

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202492296 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.02

(51) Int. Cl. C07D 213/73 (2006.01)  
C07D 213/82 (2006.01)  
C07D 213/85 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2023.03.06

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-МЕТИЛ-2-ПРОПАН-2-ИЛ-ПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛА

(31) 63/317,187

(32) 2022.03.07

(33) US

(86) PCT/US2023/063755

(87) WO 2023/172858 2023.09.14

(71) Заявитель:  
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

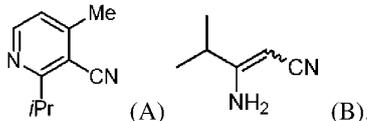
(72) Изобретатель:

Смит Остин Джеральд, Кавуру  
Падмини, Дорнан Питер, Дай Сицзе  
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе представлены способы получения соединения А или его соли, включающие смешивание соединения В или его соли и кротонового альдегида в присутствии кислотного катализатора и растворителя с образованием соединения А



202492296 A1

202492296

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581913ЕА/042

### СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-МЕТИЛ-2-ПРОПАН-2-ИЛ-ПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛА

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/317187, поданной 7 марта 2022 г., полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки в данный документ.

#### Предпосылки изобретения

[0002] Гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена (KRAS) является онкогеном, наиболее часто мутирующим при раке человека, и он кодирует гуанозинтрифосфатазу (ГТФазу), которая циклически переключается между активным состоянием при связывании с гуанозинтрифосфатом (GTP) и неактивным состоянием при связывании с гуанозиндифосфатом (GDP) с целью регуляции сигнальной трансдукции. См., например, Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. “RAS proteins and their regulators in human disease” в *Cell* 2017;170:17-33.

[0003] Мутации KRAS часто ассоциированы с резистентностью к средствам целевой терапии и неблагоприятными исходами у пациентов с раком, однако ни один селективный ингибитор KRAS не был одобрен, несмотря на более чем три десятилетия научных исследований. См., например, Nadal E, Chen G, Prensner JR, et al. “KRAS-G12C mutation is associated with poor outcome in surgically resected lung adenocarcinoma” в *J Thorac Oncol* 2014;9:1513-22; Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, et al. “KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer” в *Clin Cancer Res* 2007;13:2890-6; Fiala O, Buchler T, Mohelnikova-Duchonova B, et al. “G12V and G12A KRAS mutations are associated with poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab” в *Tumour Biol* 2016;37:6823-30; Lievre A, Bachet J-B, Le Corre D, et al. “KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer” в *Cancer Res* 2006;66:3992-5; McCormick F. “K-Ras protein as a drug target” в *J Mol Med (Berl)* 2016;94:253-8; Jones RP, Sutton PA, Evans JP, et al. “Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer” в *Br J Cancer* 2017;116:923-9; Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. “Drugging the undruggable RAS: mission possible?” в *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:828-51; Ostrem JML, Shokat KM. “Direct small molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design” в *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:771-85; Suzawa K, Offin M, Lu D, et al. “Activation of KRAS mediates resistance to targeted therapy in MET exon 14-mutant non-small cell lung cancer” в *Clin Cancer Res* 2019;25:1248-60; Clarke PA, Roe T, Swabey K, et al. “Dissecting mechanisms of resistance to targeted drug combination therapy in human colorectal cancer” в *Oncogene* 2019;38:5076-90; и Del Re M, Rofi E, Restante G, et al. “Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC” в *Oncotarget* 2017;9:6630-43.

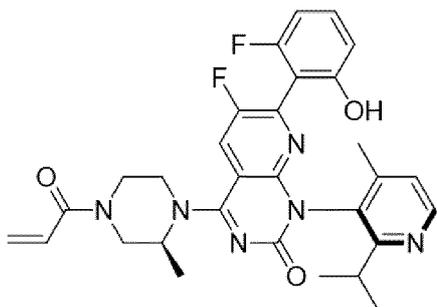
[0004] Мутация *KRAS G12C* встречается в примерно 13% случаев немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и в 1-3% случаев колоректального рака и при других видах солидного рака. См., например, Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. “Drugging the undruggable RAS: mission possible?” в *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:828-51; Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, et al. “The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma” в *Cancer Genet* 2016;209:195-8; Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. “Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer” в *Pathol Res Pract* 2009;205:858-62 и Ouerhani S, Elgaaied ABA. “The mutational spectrum of HRAS, KRAS, NRAS and FGFR3 genes in bladder cancer” в *Cancer Biomark* 2011-2012;10:259-66.

