.) и проводили реакцию при 75°С в течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждали до 20-30 °С, медленно добавляли воду (30 мл), и перемешивали полученную систему в течение 2 часов и фильтровали. Фильтрационный осадок элюировали водой и этанолом (6 мл, вода/этанол=1:2) и сушили с получением соединения 3b в виде желтого твердого вещества (полученное количество: 3,694 г и выход: 86%).

Пример 11: Получение соединения 4а/гидрохлорида соединения 4а**Способ А**

В защитной атмосфере азота ацетонитрил (264 кг, 9 об.), уксусную кислоту (90 кг, 12 экв.) и соединение 3а (37,43 кг, 1,0 экв.) добавляли в 1000 л эмалированный реактор. Порошок железа (41,17 кг, 6,0 экв.) добавляли партиями при 60-70°C и перемешивали в течение 1 часа, поддерживая температуру на уровне 60-70 °С. Снова добавляли порошок железа (14 кг, 2,02 экв.) и уксусную кислоту (10 кг, 1,34 экв.) до завершения реакции. Реакционный раствор охлаждали до 30-40 °С, фильтровали и элюировали горячим ацетонитрилом (50-60 °С, 176 кг, 6 об.). В фильтрат добавляли 30% водный раствор цитрата натрия (цитрат натрия, 164,56 кг, 5,15 экв., вода, 380 кг) при 10-25°C до рН 6, а затем добавляли 30% водный раствор фосфата калия (фосфат калия, 224,46 кг, 8,5 экв. и вода, 522 кг) до рН 8. После вакуумной дистилляции добавляли этилацетат (167,8 кг, 5 об.) и воду (112 кг, 3 об.). Органическую фазу отделяли и экстрагировали водную фазу этилацетатом (101 кг, 3 об.). Органические фазы объединяли, последовательно промывали 20% водным раствором цитрата натрия (вода, 60 кг и цитрат натрия, 15 кг, 0,47 экв.) и 15% водным раствором хлорида натрия (вода, 61,3 кг и хлорид натрия, 10,8 кг). Добавляли безводный сульфат натрия (41,5 кг) и силикагель (5,23 кг) и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (67 кг). После дистилляции при пониженном давлении в систему добавляли 30 кг изопропанола и выпаривали досуха при пониженном давлении, затем добавляли еще 30 кг изопропанола и выпаривали досуха при пониженном давлении. Добавляли 101,15 кг изопропанола и перемешивали полученную таким образом систему при 80°C для растворения и получения прозрачного раствора. После растворения до прозрачности реакционный раствор медленно охлаждали до 0-10°C и перемешивали в течение 2 часов. Полученное таким образом твердое вещество отделяли, а фильтрационный осадок промывали 18,72 кг изопропанола и сушили с получением соединения 4а (21,15 кг, выход: 55%). Содержание изопропанола составляло: 12,65%.

Способ В

В реакционную колбу добавляли соединение 3а (210 г, 1,0 экв.), воду (840 мл) и метанол (210 мл) и повышали температуру до 65-75°C при перемешивании. Затем партиями добавляли гипоборную кислоту (218 г, 3,5 экв., 7 раз) при 65-75°C и проводили реакцию в течение ночи. Отбирали образцы для детекции (добавляли дополнительное количество гипоборной кислоты до завершения реакции). После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до 35-45 °С, часть растворителя концентрировали при пониженном давлении, температуру понижали до 0-10 °С. Полученную таким образом систему перемешивали в течение 1-2 часов и фильтровали. Фильтрационный осадок элюировали при помощи 1000 мл дихлорметана, фильтрат собирали и партиями добавляли бикарбонат натрия (105 г) при 20-30°C и перемешивали систему, поддерживая температуру на уровне 20-30 °С, в течение 1 часа, и давали системе отстояться в течение 0,5 часа. Полученную органическую фазу отделяли, а полученную водную фазу

экстрагировали дихлорметаном (660 мл × 3). Полученные таким образом органические фазы объединяли, сушили с помощью безводного сульфата натрия (210 г). Каплями добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этаноле (230 мл, 30%) при 15-25°C и перемешивали полученную систему в течение 8 часов, поддерживая температуру на уровне 15-25 °С. Каплями добавляли этилацетат (1050 мл) при 15-25°C и перемешивали полученную систему в течение 1 часа, поддерживая температуру на уровне 15-25 °С, затем фильтровали. Фильтрационный осадок элюировали этилацетатом (420 мл) и сушили в печи для вакуумной сушки при 30-40°C с получением гидрохлорида соединения 4а, т. е. гидрохлорида 2-((2R,5S)-5-(6-аминофуоро[3,2-b]пиридин-7-иламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрила (полученное количество: 232,8 г, и выход: 85,3%).

Способ С

При комнатной температуре соединение 3а (1,00 г, 3,31 ммоль), 4,4'-бипиридин (2,58 мг, 0,0165 ммоль) и растворитель ДМФ (20 мл) добавляли в 50 мл многогорлую колбу. Смесь три раза продували азотом при перемешивании и добавляли В₂(ОН)₄ (0,89 г, 9,92 ммоль). Проводили реакцию смеси при 15-25°C в течение 5 часов. Детектирование реакционного раствора проводили с помощью ВЭЖХ. После того как соединение 3а было полностью израсходовано, реакцию останавливали и добавляли 200 мл воды. Полученную систему пять раз экстрагировали этилацетатом (50 мл каждый раз), промывали 100 мл солевого раствора, сушили с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно разделяли с помощью колоночной хроматографии с дихлорметаном и метанолом (30:1 (об./об.)) с получением соединения 4а с выходом 44,4%.

Способ D

Этилацетат (2 мл), соединение 3а (198 мг, 1,0 экв.) и двуххлористое олово (373 мг, 3,0 экв.) добавляли в реакционную колбу и проводили в реакцию при 85°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли бикарбонат натрия на ледяной бане, полученную систему перемешивали и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали 2 мл этилацетата. Фильтрат собирали и три раза промывали водным раствором насыщенного бикарбоната натрия. Органические фазы объединяли, а затем три раза промывали солевым раствором. Полученные таким образом органические фазы объединяли, сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 4а (полученное количество: 123 мг и выход: 69%).

Пример 12: Получение соединения 4b

Соединение 3b (3,69 г, 1,0 экв.), воду (14,8 мл) и метанол (3,7 мл) добавляли в реакционную колбу и повышали температуру до 65-75°C при перемешивании. Партиями добавляли гипоборную кислоту (4,51 г, 4,1 экв., 4 раза) и проводили реакцию смеси при 65-75°C в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до 20-30 °С. Партиями добавляли бикарбонат натрия (1,85 г) и перемешивали смесь в течение 0,5 часа при 20-30 °С. Органическую фазу отделяли, а водную фазу

экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3), а затем полученные таким образом органические фазы объединяли, промывали водой (10 мл × 3) и соевым раствором (10 мл × 3), сушили с помощью безводного сульфата натрия (3,7 г), фильтровали и концентрировали с получением соединения 4b (полученное количество 3,02 г и выход: 90,9%).

Пример 13: Получение соединения 6A

Способ А

R-молочную кислоту (30,5 кг, 5,0 экв., содержание изомеров: 0,25%), соединение 4a (21,14 кг, 1,0 экв.) и метилциклогексан (37,0 кг) добавляли в 300 л реакционный сосуд R01, полученную систему перемешивали и нагревали с обратным холодильником при 87,2-101°C в течение 5 часов с помощью прибора Дина - Старка, а затем отбирали образцы для технологического контроля. После завершения реакции паровое нагревание останавливали и в реакционный сосуд R01 медленно каплями добавляли метанол (43,8 кг, 3 об.) и охлаждали систему до 20-30 °С. Реакционному раствору давали отстояться для расслаивания. Нижний слой отделяли и добавляли метанол (29,6 кг, 2 об.). Каплями добавляли раствор гидроксида натрия (25,3 кг воды и 10,9 кг гидроксида натрия) при -10-0 °С, и проводили реакцию материалов, поддерживая температуру на уровне -10-0 °С, до соответствия критериям детектирования методом ВЭЖХ. Каплями добавляли хлористоводородную кислоту (4,81 кг концентрированной хлористоводородной кислоты+45,03 кг воды) с доведением рН до 7. После удаления растворителя в вакууме добавляли воду (277,5 кг, 15 об.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем центрифугировали. Фильтрационный осадок промывали водой (55,5 кг, 3 об.). Полученный влажный продукт помещали в 185 кг воды. Смесь перемешивали в течение 2 часов при около 30 °С, центрифугировали, промывали 30 кг воды и сушили с получением неочищенного продукта соединения 6A. Чистота соединения 6A по ВЭЖХ: 97,24%; содержание изомера соединения 6A по ВЭЖХ: 1,95%; воды: 5,2%.

Очищение соединения 6A:

Смесь 20,49 кг неочищенного продукта соединения 6A, 116 кг изопропанола и 50 кг воды перемешивали и нагревали с обратным холодильником для растворения до прозрачности. Систему охлаждали до -5-5 °С, перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру на уровне -5-5 °С, и центрифугировали. Фильтрационный осадок один раз промывали смешанным растворителем (изопропанол (12 кг) и вода (5 кг), предварительно охлажденные до 0-10 °С) с получением первичного перекристаллизованного соединения 6A. Чистота соединения 6A по ВЭЖХ: 99,03%; и содержание изомера соединения 6A по ВЭЖХ: 1,03%. Снова проводили перекристаллизацию (107,16 кг изопропанола и 45,36 кг воды) с получением вторичного перекристаллизованного соединения 6A. Чистота соединения 6A по ВЭЖХ: 99,66%; содержание изомера соединения 6A по ВЭЖХ: 0,43%. Добавляли 87,7 кг метанола и 1,2 кг активированного угля к 17,1 кг влажного продукта соединения 6A, и нагревали полученную систему с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 часа.

Смесь фильтровали под давлением (через фильтр для окончательной очистки) и промывали с использованием 13,5 кг метанола. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли 13,5 кг изопропанола, а затем снова удаляли растворитель при пониженном давлении. Перекристаллизацию проводили тем же способом перекристаллизации, что и выше. Соединение 6А получали после сушки (соединение 6А было охарактеризовано как моногидрат соединения 6А, и термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) показана на Фиг. 15. На ТГА-термограмме показано, что при нагревании от 25°C до 133°C потеря массы составляла 5,353%, что соответствует потере массы одной молекулы воды), полученное количество: 14,76 кг, вода: 5,2%, остаток изопропанола: 0,0405%. Чистота соединения 6А по ВЭЖХ: 99,94%; содержание изомера соединения 6А по ВЭЖХ: 0,21%; выход: 66,2%. ¹H ЯМР-спектрограмма показана на Фиг. 6, ВЭЖХ-спектрограмма соединения 6А показана на Фиг. 7, а ВЭЖХ-спектрограмма изомера соединения 6А показана на Фиг. 8.

Способ В

За исключением следующих отличий от способа А соединение 6А получали тем же способом, что и способ А, при этом количество соединения 4а составляло 1 г; реакционный растворитель представлял собой 1,4-диоксан (6 мл); и при этом добавляли R-молочную кислоту (20 экв.) и метансульфоновую кислоту (2 г). ВЭЖХ: 91,1%; ВЭЖХ после гидролиза с гидроксидом натрия: 98,2%.

Способ С

За исключением следующих отличий от способа А соединение 6А получали тем же способом, что и способ А, при этом количество соединения 4а составляло 1 г; реакционный растворитель представлял собой 1,4-диоксан (10 мл); добавляли R-молочную кислоту (30,2 экв.); и реакционный раствор нагревали в течение 16 часов при 95-105 °С. ВЭЖХ: 70%, ВЭЖХ после гидролиза с гидроксидом натрия: 99,6%; хиральная чистота: 99,0%.

Способ D

За исключением следующих отличий от способа А соединение 6А получали тем же способом, что и способ А, при этом количество соединения 4а составляло 10 г; реакционный растворитель представлял собой толуол (75 мл); а реакционный раствор нагревали в течение 10 часов при 108-113 °С. ВЭЖХ: 97%; хиральная чистота: 96%.