[0005] Мутация по типу замены глицина на цистеин в положении 12 способствует образованию активной формы белка KRAS, что приводит к образованию преимущественно GTP-связанного онкобелка KRAS и усиленной пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. См., например, Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. “K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions” в *Nature* 2013;503:548-51, и Kargbo RB. “Inhibitors of G12C mutant Ras proteins for the treatment of cancers” в *ACS Med Chem Lett* 2018;10:10-1.

[0006] Мутировавшие остатки цистеина располагаются рядом с "карманом" (P2) области переключения II. Карман P2 представлен только в неактивной GDP-связанной конформации KRAS, и он был использован для создания ковалентных ингибиторов KRAS<sup>G12C</sup>. См., например, Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. “K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions” в *Nature* 2013;503:548-51; Lito P, Solomon M, Li L-S, Hansen R, Rosen N. “Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism” в *Science* 2016;351:604-8; и Patricelli MP, Janes MR, Li L-S, et al. “Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state” в *Cancer Discov* 2016;6:316-29.

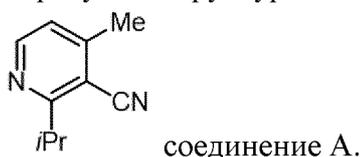
[0007] Соторасиб (также называемый как AMG 510 и продаваемый под торговой маркой LUMAKRAS®) представляет собой малую молекулу, которая специфически и необратимо ингибирует KRAS<sup>G12C</sup> посредством уникального взаимодействия с “карманом” P2. Ингибитор захватывает KRAS<sup>G12C</sup> в неактивном GDP-связанном состоянии посредством механизма, аналогичного описанному для других ингибиторов KRAS<sup>G12C</sup>. См., например, Lito P, Solomon M, Li L-S, Hansen R, Rosen N. “Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism” в *Science* 2016;351:604-8. Доклинические исследования продемонстрировали, что AMG 510 ингибировал практически все обнаруживаемое фосфорилирование киназы, регулируемое внеклеточными сигналами (ERK), основного нижележащего эффектора KRAS, что приводит к стойкой полной регрессии опухоли у мышей с опухолями KRAS<sup>G12C</sup>. См., например, Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. “The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity” в *Nature* 2019; 575:217-23.

[0008] Соторасиб характеризуется следующей химической структурой:



Соединение содержит атропоизомерный хиральный центр, где (*M*)-конфигурация (показанная выше) является более активной в целевом белке, чем (*P*)-конфигурация.

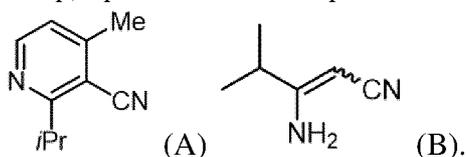
[0009] Синтетическое промежуточное соединение в синтезе соторасиба представляет собой соединение А, которое имеет название по IUPAC: 4-метил-2-пропан-2-ил-пиридин-3-карбонитрил (также известное как 2-изопропил-4-метилникотинонитрил) и характеризуется структурой:



[0010] Соединение А может быть превращено в другие соединения, применимые в качестве синтетических промежуточных соединений в способах получения AMG 510. Ввиду вышеуказанного существует необходимость в эффективных, масштабируемых и экономически выгодных способах изготовления соединения А или его солей.

#### Сущность изобретения

[0011] В настоящем изобретении представлены способы получения соединения А или его соли, включающие смешивание соединения В или его соли и кротонового альдегида в растворителе и в присутствии каталитического реагента с образованием соединения А или его соли, где каталитический реагент предусматривает кислотный катализатор, органокатализатор или их комбинацию



#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] На фигуре 1А показаны данные DSC для формы 2 соединения G, выделенного из неочищенного раствора.

[0013] На фигуре 1В показаны данные TGA для формы 2 соединения G, выделенного из неочищенного раствора.

[0014] На фигуре 2А показаны данные DSC для формы 1 соединения G, выделенного из неочищенного раствора.

[0015] На фигуре 2В показаны данные TGA для формы 1 соединения G, выделенного из неочищенного раствора.

[0016] На фигуре 3А показана экспериментальная дифрактограмма XRPD для

формы 2 соединения G.

[0017] На фигуре 3В показана экспериментальная дифрактограмма XRPD для формы 1 соединения G.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0018] В настоящем изобретении представлены способы получения соединения А или его соли. Без ограничения какой-либо конкретной теорией раскрытые способы включают [3+3] циклоприсоединение соединения В или его соли и кротонового альдегида. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы получения соединения А или его соли, включающие смешивание соединения В или его соли и кротонового альдегида в растворителе и в присутствии каталитического реагента, который предусматривает кислотный катализатор, органокатализатор или их комбинацию, с образованием соединения А.