Пример 14: Получение соединения 6С

В реакционную колбу добавляли R-молочную кислоту (1,66 г, 5,0 экв.), соединение 4b (1 г, 1,0 экв.) и метилциклогексан (5,25 г) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником при перемешивании при 110°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20-30°C и добавляли метанол. Полученной смеси давали отстояться для расслаивания. Полученную верхнюю органическую фазу сливали, а полученный нижний слой собирали. Каплями добавляли раствор гидроксида натрия (1,2 г воды и 0,52 г гидроксида натрия) с ледяной баней и перемешивали смесь в течение 0,5 часа. Каплями добавляли хлористоводородную кислоту (0,23 г концентрированной хлористоводородной

кислоты+2,15 г воды) с доведением рН до 7. Раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду, полученную систему перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением соединения 6С (полученное количество: 0,984 г и выход: 82%). ¹Н ЯМР-спектрограмма соединения 6С показана на Фиг. 14.

Пример 15: Получение соединения 6В

Способ А

В реакционном сосуде смешивали гидрохлорид соединения 4а (200 г) и уксусный ангидрид (600 мл), перемешивали и нагревали при 90°С в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до 0-10 °С, добавляли метил-трет-бутиловый эфир (2 л). Смесь перемешивали при 0-10°С в течение 1 часа и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали метил-трет-бутиловым эфиром (400 мл), а затем помещали в воду (600 мл) и перемешивали. Добавляли дихлорметан. Партиями добавляли гидроксид натрия (10% водный раствор) при 15-25°С с доведением рН до 7-9. После того, как системе давали отстояться в течение 0,5 часа, полученную органическую фазу разделяли, а полученную водную фазу три раза экстрагировали дихлорметаном (600 мл). Органические фазы объединяли, сушили с помощью безводного сульфата натрия (200 г) и фильтровали. Фильтрат концентрировали до 400 мл при 30-40°С и добавляли этанол (400 мл). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении до 400 мл и снова добавляли этанол (400 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении до 600 мл, нагревали до 45-55 °С, перемешивали до растворения соединения до прозрачности. Смесь охлаждали до 0-10°С и медленно каплями добавляли воду (2 л) в течение около 1 часа. Смесь перемешивали при 0-10°С в течение 1 часа и фильтровали. Фильтрационный осадок элюировали водным раствором этанола (400 мл, этанол:вода=1:5) и сушили в вакуумной печи при 35-45°С с получением соединения 6В, т. е. 2-((2R,5S)-5-(2-метил-1H-фуоро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрила (полученное количество: 134,6 г и выход: 89%). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,96 (с, 1H), 7,90 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,17 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 4,61-4,48 (м, 1H), 4,33 (т, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,11-3,99 (м, 2H), 2,78 (дд, *J*=12,6, 4,2 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,70 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,30-2,06 (м, 2H), 1,93-1,78 (м, 1H). ¹Н ЯМР-спектрограмма показана на Фиг. 9, а ВЭЖХ-спектрограмма показана на Фиг. 10.

Способ В

За исключением следующих отличий от способа А соединение 6В получали тем же способом, что и способ А, при этом количество гидрохлорида соединения 4а составляло 0,5 г; реагент/растворитель представлял собой уксусную кислоту (2,5 мл); температуру поддерживали на уровне 100-110 °С; время реакции составляло 23 часа. ВЭЖХ: 26%.

Способ С

За исключением следующих отличий от способа А соединение 6В получали тем же способом, что и способ А, при этом количество гидрохлорида соединения 4а составляло 0,5 г; реагент/растворитель представлял собой уксусную кислоту (2,5 мл); добавляли

ацетат натрия (0,24 г, 2 экв.); время реакции составляло 23 часа. ВЭЖХ: 93%.

Способ D

За исключением следующих отличий от способа A соединение 6B получали тем же способом, что и способ A, при этом в систему добавляли уксусную кислоту (0,2 экв.); время реакции составляло 18 часов. ВЭЖХ: 99%.

Способ E

За исключением следующих отличий от способа A соединение 6B получали тем же способом, что и способ A, при этом в систему добавляли ацетат натрия (0,5 экв.); время реакции составляло 18 часов. ВЭЖХ: 99%.

Пример 16: Получение L-тартрата соединения 6B

Соединение 6B (100 г) и ацетон (500 мл) объединяли в реакционном сосуде и нагревали при 40-50°C при перемешивании в течение 1 часа до получения прозрачного раствора. Добавляли раствор ацетона (1 л), содержащий L-винную кислоту (30 г), и перемешивали полученную систему в течение 4 часов при 40-50 °C. Раствор охлаждали до 15-25°C и перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждали до 0-10°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтровали. Фильтрационный осадок элюировали ацетоном (500 мл) и сушили в вакуумной печи при 45-55°C в течение 24 часов с получением L-тартрата соединения 6B (полученное количество: 122,3 г и выход: 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,65-4,57 (м, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,06-2,76 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,57-2,47 (м, 1H), 2,21-2,14 (м, 1H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,81-1,66 (м, 1H). ¹H ЯМР-спектрограмма показана на Фиг. 11, а ВЭЖХ-спектрограмма показана на Фиг. 12.

Пример 17: Получение смеси 8 цис-транс-изомеров

Смесь 7 цис-транс-изомеров (25,1 г, цис:транс=1:1,7, 1,01 экв.), соединение 1 (28 г, 1,0 экв.), безводный этанол (210 г, 9,5 об.) и бикарбонат натрия (54,9 г, 4,5 экв.) объединяли в реакционной колбе и нагревали при 70-80°C в течение 6-10 часов. После снижения температуры до комнатной температуры (20-30 °C) каплями добавляли 20 об. воды. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5-1,0 часа, перемешивали еще в течение 0,5-1,0 часа при 0-10 °C. Смесь фильтровали и фильтрационный осадок промывали 4 объемами воды (20-25 °C). Фильтрационный осадок растирали с 5 об. воды при 20-25°C в течение 0,5-1,0 часа. Смесь фильтровали и промывали 4 объемами воды (20-25 °C). Влажный продукт сушили при 50°C с получением смеси 8 цис-транс-изомеров (41,9 г, выход: 98%, чистота: 97,9% и вода: 0,26%, где соединение 8A:соединение 3a=1:1,7).

Пример 18: Получение смеси 9 цис-транс-изомеров

Смесь 8 цис-транс-изомеров (19 г, 1,0 экв.), воду (76 г, 4 об.) и метанол (15,0 г, 1 об.) смешивали и нагревали до 60-70 °C. Партиями добавляли гипоборную кислоту (20 г, 1,0 экв. + 1,0 экв. + 1,0 экв. + 0,5 экв.) и нагревали реакционную смесь при 70-80°C в течение 1-3 часов. Реакцию останавливали, когда содержание смеси 8 было меньшим или равным 1%. Реакционный раствор охлаждали до 45°C и концентрировали при

пониженном давлении до 4-5 об. (этот процесс предназначен в основном для удаления части метанола). Реакционный раствор охлаждали до 0-10 °С, перемешивали в течение 1,0 часа и фильтровали при пониженном давлении. Фильтрационный осадок элюировали 6 объемами ДХМ, а затем в фильтрат добавляли бикарбонат натрия (35,43 г, 0,5 масс.) при перемешивании. После перемешивания в течение 0,5-1,0 часа водный слой четыре раза экстрагировали 3 объемами ДХМ соответственно. Полученные органические фазы объединяли, сушили с помощью 1 масс. безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до 2 об. ДХМ и медленно каплями добавляли 10 об. ТБМЭ при 30°С или менее. Полученную смесь механически перемешивали в течение 1-2 часов, охлаждали до 1-10°С и выдерживали в течение 1-2 часов. Смесь фильтровали при пониженном давлении и сушили при 50°С с получением смеси 9 цис-транс-изомеров (12,77 г, выход: 74,64%, чистота: 98,9%, вода: 0,79% и соединение 9А:соединение 4а=1:1,4).

Пример 19: Получение смеси 6Аа

Р-молочную кислоту (13,2 г, 5 экв.), смесь 9 цис-транс-изомеров (8 г, 1 экв.) и метилциклогексан (20 г) объединяли и нагревали с обратным холодильником с помощью прибора Дина - Старка до достижения отношения ИРС:изомерный промежуточный амид менее 3%. Каплями добавляли 24 мл метанола и охлаждали реакционный раствор до комнатной температуры. Слой метанола отделяли и добавляли 15 мл метанола. Реакционный раствор охлаждали до температуры ниже 0 °С, каплями добавляли водный раствор гидроксида натрия (4,72 г гидроксида натрия и 11 г воды) и перемешивали полученную смесь до завершения реакции. Каплями добавляли разведенную хлористоводородную кислоту для доведения рН до 7-8. Растворители удаляли и добавляли 120 мл воды. Смесь фильтровали. Полученный влажный продукт помещали в 120 мл воды, перемешивали в течение 2 часов, фильтровали и сушили при 50°С с получением 5 г твердого вещества. Фильтраты объединяли, экстрагировали дихлорметаном (100 мл*3) и концентрировали с получением 3,5 г твердого вещества. Твердые вещества объединяли с получением смеси 6Аа (8,5 г, выход: 88,6%, соединение 6Аб:соединение 6А=1:2).

Пример 20: Получение соединения 6А

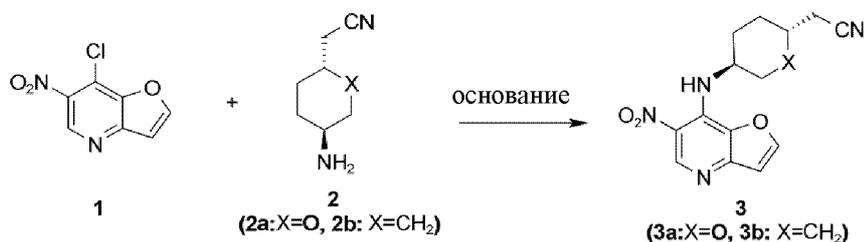
Смесь 6Аа (6,5 г) и раствор трет-бутоксиды калия (0,39 г, 10,5 мл тетрагидрофурана) объединяли, перемешивали до тех пор, пока количество изомера 6Аб не составляло менее 2,85%. Добавляли разведенную хлористоводородную кислоту для доведения рН до 6-7. Растворители удаляли путем ротационного выпаривания и добавляли 98 мл воды. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, фильтровали и промывали водой (20 мл*2). Фильтрационный осадок собирали и сушили при 50°С с получением соединения 6А (5,35 г). 5 г соединения 6А, 28,3 г изопропанола и 12 г воды нагревали с обратным холодильником до прозрачного раствора. Реакционный раствор охлаждали при температуре менее 5°С в течение 3 часов, фильтровали, промывали смешанным растворителем с получением 4,35 г влажного продукта. Во влажный продукт

добавляли 28,3 г изопропанола и 12 г воды и нагревали с обратным холодильником до прозрачного раствора. Реакционный раствор охлаждали при температуре менее 5°C в течение 3 часов и фильтровали с получением соединения 6А (3,5 г, чистота: 99,62%, изомер: 0,49% и выход: 54%). ¹H ЯМР-спектрограмма полученного соединения 6А соответствовала Фиг. 6.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

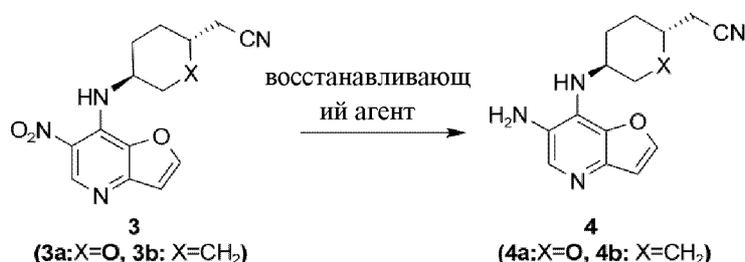
1. Способ синтеза соединений 1Н-фууро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридина, включающий следующие этапы:

этап 1:



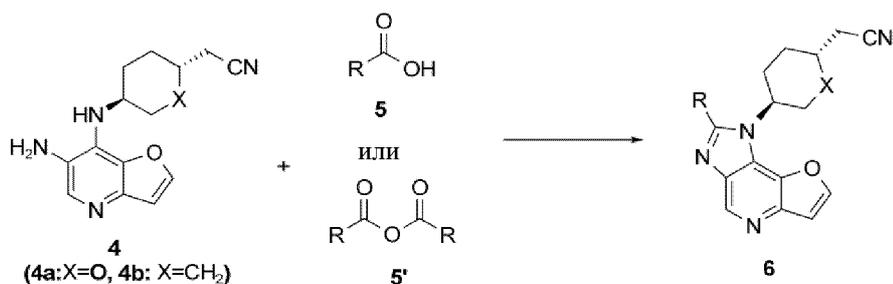
проведение реакции соединения 1 с соединением 2 или гидрохлоридом соединения 2 в растворителе в присутствии основания с получением соединения 3;