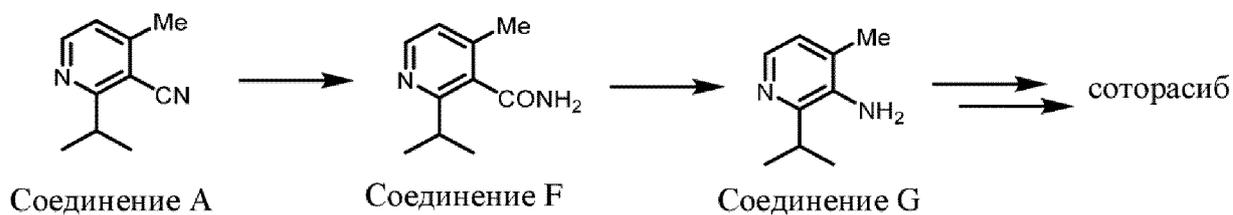
[0019] Раскрытые способы преимущественно обеспечивают получение соединения А или его соли с высоким выходом и чистотой при минимальных количествах побочных продуктов, таких как, например, соединение С, соединение D и соединение E, показанные ниже.



Описанные в данном документе соединения С-Е представляют собой побочные продукты раскрытых способов получения соединения А или его соли из соединения В и кротонового альдегида. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли обеспечивают получение по меньшей мере одного побочного продукта, выбранного из соединения С или его соли, соединения D или его соли и соединения E или его соли. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли обеспечивают получение по меньшей мере одного побочного продукта, предусматривающего соединение С или его соль. Раскрытые способы получения соединения А или его соли, как правило, обеспечивают получение соединения А в качестве основного продукта. Например, в некоторых вариантах

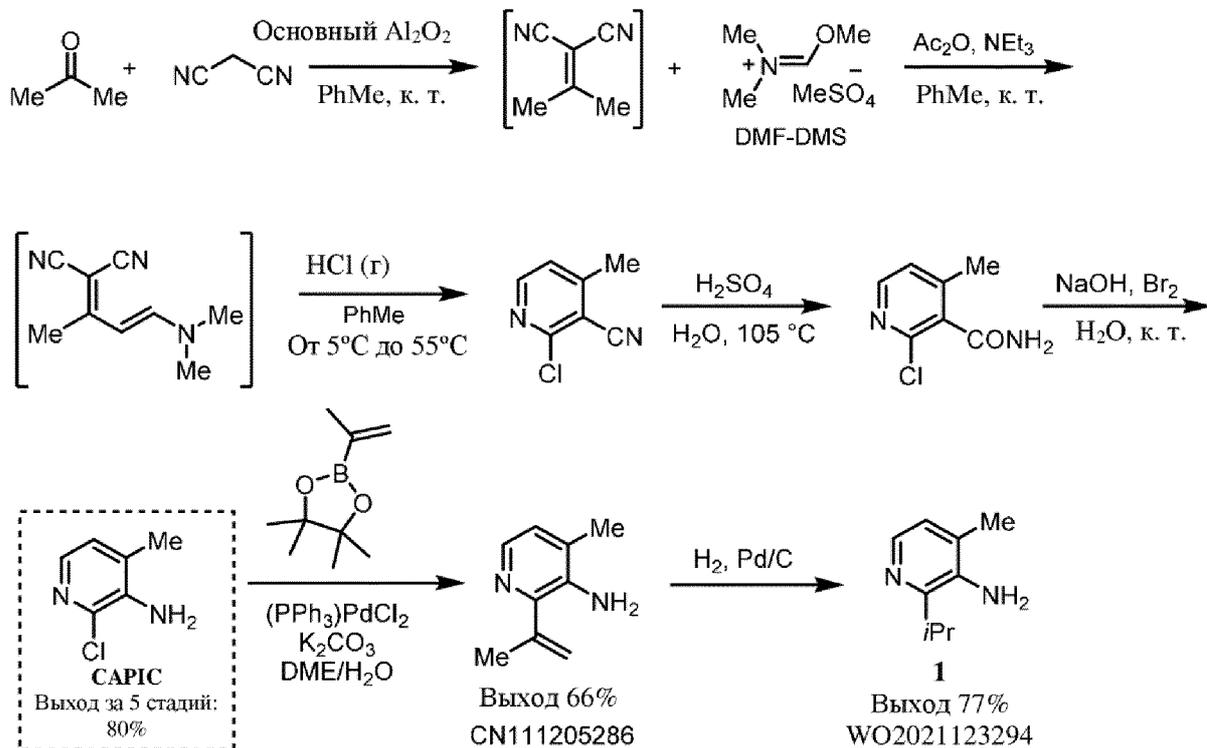
осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли обеспечивают получение соединения А в молярном отношении к соединению С, составляющем от 1,5:1 до 99:1 или больше (например, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1, 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1, 68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1, 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1, 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1, 86:1, 87:1, 88:1, 89:1, 90:1, 91:1, 92:1, 93:1, 94:1, 95:1, 96:1, 97:1, 98:1, или 99:1, или больше). В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли обеспечивают получение соединения А, которое по сути не содержит соединения С. Используемое в данном документе выражение “по сути не содержащий” относится к присутствию не более чем 5% указанного вещества (например, не более чем 5, 4, 3, 2, 1%). В некоторых вариантах осуществления по сути не содержащий относится к присутствию не более чем 0,5% указанного вещества (например, не более чем 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1%). В некоторых вариантах осуществления по сути не содержащий относится к присутствию указанного вещества в количествах, не поддающихся выявлению. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения А к соединению С составляет более 99:1. Более того, в некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли обеспечивают получение соединения А в молярном отношении к соединению D, составляющем от 1,5:1 до 99:1 или больше (например, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1, 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1, 68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1, 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1, 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1, 86:1, 87:1, 88:1, 89:1, 90:1, 91:1, 92:1, 93:1, 94:1, 95:1, 96:1, 97:1, 98:1, или 99:1 или больше). В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли обеспечивают получение соединения А, которое по сути не содержит соединения D. Дополнительно в некоторых вариантах осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли обеспечивают получение соединения А в молярном отношении к соединению E, составляющем от 1,5:1 до 99:1 или больше (например, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1, 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1, 68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1, 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1, 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1, 86:1, 87:1, 88:1, 89:1, 90:1, 91:1, 92:1, 93:1, 94:1, 95:1, 96:1, 97:1, 98:1, или 99:1 или больше). В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли обеспечивают получение соединения А, которое по сути не содержит соединения E.