этап 2:



проведение реакции восстановления соединения 3 с получением соединения 4 или гидрохлорида соединения 4; и

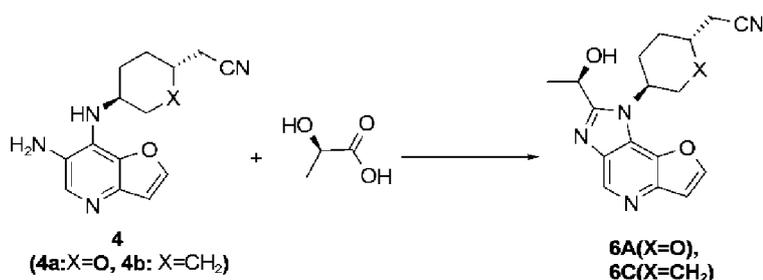
этап 3:



осуществление реакции замыкания кольца соединения 4 или гидрохлорида соединения 4 с соединением 5 или соединением 5' с получением соединения 6 или гидрата соединения 6, где R представляет собой метил или этил, причем метил или этил необязательно замещен гидроксилом, и предпочтительно R представляет собой метил или 1-гидроксиэтил; и

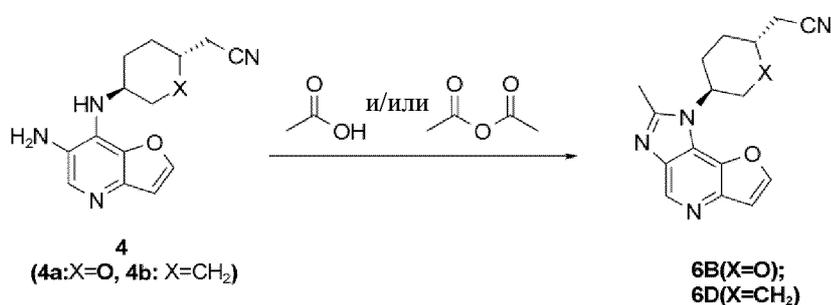
X=CH₂ или O.

2. Способ по п. 1, где соединение 5 представляет собой R-молочную кислоту, и этап 3 представляет собой:



осуществление реакции замыкания кольца соединения 4 или гидрохлорида соединения 4 с R-молочной кислотой с получением соединения 6A или соединения 6C, или гидрата соединения 6A или соединения 6C.

3. Способ по п. 1, где соединение 5' представляет собой уксусную кислоту или уксусный ангидрид, и этап 3 представляет собой:



осуществление реакции замыкания кольца соединения 4 или гидрохлорида соединения 4 с уксусной кислотой и/или уксусным ангидридом с получением соединения 6B или соединения 6D.

4. Способ по п. 1, где на этапе 1 основание представляет собой неорганическое основание.

5. Способ по п. 4, где на этапе 1 неорганическое основание представляет собой карбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат натрия.

6. Способ по п. 1, где на этапе 1 основание представляет собой органическое основание, отличное от N, N-диизопропилэтиламина.

7. Способ по п. 6, где на этапе 1 органическое основание представляет собой 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ).

8. Способ по п. 1, где на этапе 1 основание представляет собой N, N-диизопропилэтиламин, растворитель представляет собой смешанный растворитель из этанола и ацетонитрила и предпочтительно объемное отношение ацетонитрила к этанолу составляет от 1:0,8 до 1:1,2.

9. Способ по п. 1, где на этапе 1 растворитель представляет собой этанол и/или ацетонитрил, предпочтительно растворитель представляет собой этанол или смешанный растворитель из ацетонитрила и этанола, при этом объемное отношение ацетонитрила к этанолу составляет от 1:0,8 до 1:1,2;

молярное отношение соединения 1 к соединению 2 составляет от 1:0,8 до 1:1,2;

если соединение 2 находится в форме гидрохлорида, молярное отношение соединения 1 к указанному основанию составляет от 1:2 до 1:2,5 и предпочтительно от

1:2,1 до 1:2,3;

если соединение 2 находится в бесолевой форме, молярное отношение соединения 1 к указанному основанию составляет от 1:1 до 1:1,5 и предпочтительно от 1:1,1 до 1:1,3; масс-объемное отношение соединения 1 к растворителю составляет от 1:9 до 1:10; реакцию на этапе 1 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа; реакцию проводят при температуре 50-80 °С; и после завершения реакции реакционный раствор охлаждают, перемешивают и фильтруют, а фильтрационный осадок промывают и сушат с получением соединения 3.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где восстанавливающий агент на этапе 2 представляет собой нитро-восстанавливающий агент, отличный от H_2/Pd ;

реакцию на этапе 2 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа; и реакцию проводят при температуре 15-90 °С.

11. Способ по п. 10, где на этапе 2 восстанавливающий агент представляет собой Fe , $B_2(OH)_4$ или $SnCl_2$.

12. Способ по п. 11, где на этапе 2, если восстанавливающий агент представляет собой Fe ,

растворитель, используемый в реакции восстановления, представляет собой ацетонитрил; молярное отношение соединения 3 к Fe составляет от 1:6 до 1:9, а молярное отношение соединения 3 к уксусной кислоте составляет от 1:12 до 1:14; и при этом масс-объемное отношение соединения 3 к растворителю составляет от 1:4 до 1:10 и предпочтительно от 1:5 до 1:9; и

после завершения реакции реакционный раствор фильтруют, рН доводят до около 6 раствором цитрата натрия и затем доводят до 8-9 разбавленным раствором K_3PO_4 ; после концентрирования в реакционный раствор добавляют целит, воду и этилацетат, раствор фильтруют и расслаивают; полученную водную фазу экстрагируют этилацетатом, а полученные органические фазы объединяют, промывают водным раствором цитрата натрия и солевым раствором соответственно; добавляют силикагель и безводный сульфат натрия, раствор фильтруют, промывают этилацетатом и концентрируют; добавляют метил-трет-бутиловый эфир и фильтруют и сушат осадок с получением соединения 4.

13. Способ по п. 11, где на этапе 2, если восстанавливающий агент представляет собой $B_2(OH)_4$,

растворитель, используемый в реакции восстановления, представляет собой смешанный растворитель из воды и метанола, при этом объемное отношение воды к метанолу составляет от 1:1 до 9:1, предпочтительно от 3:1 до 5:1, более предпочтительно 4:1; молярное отношение соединения 3 к $B_2(OH)_4$ составляет от 1:3 до 1:5 и предпочтительно 1:3,5; масс-объемное отношение соединения 3 к растворителю составляет от 1:4 до 1:10 и предпочтительно от 1:5 до 1:9; и при этом $B_2(OH)_4$ добавляют партиями;

необязательно добавляют 4,4'-бипиридин; и

после завершения реакции реакционный раствор фильтруют и промывают фильтрационный осадок дихлорметаном; фильтрат собирают и добавляют бикарбонат натрия; полученную систему равномерно перемешивают и дают отстояться; органическую фазу отделяют, а водную фазу экстрагируют дихлорметаном; затем органические фазы объединяют, сушат с помощью безводного сульфата натрия и каплями добавляют раствор хлористоводородной кислоты в этаноле; полученную систему равномерно перемешивают и каплями добавляют этилацетат; полученную систему равномерно перемешивают и фильтруют, затем фильтрационный осадок промывают этилацетатом и сушат с получением гидрохлорида соединения 4.

14. Способ по п. 11, где на этапе 2, если восстанавливающий агент представляет собой двуххлористое олово SnCl_2 ,

растворитель, используемый в реакции восстановления, представляет собой этилацетат; молярное отношение соединения 3 к двуххлористому олову составляет от 1:2 до 1:9 и предпочтительно от 1:3 до 1:6; и масс-объемное отношение соединения 3 к растворителю составляет от 1:4 до 1:20 и предпочтительно от 1:5 до 1:15; и

после завершения реакции добавляют бикарбонат натрия, и полученную систему перемешивают, фильтруют и промывают этилацетатом; затем фильтрат собирают и промывают водным раствором насыщенного бикарбоната натрия; полученные органические фазы объединяют и затем промывают солевым раствором, сушат с помощью безводного сульфата натрия и фильтруют; фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением соединения 4.

15. Способ по п. 2 или п. 3, где на этапе 3

реакцию замыкания кольца проводят в растворителе, при этом растворитель представляет собой толуол, диоксан, уксусную кислоту, метилциклогексан или уксусный ангидрид;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4 с R-молочной кислотой, молярное отношение соединения 4 к R-молочной кислоте составляет от 1:4 до 1:30, предпочтительно от 1:4 до 1:20 и более предпочтительно от 1:4 до 1:10; и при этом масс-объемное отношение соединения 4 к растворителю составляет от 1:1,5 до 1:40, предпочтительно от 1:1,5 до 1:30 и более предпочтительно от 1:1,5 до 1:15;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4 с уксусным ангидридом или уксусной кислотой, уксусный ангидрид или уксусная кислота действуют как реакционный реагент и растворитель одновременно, и при этом масс-объемное отношение соединения 4 к уксусному ангидриду или уксусной кислоте составляет от 1:1 до 1:10 и предпочтительно от 1:2 до 1:5;

кислотный катализатор необязательно добавляют в реакцию замыкания кольца соединения 4 с соединением 5 или соединением 5', при этом кислотный катализатор предпочтительно представляет собой метансульфоновую кислоту;

реакцию проводят при температуре 80-120 °C; и

после завершения реакции реакционный раствор охлаждают и экстрагируют, рН

доводят до 7-10, и сушат полученное твердое вещество с получением соединения 6 или гидрата соединения 6.

16. Способ по п. 2, где в способе синтеза соединения 6А на этапе 3 соединение 4 представляет собой соединение 4а,

реакцию замыкания кольца проводят в растворителе, при этом растворитель представляет собой толуол, диоксан или метилциклогексан, предпочтительно толуол или метилциклогексан и более предпочтительно метилциклогексан;

молярное отношение соединения 4а к R-молочной кислоте составляет от 1:4 до 1:30, предпочтительно от 1:4 до 1:20, более предпочтительно от 1:4 до 1:10 и наиболее предпочтительно от 1:5 до 1:7;

масс-объемное отношение (г/мл) соединения 4а к растворителю составляет от 1:1,5 до 1:40, предпочтительно от 1:1,5 до 1:30, более предпочтительно от 1:1,5 до 1:15 и наиболее предпочтительно от 1:1,5 до 1:5; и

после завершения реакции добавляют метанол, слой метанола отделяют; добавляют раствор гидроксида натрия при перемешивании, после этого каплями добавляют хлористоводородную кислоту для доведения рН до около 7; растворитель удаляют при пониженном давлении и добавляют воду при перемешивании; твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат с получением соединения 6А.

17. Способ по п. 2, где в способе синтеза соединения 6С на этапе 3 соединение 4 представляет собой соединение 4b,

реакцию замыкания кольца проводят в растворителе, при этом растворитель представляет собой толуол, диоксан или метилциклогексан, предпочтительно толуол или метилциклогексан и более предпочтительно метилциклогексан;

молярное отношение соединения 4b к R-молочной кислоте составляет от 1:4 до 1:30, предпочтительно от 1:4 до 1:20, более предпочтительно от 1:4 до 1:10 и наиболее предпочтительно от 1:5 до 1:7;

масс-объемное отношение (г/мл) соединения 4b и растворителя составляет от 1:1,5 до 1:40, предпочтительно от 1:1,5 до 1:30, более предпочтительно от 1:1,5 до 1:15 и наиболее предпочтительно от 1:1,5 до 1:5; и

после завершения реакции добавляют метанол и отделяют слой метанола; добавляют раствор гидроксида натрия при перемешивании, после этого каплями добавляют хлористоводородную кислоту для доведения рН до около 7; растворитель удаляют при пониженном давлении и добавляют воду при перемешивании; твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат с получением соединения 6С.