[0020] Раскрытые способы являются подходящими для получения соединения А в большом масштабе и, таким образом, являются подходящими для синтеза соторасиба в большом масштабе. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение А или его соль могут быть получены в количестве по меньшей мере 30 г, с выходом, составляющем более 60% и более 90 вес.%. Таким образом, раскрытые способы получения соединения А или его соли являются применимыми для обеспечения получения синтетических промежуточных соединений в получении соторасиба. В качестве примера соединение А может быть превращено в соединение F или его соль, которая, в свою очередь, может быть превращена в соединение G или его соль, которая, в свою очередь, может быть использована для образования соторасиба. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы обеспечивают получение соединения G или его соли в количестве, составляющем 50 г или больше.

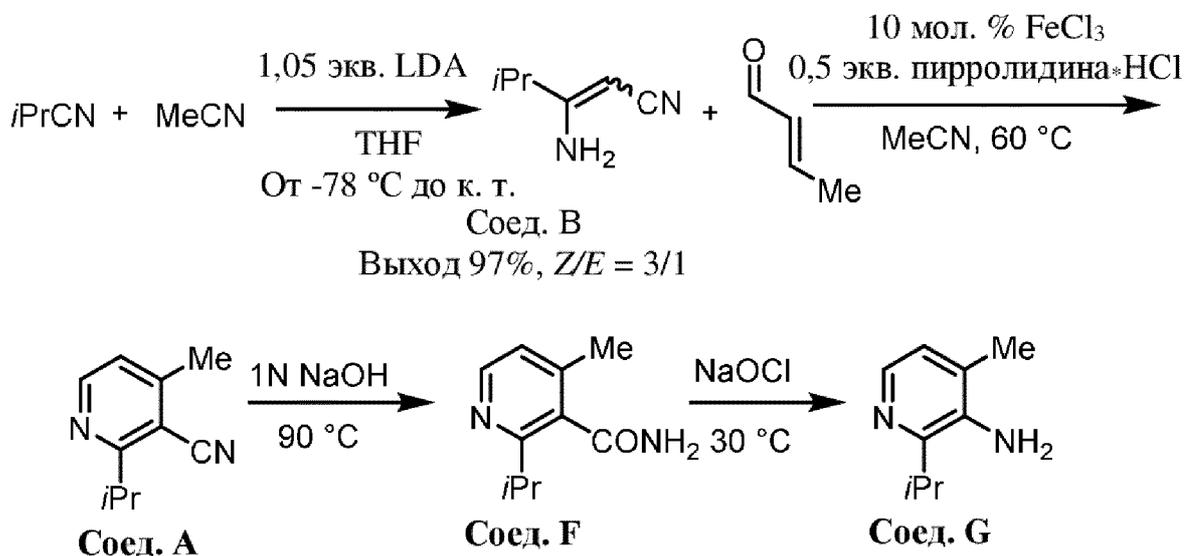


[0021] Раскрытые в данном документе способы обеспечивают несколько преимуществ по сравнению с существующими методиками. Например, соединение G представляет собой наиболее дорогой исходный материал в синтезе соторасиба, на долю которого приходится рассчитанные 42,5% затрат на исходные материалы и 26% общей себестоимости изготовленных материалов лекарственной субстанции. Раскрытые способы позволяют в сжатые сроки обеспечить получение соединения G из двух легко доступных химических строительных блоков за 4 линейные стадии. В отличие от этого определенные известные в настоящее время пути синтеза соединения G включают в себя несколько дополнительных стадий. Например, в Verghese J, Kong C J, Rivalti D, et al. "Increasing global access to the high-volume HIV drug nevirapine through process intensification." *Green Chemistry* 19.13 (2017): 2986-2991 ("Verghese") раскрывается 5-ти стадийный синтез 3-амино-2-хлор-4-метилпиридина ("CAPIC"), который затем может быть превращен в соединение А за две дополнительные стадии. Ниже показано сравнение между известными на данный момент путями: 7 стадий посредством промежуточного соединения CAPIC, как раскрыто в Verghese, с дальнейшим превращением в соединение G (также называемое в приведенной ниже схеме как соединение 1), как раскрыто в опубликованной заявке на патент Китая № CN 111205286 (Suzhou Institute of Drug Innovation) и публикации согласно PCT № WO 2021/123294 (Bartolomé-Nebreda et al. - Janssen Pharmaceutica, N.V.) и вариант осуществления раскрытых в настоящем документе способов (4 стадии).

**7-стадийный путь для  
получения 1**



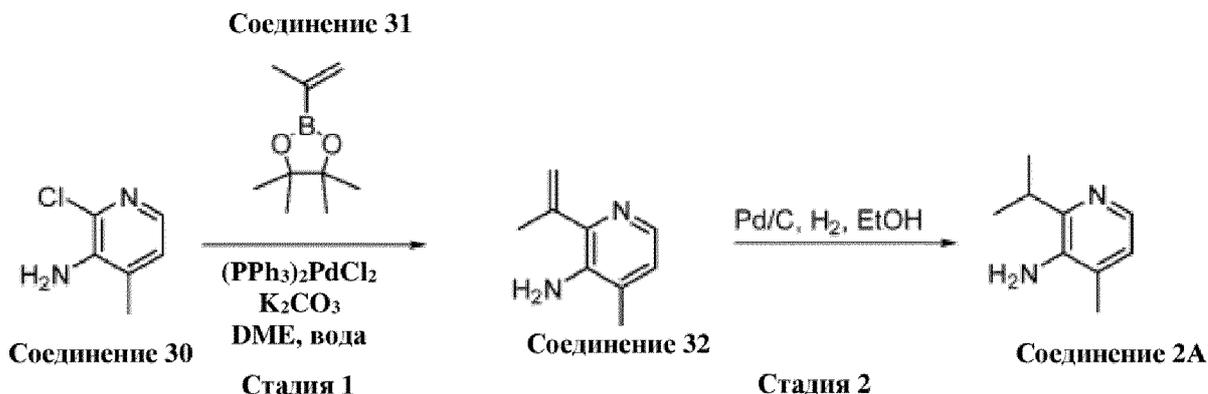
**4-стадийный путь для  
получения соединения G**