18. Способ по п. 3, где в способе синтеза соединения 6В на этапе 3 соединение 4 представляет собой соединение 4а,

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4а с уксусным ангидридом, необязательно добавляют уксусную кислоту или ацетат натрия, при этом молярное отношение соединения 4а к уксусной кислоте составляет от 1:0,1 до 1:0,5 и предпочтительно от 1:0,2 до 1:0,3, и молярное отношение соединения 4а к ацетату натрия

составляет от 1:0,2 до 1:1; и

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4a с уксусной кислотой, необязательно добавляют ацетат натрия, при этом молярное отношение соединения 4a к ацетату натрия составляет от 1:1 до 1:3.

19. Способ по п. 3, где в способе синтеза соединения 6B на этапе 3 соединение 4 представляет собой соединение 4a,

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4a с уксусным ангидридом, масс-объемное отношение соединения 4a к уксусному ангидриду составляет от 1:2 до 1:5;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4a с уксусной кислотой, масс-объемное отношение соединения 4a к уксусной кислоте составляет от 1:3 до 1:8.

реакцию проводят при температуре 80-120°C и предпочтительно 90-110 °C; и

после завершения реакции добавляют метил-трет-бутиловый эфир, полученную систему равномерно перемешивают и фильтруют; фильтрационный осадок растворяют в смешанном растворителе из воды и дихлорметана и каплями добавляют водный раствор NaOH с доведением pH до 7-10; затем реакционный раствор расслаивают, а полученный водный слой экстрагируют дихлорметаном; полученные органические фазы объединяют, сушат с помощью безводного Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют; добавляют этанол и воду при перемешивании и фильтруют, затем фильтрационный осадок сушат с получением соединения 6B.

20. Способ по п. 3, где в способе синтеза соединения 6D на этапе 3 соединение 4 представляет собой соединение 4b,

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4b с уксусным ангидридом, необязательно добавляют уксусную кислоту или ацетат натрия, при этом молярное отношение соединения 4b к уксусной кислоте составляет от 1:0,1 до 1:0,5 и предпочтительно от 1:0,2 до 1:0,3, и при этом молярное отношение соединения 4b к ацетату натрия составляет от 1:0,2 до 1:1 и предпочтительно от 1:0,4 до 1:0,8; и

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4b с уксусной кислотой, необязательно добавляют ацетат натрия, при этом молярное отношение соединения 4b к ацетату натрия составляет от 1:1 до 1:3 и предпочтительно от 1:1,5 до 1:2,5.

21. Способ по п. 3, где в способе синтеза соединения 6D на этапе 3 соединение 4 представляет собой соединение 4b,

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4b с уксусным ангидридом, масс-объемное отношение соединения 4b к уксусному ангидриду составляет от 1:2 до 1:5;

если проводят реакцию замыкания кольца соединения 4b с уксусной кислотой, масс-объемное отношение соединения 4b к уксусной кислоте составляет от 1:3 до 1:8;

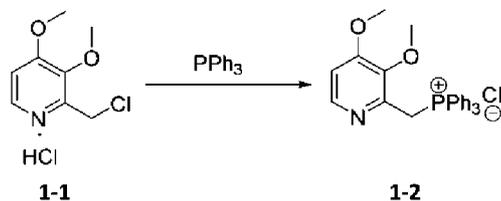
реакцию проводят при температуре 80 °C-120°C и предпочтительно 90 °C-110 °C; и

после завершения реакции добавляют метил-трет-бутиловый эфир, полученную систему равномерно перемешивают и фильтруют; фильтрационный осадок растворяют в смешанном растворителе из воды и дихлорметана и каплями добавляют водный раствор NaOH с доведением pH до 7-10; затем реакционный раствор расслаивают, и полученный

водный слой экстрагируют дихлорметаном; полученные органические фазы объединяют, сушат с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют; добавляют этанол и воду при перемешивании и фильтруют, затем фильтрационный осадок сушат с получением соединения 6D.

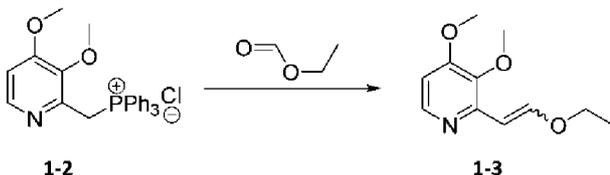
22. Способ по п. 1, где соединение 1 синтезируют посредством следующих этапов:

этап 1-1:



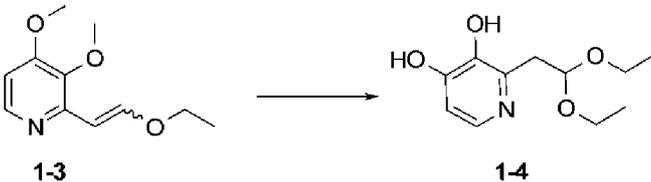
проведение реакции соединения 1-1 с трифенилфосфином с получением соединения 1-2;

этап 1-2:



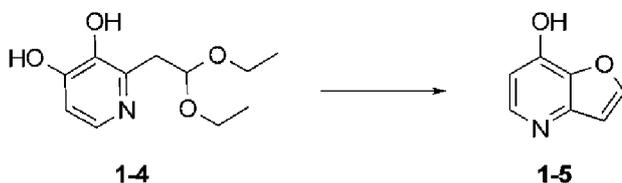
проведение реакции соединения 1-2 с этилформиатом с получением соединения 1-3;

этап 1-3:



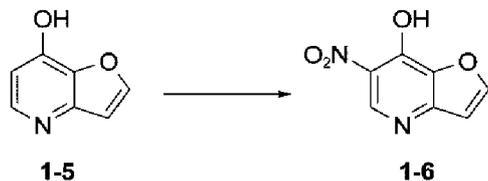
осуществление реакции деметилирования и ацеталирования соединения 1-3 с получением соединения 1-4;

этап 1-4:



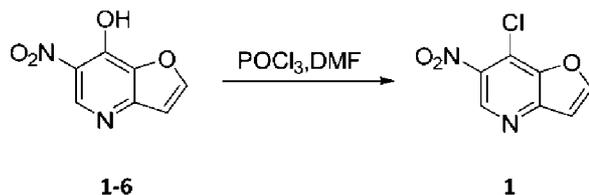
осуществление реакции замыкания кольца соединения 1-4 в кислотных условиях с получением соединения 1-5;

этап 1-5:



осуществление реакции нитрирования соединения 1-5 с получением соединения 1-6; и

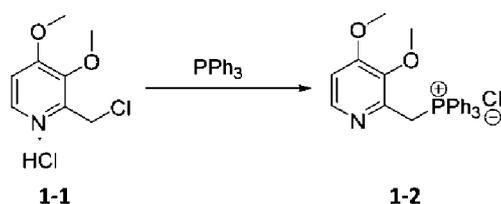
этап 1-6:



осуществление реакции замещения хлором соединения 1-6 с получением соединения 1.

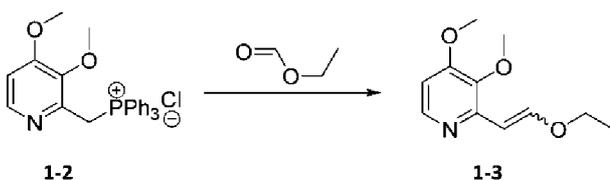
23. Способ по п. 22, где в способе синтеза соединения 1

на этапе 1-1:



в смесь соединения 1-1, толуола и воды добавляют карбонат натрия; полученную систему перемешивают при комнатной температуре и расслаивают; полученную водную фазу экстрагируют толуолом, а полученные органические фазы промывают солевым раствором, сушат с помощью безводного сульфата натрия и фильтруют; в фильтрат добавляют трифенилфосфин и нагревают полученную систему при 110-120°C с помощью прибора Дина - Старка; затем реакционный раствор охлаждают до 20-30°C после завершения реакции и фильтруют; полученный влажный продукт сушат при пониженном давлении с получением соединения 1-2;

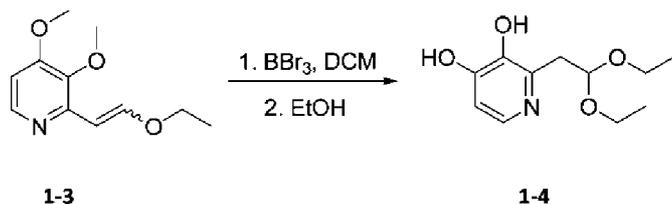
на этапе 1-2:



в смесь соединения 1-2 и диметилсульфида добавляют трет-бутоксид щелочного металла и равномерно перемешивают полученную систему при комнатной температуре; каплями добавляют этилформиат и перемешивают реакционный раствор при 40-50 °С; затем реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры после завершения реакции; реакционный раствор добавляют в органический растворитель и воду для экстракции, и полученные органические фазы промывают водой, доводят рН до 5-6 хлористоводородной кислотой и расслаивают; полученную водную фазу экстрагируют органическим растворителем и доводят рН до значения большего или равного 8 с помощью основания; затем система расслаивается, и полученную водную фазу экстрагируют органическим растворителем; полученные органические фазы объединяют,

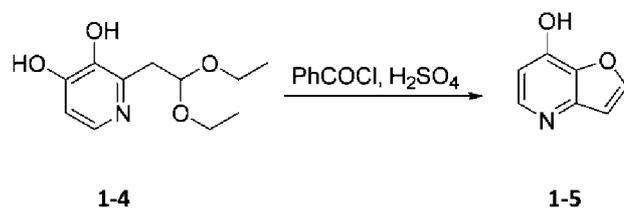
промывают водой, сушат с помощью безводного сульфата натрия, фильтруют и концентрируют с получением соединения 1-3;

на этапе 1-3:



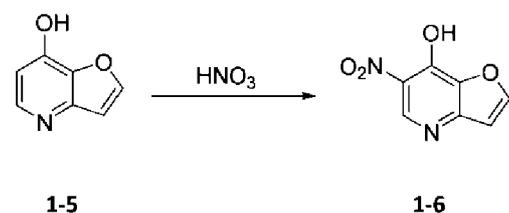
в смесь соединения 1-3 и дихлорметана каплями добавляют трибромид бора и перемешивают реакционный раствор при 20-30°C после капельного добавления; реакционный раствор каплями добавляют в этанол, равномерно перемешивают и концентрируют при пониженном давлении; после добавления этанола раствор концентрируют при пониженном давлении, доводят рН до 5-6 путем капельного добавления раствора этиоксида натрия в этаноле, фильтруют и промывают фильтрационный осадок этанолом; раствор этиоксида натрия в этаноле каплями добавляют в фильтрат с доведением рН до 8-9 и удаляют растворитель при пониженном давлении; добавляют метил-трет-бутиловый эфир, полученную систему равномерно перемешивают, фильтруют и затем фильтрационный осадок промывают метил-трет-бутиловым эфиром и сушат с получением соединения 1-4;

на этапе 1-4:



в раствор соединения 1-4 в дихлорметане каплями добавляют бензоилхлорид и равномерно перемешивают полученную систему после капельного добавления; реакционный раствор каплями добавляют в концентрированную серную кислоту и равномерно перемешивают полученную систему, затем реакционный раствор каплями добавляют в воду; полученную систему фильтруют и доводят рН фильтрата до 7-8; реакционный раствор равномерно перемешивают после капельного добавления, фильтруют и затем фильтрационный осадок промывают водой и сушат с получением соединения 1-5;

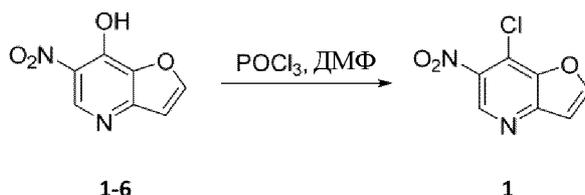
на этапе 1-5:



в смешанный раствор уксусной кислоты и уксусного ангидрида каплями

добавляют азотную кислоту, полученную смесь равномерно перемешивают после капельного добавления; смешанный раствор уксусной кислоты, уксусного ангидрида и азотной кислоты каплями добавляют в раствор соединения 1-5 в уксусной кислоте; полученную систему равномерно перемешивают после капельного добавления, затем в реакционный раствор добавляют метил-трет-бутиловый эфир после завершения реакции; полученную систему равномерно перемешивают и фильтруют и затем фильтрационный осадок промывают метил-трет-бутиловым эфиром и сушат с получением соединения 1-6; и

на этапе 1-6:



в смесь соединения 1-6, N, N-диметилформамида и толуола каплями добавляют оксихлорид фосфора; полученную систему перемешивают при 35-75°C и охлаждают реакционный раствор до комнатной температуры после завершения реакции; толуол удаляют и добавляют водный раствор дихлорметана и карбоната калия или водный раствор бикарбоната натрия; системе дают расслоиться; полученные органические фазы промывают солевым раствором, сушат с помощью безводного сульфата натрия, фильтруют и концентрируют с получением соединения 1.