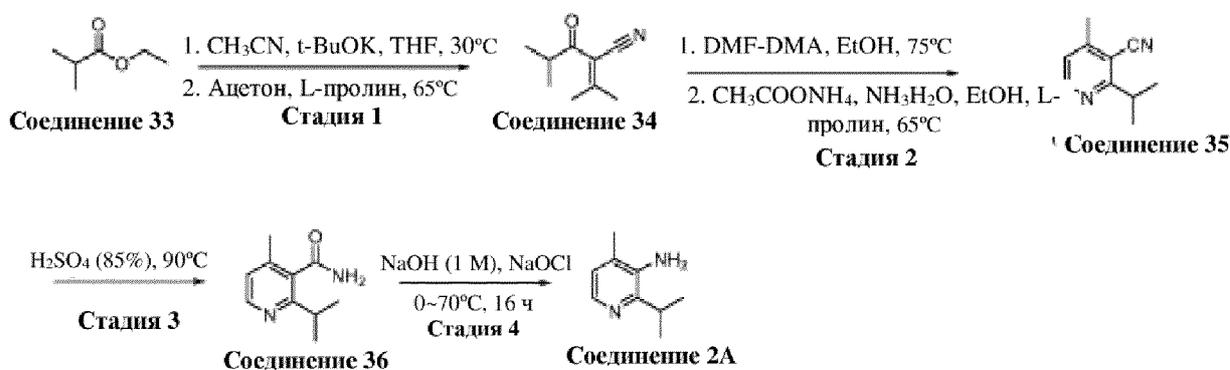
[0022] В публикации согласно РСТ № WO 2021/097207 (Corbett and Caille - Amgen Inc.) раскрывается способ получения соединения А, соединения F и соединения G. См., например, схемы А1-А3 на страницах 63-67, показанные ниже, где соединение А представляет собой соединение 35 на схемах А2 и А3, соединение F представляет собой соединение 36 на схеме А2 и соединение G представляет собой соединение 2А на схемах А1-А3. На схеме А1 ниже представлена процедура синтеза 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин. На схеме А2 ниже представлена процедура синтеза 2-изопропил-4-

метилпиридин-3-амина. На схеме А3 ниже представлен путь синтеза анилина посредством 2-изопропил-4-метилникотинонитрила.

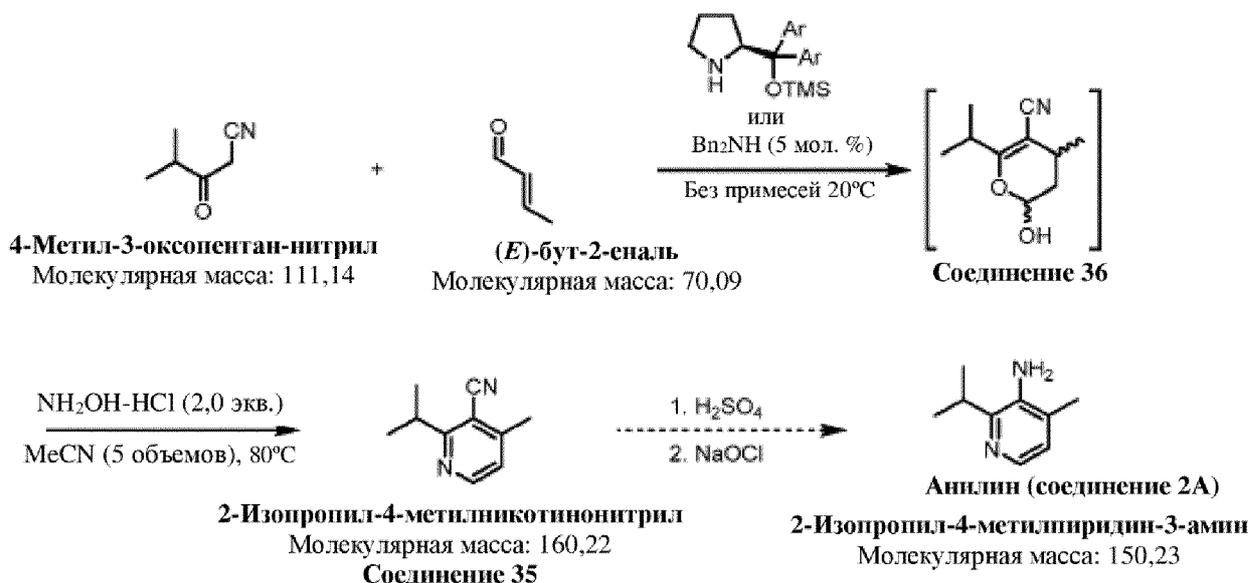
### Схема А1.



### Схема А2.



### Схема А3.



[0023] В частности, в синтезе соединения 2A, изображенном на схеме А1, на стадии 1 используют изопрениловый сложный эфир бороновой кислоты, а на стадиях 1 и 2 используют палладиевые катализаторы на основе благородного металла, все из которых представляют собой дорогостоящие материалы, что обуславливает более высокую