24. Способ по п. 22, где на этапе 1-1

в смеси соединения 1-1, толуола и воды масс-объемное отношение соединения 1-1 к толуолу и воде составляет от 1:5 до 1:6, и объемное отношение толуола к воде составляет от 8:1 до 9:1;

молярное отношение соединения 1-1 к карбонату натрия составляет от 1:1,1 до 1:1,2;

молярное отношение соединения 1-1 к трифенилфосфину составляет от 1:1,1 до 1:1,2; и

реакцию на этапе 1-1 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа.

25. Способ по п. 22, где на этапе 1-2

трет-бутоксид щелочного металла представляет собой трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия;

основание, используемое для доведения pH, представляет собой водный аммиак или карбонат натрия;

органический растворитель, используемый для экстракции, представляет собой метил-трет-бутиловый эфир или этилацетат;

масс-объемное отношение соединения 1-2 диметилсульфоксиду составляет от 1:3 до 1:5;

молярное отношение соединения 1-2 к трет-бутоксиду щелочного металла составляет от 1:1,05 до 1:1,15 и предпочтительно 1:1,1;

молярное отношение соединения 1-2 к этилформиату составляет от 1:4 до 1:5; и реакцию на этапе 1-2 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа.

26. Способ по п. 22, где на этапе 1-3

масс-объемное отношение соединения 1-3 к дихлорметану составляет от 1:6 до 1:10;

молярное отношение соединения 1-3 к трибромиду бора составляет от 1:2,0 до 1:3,5 и предпочтительно от 1:2,5 до 1:3,2; и

реакцию на этапе 1-3 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа.

27. Способ по п. 22, где на этапе 1-4

масс-объемное отношение соединения 1-4 к концентрированной серной кислоте составляет от 1:2 до 1:5;

масс-объемное отношение соединения 1-4 к дихлорметану составляет от 1:25 до 1:26; и

молярное отношение соединения 1-4 к бензоилхлориду составляет от 1:1,5 до 1:2,5 и предпочтительно 1:2.

28. Способ по п. 22, где на этапе 1-5

массовое отношение соединения 1-5 к уксусной кислоте в растворе соединения 1-5 в уксусной кислоте составляет от 1:9 до 1:11 и предпочтительно 1:10;

массовое отношение соединения 1-5 к уксусной кислоте в смешанном растворе уксусной кислоты, уксусного ангидрида и азотной кислоты составляет от 1:3 до 1:5;

молярное отношение соединения 1-5 к уксусному ангидриду составляет от 1:2 до 1:5 и предпочтительно от 1:2,6 до 1:4,2;

молярное отношение соединения 1-5 к азотной кислоте составляет от 1:2 до 1:5 и предпочтительно от 1:2,5 до 1:4,0; и

реакцию на этапе 1-5 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа.

29. Способ по п. 22, где на этапе 1-6

молярное отношение соединения 1-6 к N, N-диметилформамиду составляет от 1:1 до 1:1,2;

масс-объемное отношение соединения 1-6 к толуолу составляет от 1:9 до 1:11 и предпочтительно 1:10;

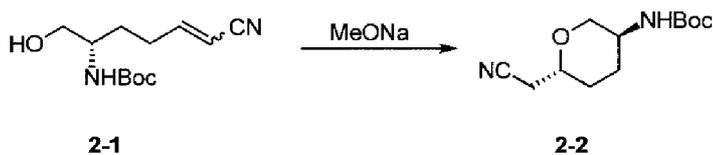
молярное отношение соединения 1-6 к оксихлориду фосфора составляет от 1:1,8 до 1:2,2 и предпочтительно 1:2; и

реакцию на этапе 1-6 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа.

30. Способ по п. 1, где если соединение 2 представляет собой соединение 2a,

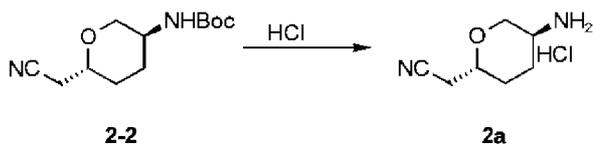
гидрохлорид соединения 2a синтезируют посредством следующих этапов:

этап 2-1:



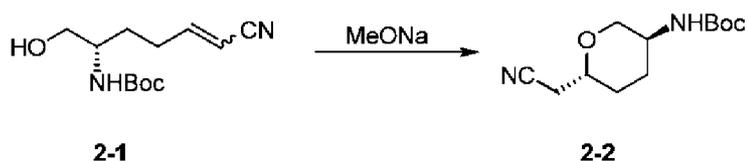
осуществление реакции замыкания кольца соединения 2-1 в условиях катализа метоксидом натрия с получением соединения 2-2; и

этап 2-2:



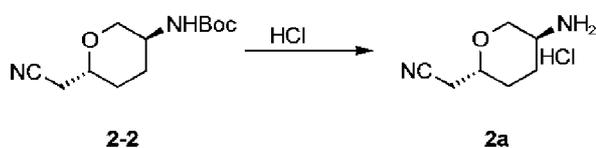
проведение реакции соединения 2-2 с хлористоводородной кислотой с получением гидрохлорида соединения 2a.

31. Способ по п. 30, где в способе синтеза гидрохлорида соединения 2a на этапе 2-1:



раствор метоксида натрия в метаноле каплями добавляют в смесь соединения 2-1 и тетрагидрофурана и равномерно перемешивают полученную систему после капельного добавления; после завершения реакции в реакционный раствор каплями добавляют раствор хлорида аммония с доведением pH до 7-8; смесь экстрагируют метил-трет-бутиловым эфиром, промывают раствором хлорида натрия, сушат с помощью безводного сульфата натрия, фильтруют и сушат с получением соединения 2-2; и

на этапе 2-2:



в смесь соединения 2-2 и дихлорметана каплями добавляют раствор хлорида водорода в этаноле; полученную систему равномерно перемешивают после капельного добавления и фильтруют после завершения реакции; фильтрационный осадок промывают дихлорметаном и сушат с получением гидрохлорида соединения 2a.

32. Способ по п. 30, где на этапе 2-1

масс-объемное отношение соединения 2-1 к тетрагидрофурану составляет от 1:10 до 1:12 и предпочтительно от 1:10 до 1:11;

молярное отношение соединения 2-1 к метоксиду натрия в метаноловом растворе составляет от 1:0,2 до 1:0,3 и предпочтительно 1:0,25; и

реакцию на этапе 2-1 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа.

33. Способ по п. 30, где на этапе 2-2

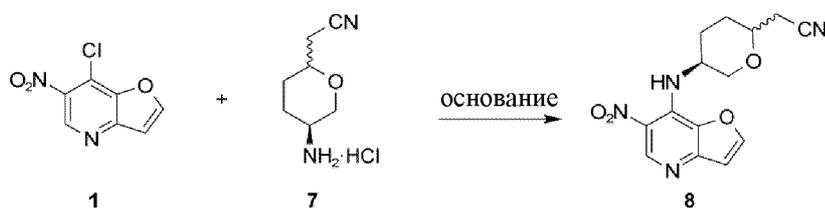
масс-объемное отношение соединения 2-2 к дихлорметану составляет от 1:5 до 1:7 и предпочтительно 1:6;

молярное отношение соединения 2-2 к хлориду водорода в этаноловом растворе составляет от 1:2 до 1:5 и предпочтительно 1:3; и

реакцию на этапе 2-2 необязательно проводят в защитной атмосфере инертного газа.

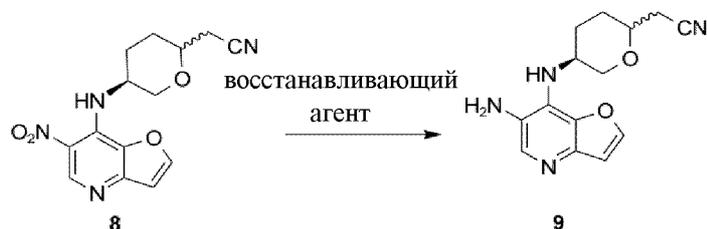
34. Способ синтеза соединений 1Н-фууро[3,2-б]имидазо[4,5-д]пиридина, включающий следующие этапы:

этап 1А:



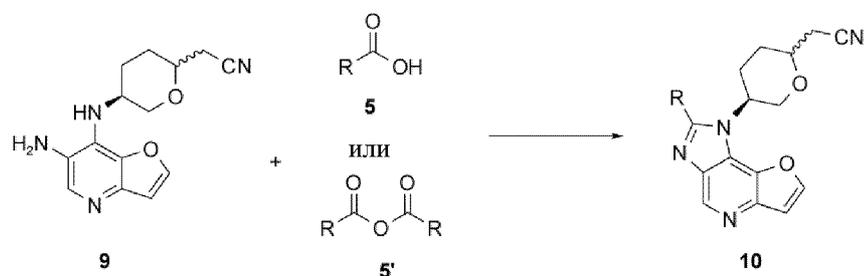
проведение реакции соединения 1 со смесью 7 цис-транс-изомеров в растворителе в присутствии основания с получением смеси 8 цис-транс-изомеров;

этап 2А:



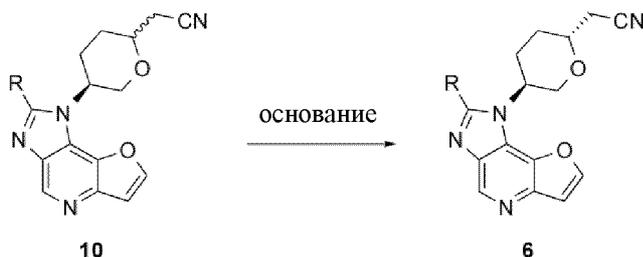
осуществление реакции восстановления смеси 8 цис-транс-изомеров с получением смеси 9 цис-транс-изомеров или гидрохлоридов смеси 9 цис-транс-изомеров;

этап 3А:



осуществление реакции замыкания кольца смеси 9 цис-транс-изомеров или гидрохлоридов смеси 9 цис-транс-изомеров с соединением 5 или соединением 5' с получением смеси 10 или гидратов смеси 10, где R представляет собой метил или этил, причем метил или этил необязательно замещен гидроксилом, и предпочтительно R

представляет собой метил или 1-гидроксиэтил; и
этап 4А:



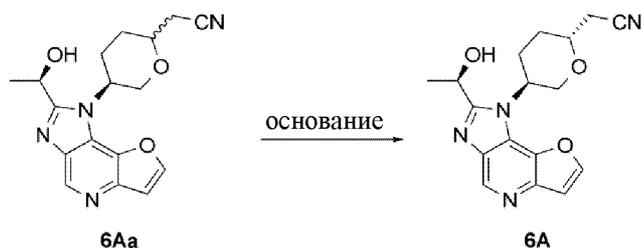
осуществление реакции изомеризации смеси 10 или гидратов смеси 10 в основных условиях с получением соединения 6 или гидрата соединения 6.

35. Способ по п. 34, где условия реакции на этапе 1А являются такими, как определено в любом из пп. 4-9.

36. Способ по п. 34, где условия реакции на этапе 2А являются такими, как определено в любом из пп. 10-14.

37. Способ по п. 34, где условия реакции на этапе 3А являются такими, как определено в любом из пп. 2, 3 и 15-21.

38. Способ по п. 34, где этап 4А представляет собой:



осуществление реакции изомерного превращения смеси 6Аа или гидратов смеси 6Аа в основных условиях с получением гидрата соединения 6А.

39. Способ по п. 38, где основание представляет собой алкоксидное основание, предпочтительно C_{1-6} алкоксид щелочного металла и более предпочтительно трет-бутоксид калия.