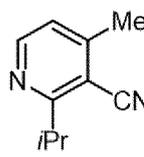
стоимость изготовления соединения 2A. Дополнительно на стадии 1 на схеме A1 в качестве реакционного растворителя используют диметоксиэтан, а в качестве растворителя при обработке на стадии 1 используют дихлорметан. Более того, проведение реакции гидрирования на стадии 2 схемы A1 требует специализированного оборудования, способного работать при высоких давлениях для проведения реакции гидрирования. Аналогично в синтезе соединения 2A, изображенном на схеме A2 публикации согласно РСТ № WO 2021/097207, дихлорметан используют в экстракционных обработках на нескольких стадиях (стадии 1 и 2). Более того, на стадии 2 схемы A2 для облегчения реакции метилирования используют DMF-DMA, который, как предполагается, является опасным для репродуктивной функции, а на стадии 3 схемы A2 используют агрессивную серную кислоту (85%) для взаимопревращения функциональных групп на стадии 3. Кроме того, в синтезе соединения 2A, изображенном на схеме A3, используют дорогой хиральный катализатор, и он не является подходящим для крупномасштабного производства. Более того, многие продукты на схеме A3 подвергают очистке с использованием хроматографии и/или стадий обработки с использованием галогенированных растворителей (например, дихлорметана).

[0024] Способы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2021/097207 характеризуются использованием дорогостоящих реагентов (например, изопрпенилового сложного эфира бороновой кислоты и палладиевых катализаторов); опасных растворителей (например, галогенированных углеводородов и канцерогенных растворителей); выделения посредством хроматографии; водных обработок; агрессивных кислот (например, серной кислоты); и/или специализированного реакционного оборудования, способного работать при высоких давлениях (например, для гидрогенизации). Для сравнения раскрытые в данном документе способы обеспечивают несколько преимуществ, включая следующие: использование недорогих исходных материалов без применения катализаторов на основе благородных металлов; отказ от использования галогенированных или вредных углеводородных растворителей (например, дихлорметана или диметоксиэтана); отказ от водных обработок и использования хроматографии; использование основного нитрильного гидролиза для образования соединения F; осуществление с применением стандартного реакторного оборудования, не требующего технологических операций под высоким давлением. Таким образом, раскрытые способы обеспечивают снижение воздействия на окружающую среду (например, повышение “экологичности” процесса), измеряемое, например, снижением количества галогенированных растворителей. Например, в некоторых вариантах осуществления раскрытые способы включают следующие стадии обеспечения получения соединения G или его соли:

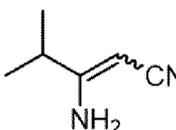


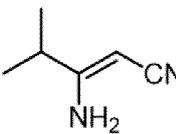
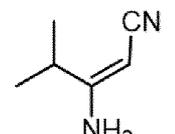
## Соединения А-Г

[0025] Описанное в данном документе соединение А относится к 4-метил-2-

пропан-2-ил-пиридин-3-карбонитрилу формулы  (А) и его солям. Используемое в данном документе соединение А также может быть названо как 2-изопропил-4-метилникотинонитрил или “4-Ме-никотинонитрил” или “никотинонитрил”.

[0026] Описанное в данном документе соединение В относится к 3-амино-4-

метилпент-2-ен-нитрилу (“энаминонитрилу”) формулы  (В) и его солям. Разумеется, соединение В может существовать в виде смеси (Z/E) стереоизомеров,

характеризующихся следующей формулой  (Z)-Compound В  (E)-Compound В. Используемое в данном документе “соединение В” и его различные обозначения в данном документе используют взаимозаменяемо для обозначения смеси (Z/E), если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления соединение В характеризуется соотношением (Z/E), составляющим 3:1.

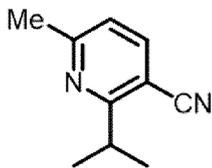
[0027] Соединение В может быть получено с применением любого подходящего способа. Иллюстративный синтез соединения В описан в Monatshefte fuer Chemie (1999), 130(3), 441-450. Например, в некоторых вариантах осуществления соединения В предварительно получают путем опосредованной *n*-бутиллитием гетеродимеризации двух различных нитрилов в криогенных условиях и очистки посредством вакуумной перегонки по Кугельрору в виде стереоизомерной смеси (соотношение Z/E 3:1).

[0028] Описанный в данном документе кротоновый альдегид относится к

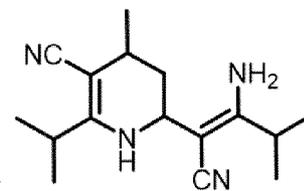
соединению формулы , также известному как кротоновый альдегид, β-метил-

акролеин, 2-бутенал или пропиленовый альдегид, или в данном случае “еналь”. Разумеется, кротоновый альдегид может существовать в виде смеси (*E/Z*) стереоизомеров (например, (2*E*)-бут-2-еналь). Используемый в данном документе “кротоновый альдегид” и его различные обозначения в данном документе используют взаимозаменяемо для обозначения смеси (*E/Z*), если не указано иное.