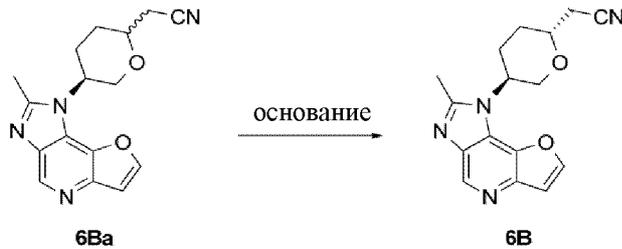
40. Способ по пп. 38-39, где в способе синтеза гидрата соединения 6А на этапе 4А реакцию проводят в растворителе, при этом растворитель предпочтительно представляет собой тетрагидрофуран;

молярное отношение смеси 6Аа к основанию составляет от 1:0,05 до 1:0,2 и предпочтительно от 1:0,1 до 1:0,2;

реакцию проводят при комнатной температуре; и

после завершения реакции добавляют разбавленную хлористоводородную кислоту с доведением рН до 6-7; растворитель удаляют путем ротационного выпаривания и добавляют воду при перемешивании; смесь фильтруют и промывают водой; фильтрационный осадок собирают и сушат с получением гидратной формы соединения 6А.

41. Способ по п. 34, где этап 4А представляет собой:



осуществление реакции изомерного превращения смеси 6Ba или гидрохлоридов смеси 6Ba в основных условиях с получением соединения 6B.

42. Способ по п. 41, где основание представляет собой алкоксидное основание, предпочтительно C_{1-6} алкоксид щелочного металла и более предпочтительно трет-бутоксид калия.

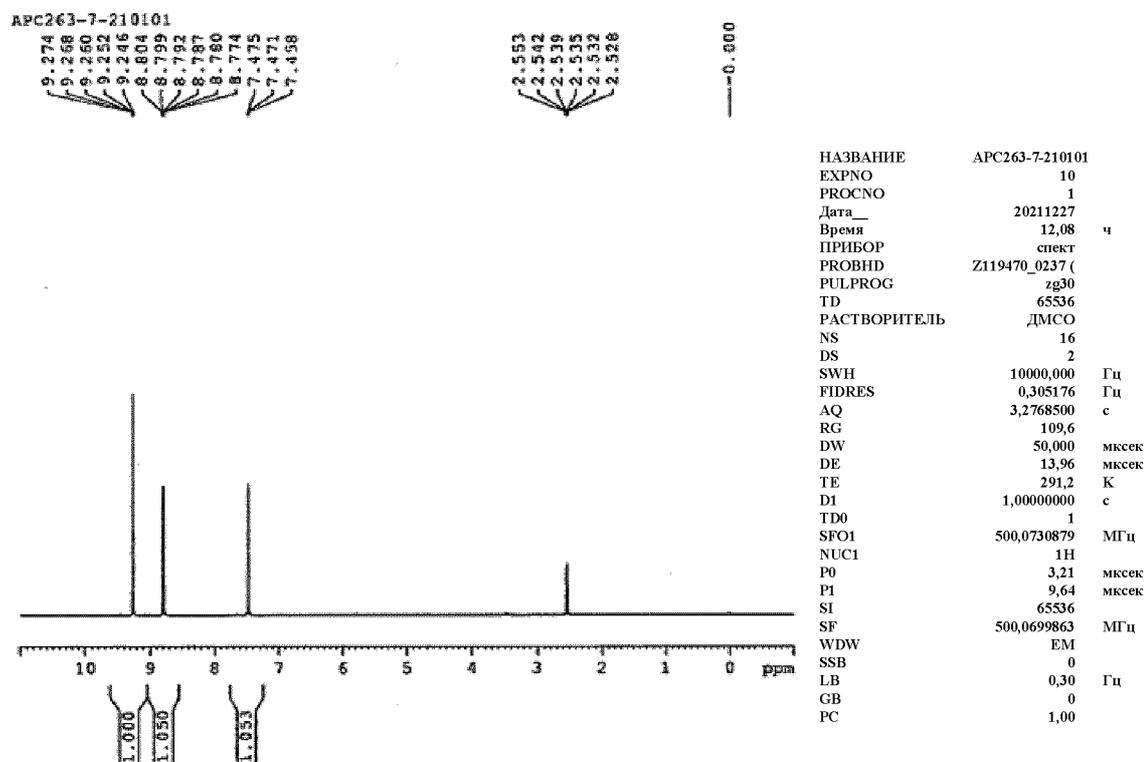
43. Способ по пп. 41-42, где в способе синтеза соединения 6B на этапе 4А реакцию проводят в растворителе, при этом растворитель предпочтительно представляет собой тетрагидрофуран;

молярное отношение смеси 6Ba к основанию составляет от 1:0,05 до 1:0,2 и предпочтительно от 1:0,1 до 1:0,2;

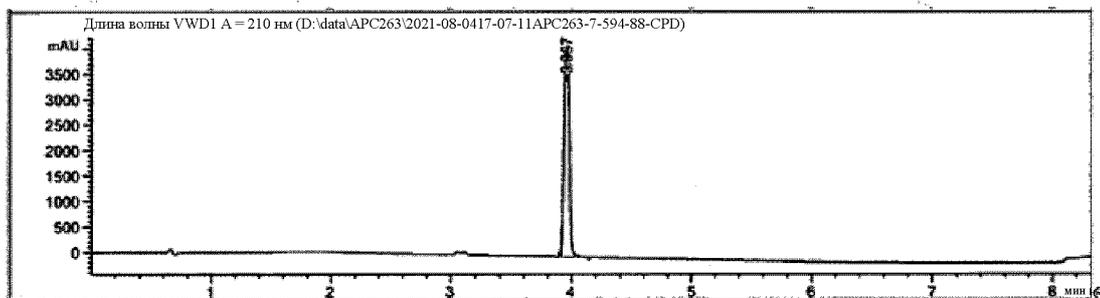
реакцию проводят при комнатной температуре; и

после завершения реакции добавляют разбавленную хлороводородную кислоту с доведением pH до 6-7; растворитель удаляют путем ротационного выпаривания и добавляют воду при перемешивании; смесь фильтруют и промывают водой; фильтрационный осадок собирают и сушат с получением соединения 6B.

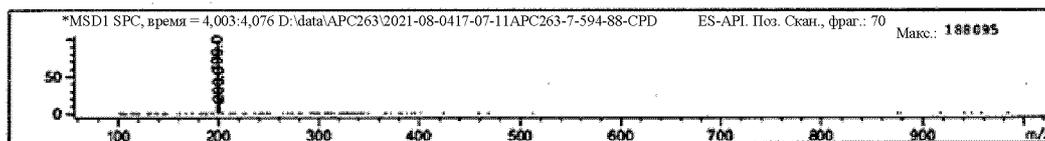
По доверенности



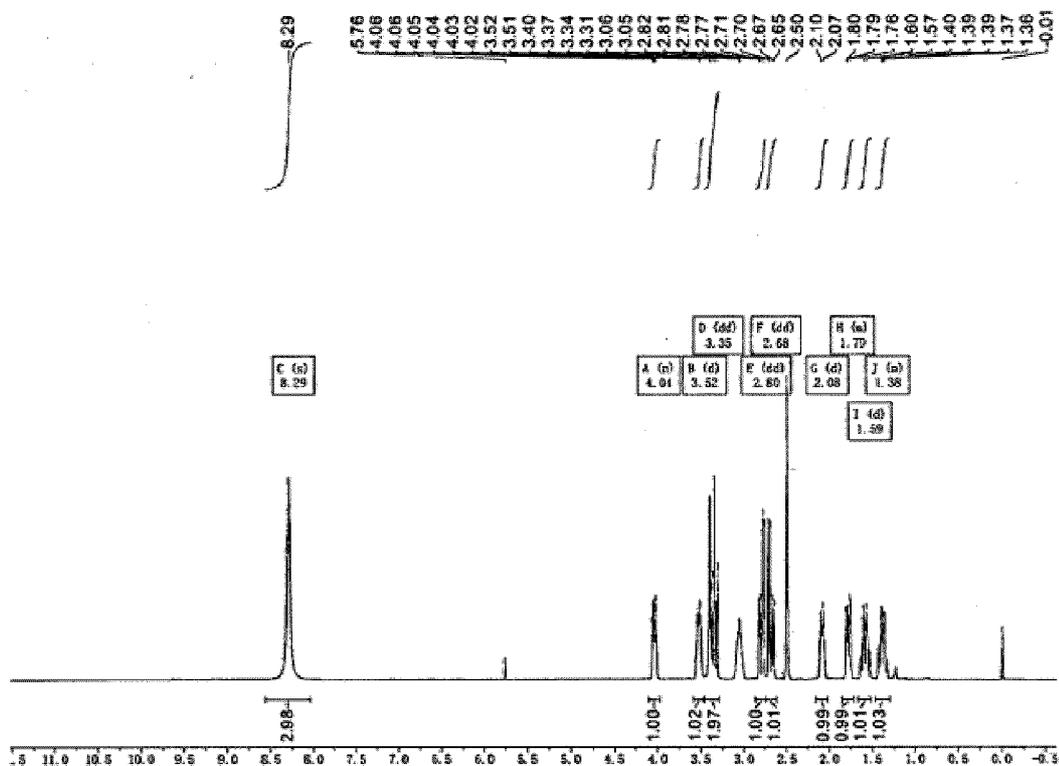
Фиг. 1



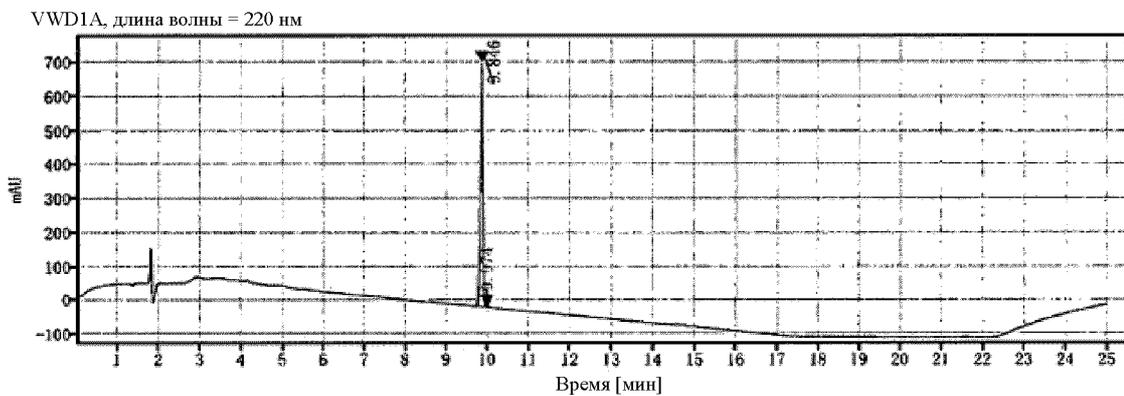
Время удержания (мс)	Молекулярная масса	
	Площадь MS	или нон MS
4,040	1911831	201,00 I
		199,00 I



Фиг. 2



Фиг. 3

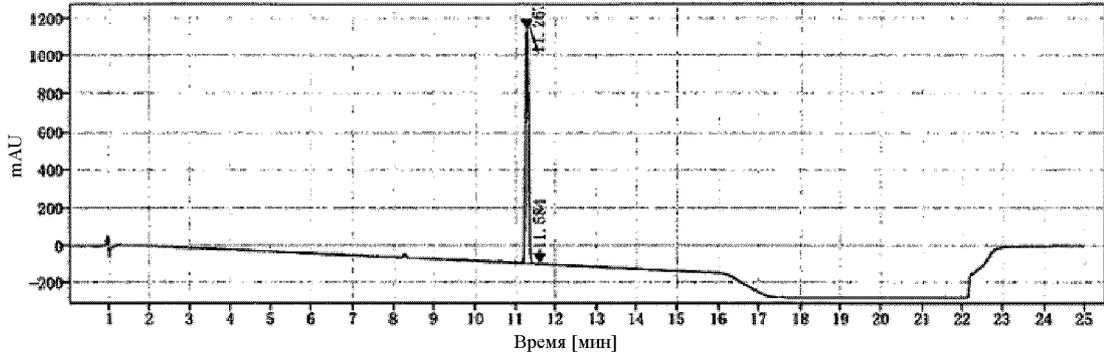


Сигнал: VWD1, длина волны = 220 нм

Время удержания [мин]	Тип	Ширина пика [мин]	Площадь пика	Высота пика	Площадь пика, %	Название
9,846	ВМ m	0,29	2898,76	718,50	99,83	
9,974	ММ m	0,09	5,00	1,65	0,17	
Сумма			2903,76			

Фиг. 4

DAD1A, сиг. = 214,4, реф. = выкл.

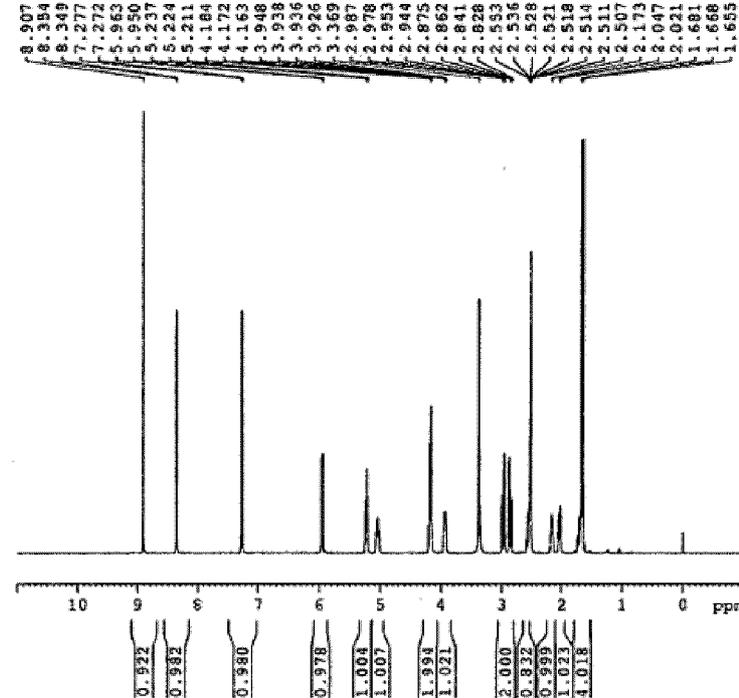


Сигнал: DAD1A, сиг. = 214,4, реф. = выкл.

Время удержания [мин]	Тип	Ширина пика [мин]	Площадь пика	Высота пика	Площадь пика, %	Название
11,267	ВМ m	0,07	5732,36	1233,46	99,96	
11,584	ММ m	0,07	2,53	0,58	0,04	
Сумма			5734,89			

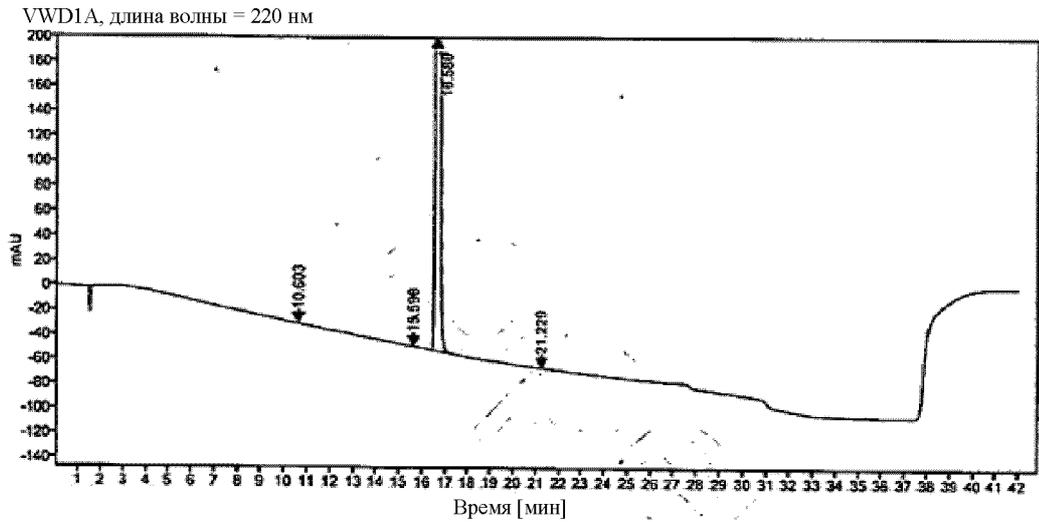
Фиг. 5

APC284-3-786-15-16



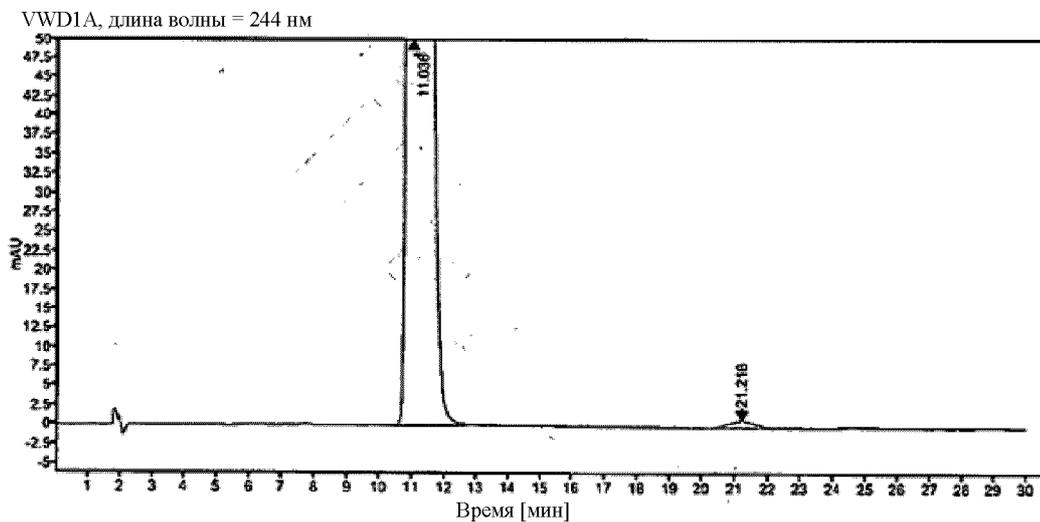
НАЗВАНИЕ	APC284-3-786-15-16
EXPNO	10
PROCNO	3
Дата	20220328
Время	10,53 ч
ПРИБОР	спект
PROBHD	Z119470_0237 (
PULPROG	zg30
TD	65536
РАСТВОРИТЕЛЬ	DMCO
NS	16
DS	2
SWH	10000,000 Гц
FIDRES	0,305176 Гц
AQ	3,2768500 с
RG	71,37
DW	50,000 мксек
DE	13,96 мксек
TE	298,6 К
DI	1,00000000 с
TD0	1
SFO1	500,0730879 МГц
NUC1	1H
P0	3,21 мксек
P1	9,64 мксек
SI	65536
SF	500,0699969 МГц
WDW	EM
SSB	0
LB	0,30 Гц
GB	0
PC	1,00

Фиг. 6



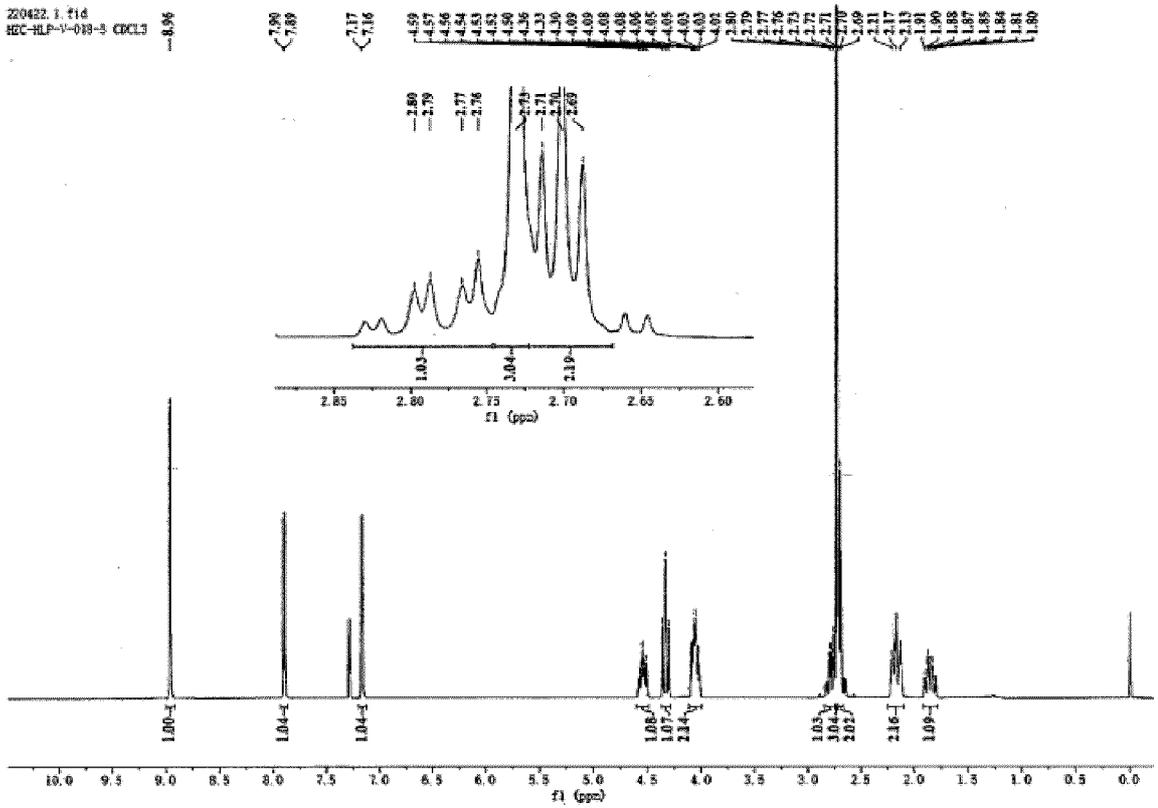
Пик №	Название соединения	ВУ [мин]	Площадь [МЕОП*с]	Высота [МЕОП]	% площади	Тарелки	Разрешение	Коэффициент асимметрии	С/Ш
1		10,603	3,841	0,524	0,02	54789		0,94	
2		15,596	1,956	0,199	0,01	111866	27,15	1,20	
3		16,586	15976,478	1673,804	99,94	69275	4,51	1,43	
4		21,229	3,654	0,344	0,02	107102	18,15	1,03	
Сумма			15985,928						

Фиг. 7



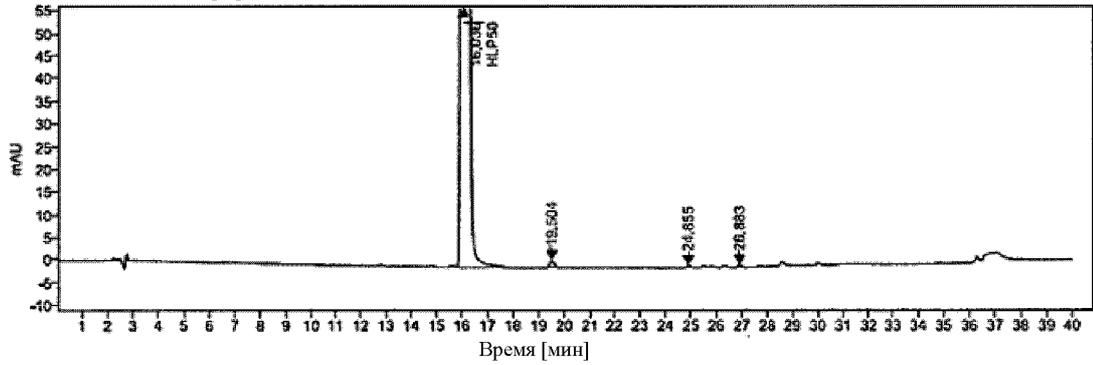
Пик №	Название соединения	ВУ [мин]	Площадь [МЕОП*с]	Высота [МЕОП]	% площади	Тарелки	Разрешение	Коэффициент асимметрии	С/Ш
1		11,036	20086,443	703,721	99,79	3266		1,81	
2		21,218	42,735	0,823	0,21	3717	9,41	0,97	
Сумма			20129,178						

Фиг. 8



Фиг. 9

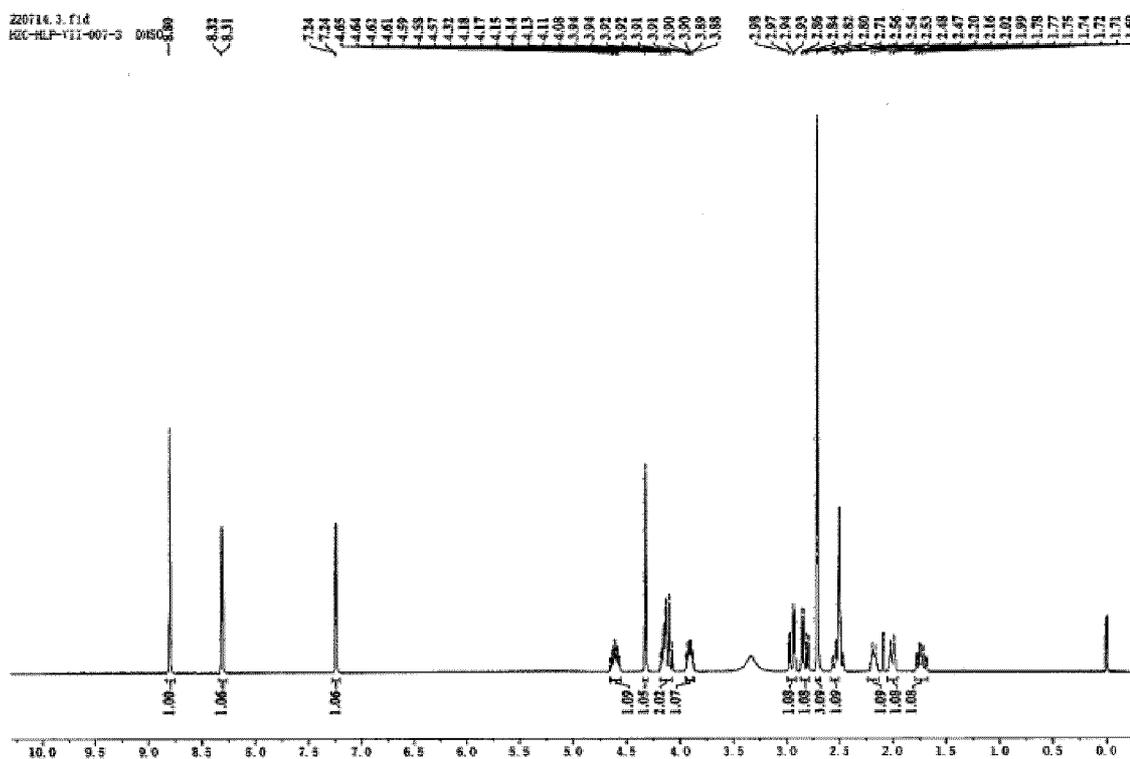
DAD1A, сиг. = 230,4, реф. = выкл.



Сигнал: DAD1A, сиг. = 230,4, реф. = выкл.

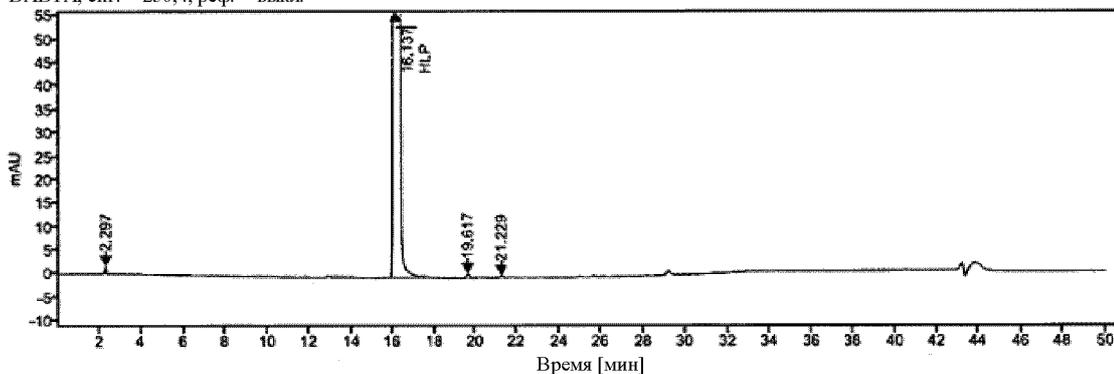
ВУ [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь	Высота	% площади	RRT	Название
16,036	VB	2,78	21510,5703	1781,60	99,8682	1,000	HLP50
19,504	BB	0,52	18,0306	1,55	0,0837	1,216	
24,855	BB	0,50	5,1749	0,48	0,0240	1,550	
26,883	BBA	0,57	5,1740	0,48	0,0240	1,676	
Сумма			21538,95				

Фиг. 10



Фиг. 11

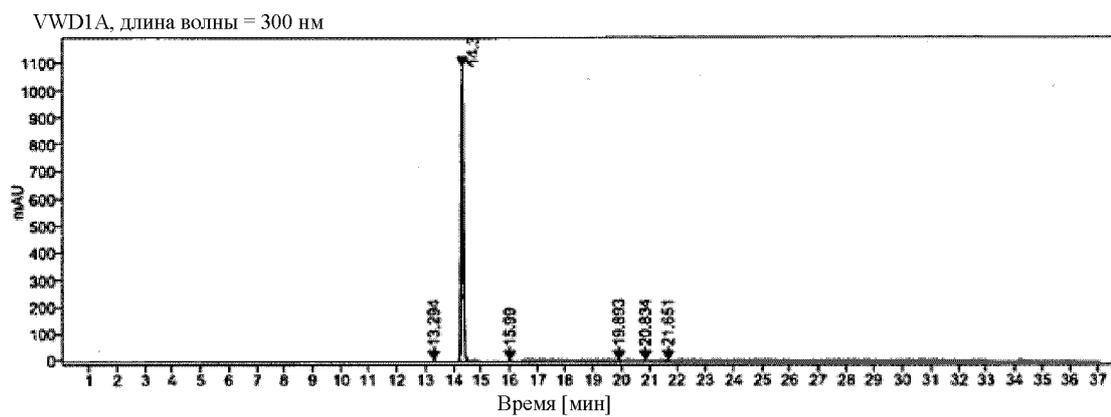
DAD1A, сиг. = 230,4, реф. = выкл.



Сигнал: DAD1A, сиг. = 230,4, реф. = выкл.

ВУ [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь	Высота	% площади	RRT	Название
2,297	ВВА	0,16	6,3457	1,48	0,0304	0,142	
16,137	ВВ	2,10	20881,9962	1817,89	99,9034	1,000	HLP
19,617	ВВ	0,49	9,1486	0,85	0,0438	1,216	
21,229	ВВА	0,59	4,6974	0,38	0,0225	1,316	
	Сумма		20902,19				

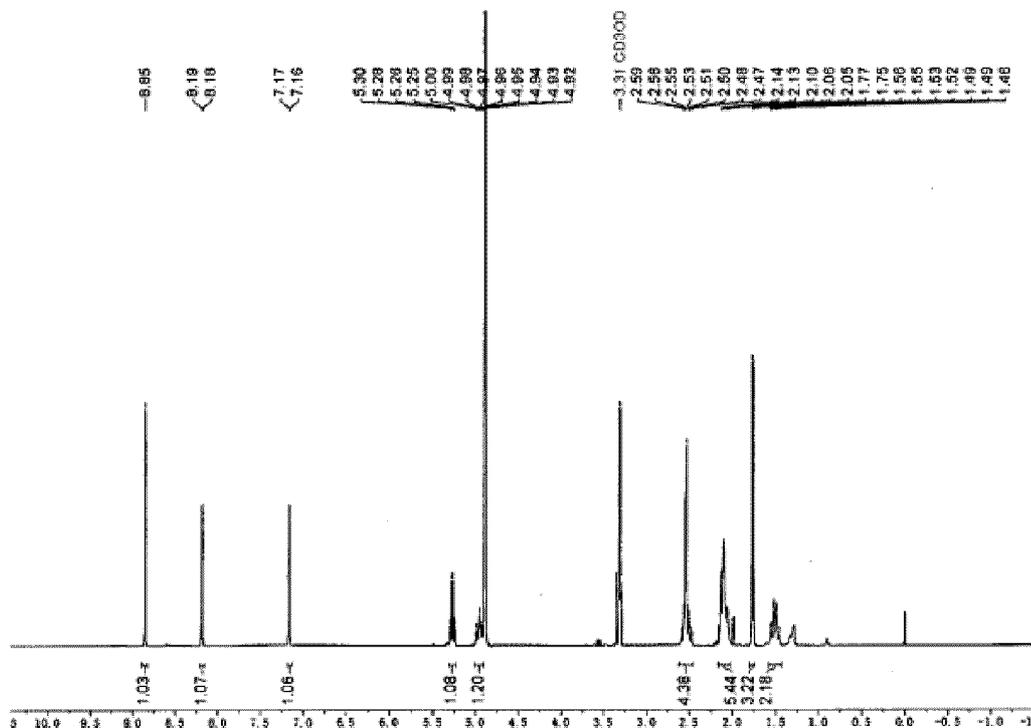
Фиг. 12



Сигнал: VWD1A, длина волны = 300 нм

RT [мин]	Ширина [мин]	Площадь	Высота	% площади	R	С/Ш	T	N
13,294	0,26	0,37	0,7	0,006				
14,300	0,79	5678,46	1088,34	99,964				
15,990	0,35	0,18	0,03	0,003				
19,893	0,28	0,97	0,16	0,017				
20,834	0,31	0,39	0,07	0,007				
21,651	0,19	0,16	0,03	0,003				
	Сумма	5680,53						

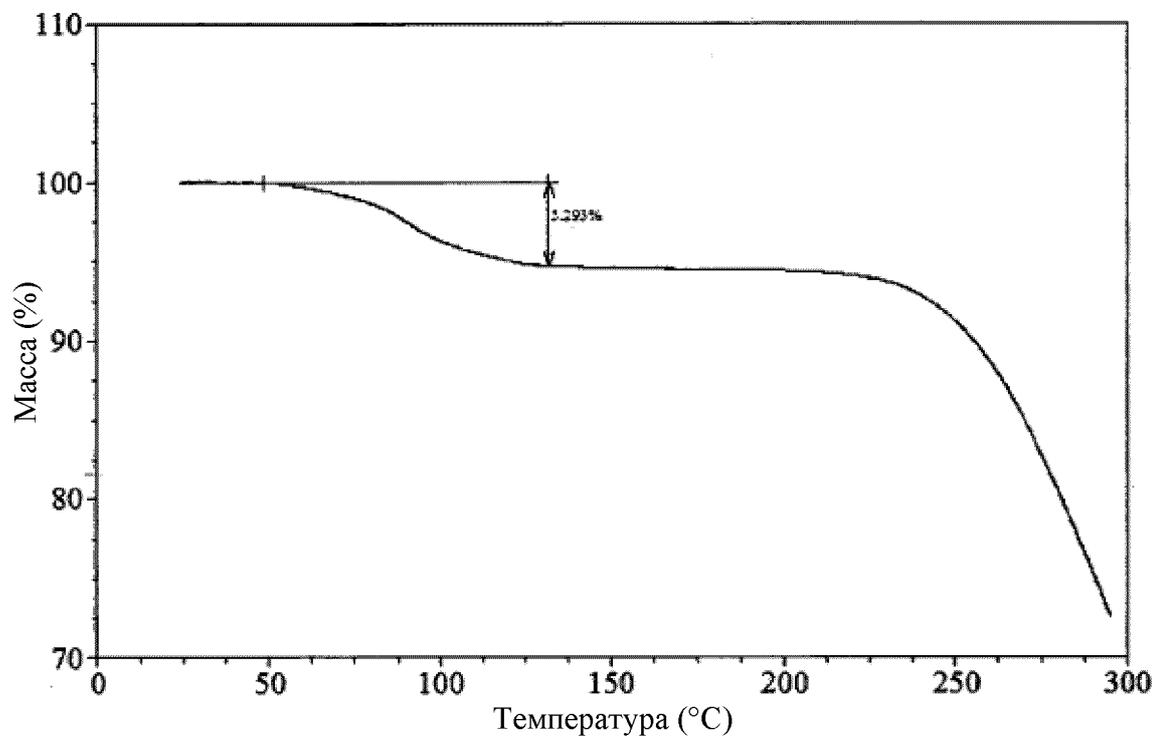
Фиг. 13



Фиг. 14

Образец: TGA_SP-0022218-05
Размер: 9,3880 мг

Оператор: HW
Дата выполнения: 16 января 2019 г., 10:15



Фиг. 15