[0029] Соединение С относится к 2-изопропил-6-метилникотинонитрилу (“6-Ме-

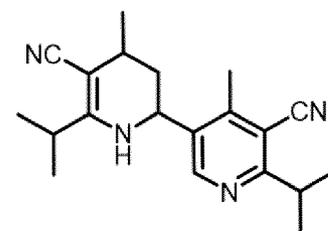


никотинонитрилу”) формулы (С) и его солям. Без ограничения какой-либо конкретной теорией считают, что соединение С представляет собой региоизомер соединения А, образованный путем применения определенных способов, описанных в данном документе.



[0030] Соединение D относится к соединению формулы (D).

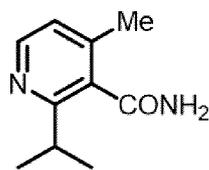
Без ограничения какой-либо конкретной теорией полагают, что соединение D образуется (обратно) как промежуточное соединение кинетической реакции во время применения раскрытых способов получения соединения А. Соединение D характеризуется молекулярной массой (масса/заряд), составляющей 273 [M+H]<sup>+</sup>.



[0031] Соединение E относится к соединению формулы

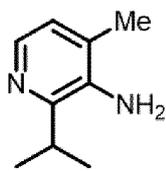
(E). Без ограничения какой-либо конкретной теорией полагают, что соединение D образуется как побочный продукт в раскрытых способах получения соединения А. Соединение E характеризуется молекулярной массой (масса/заряд), составляющей 323 [M+H]<sup>+</sup>.

[0032] Соединение F относится к 2-изопропил-4-метилникотинамиду



(“никотинамиду”) формулы (F) и его солям.

[0033] Соединение G относится к 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амину



(“анилину”) формулы (G), его солям и гидратам. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы обеспечивают получение гидрата (например, полугидрат) соединения G.

[0034] Раскрытые в данном документе соединения могут быть использованы в виде соли. Используемая в данном документе “соль” включает, например, соль присоединения кислоты. Соль включает соль присоединения неорганической или органической кислоты. Неограничивающие иллюстративные соли присоединения кислоты включают, например, соли неорганических кислот (например, гидрохлорид, фосфат, дифосфат, гидробромид, сульфат, сульфонат, нитрат) и органических кислот (например, малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, ацетат, лактат, метансульфоноат, п-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат, алканоаты, такие как ацетат, трифторацетат и  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , где  $n$  равняется 0-4.

[0035] Используемый в данном документе термин гидрат относится к химическому соединению, образованному путем взаимодействия воды и соединения, включая, например, полугидраты, моногидрат, дигидраты, тригидраты и т. д. Термин “моногидрат” означает соединение или его соль, имеющую приблизительно одну связанную молекулу воды. Специалистам в данной области техники будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом воздействии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения. Термин “дигидрат” означает соединение или его соль, имеющую приблизительно две связанные молекулы воды. Специалистам в данной области техники будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом воздействии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

#### Каталитический реагент

[0036] Раскрытые в данном документе способы включают применение каталитического реагента. Каталитический реагент предусматривает любой подходящий катализатор, позволяющий катализировать реакцию соединения В или его соли и кротонового альдегида с образованием соединения А. В некоторых вариантах осуществления каталитический реагент предусматривает кислотный катализатор, органокатализатор или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления каталитический реагент предусматривает кислотный катализатор. В некоторых вариантах осуществления каталитический реагент предусматривает органокатализатор. Описанный в данном документе каталитический реагент содержит подходящее количество кислотного

катализатора и/или органокатализатора.

#### Кислотные катализаторы

[0037] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы включают смешивание соединения В или его соли и кротонового альдегида в присутствии кислотного катализатора. В некоторых вариантах осуществления кислотный катализатор предусматривает кислоту Бренстеда-Лоури. Подходящие неограничивающие примеры кислот Бренстеда-Лоури включают, например, безводную хлористоводородную кислоту, бензойную кислоту, сульфоновые кислоты (например, метансульфоновую кислоту (MsOH) и трифторметансульфоновую кислоту (трифторметансульфо кислоту, TfOH)) и их комбинации.

[0038] В некоторых вариантах осуществления кислотный катализатор предусматривает кислоту Льюиса. Подходящие неограничивающие примеры кислоты Льюиса включают, например, галогенид металла, трифлат (трифторметансульфонат,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , OTf), борсодержащее соединение (например, эфират бора,  $\text{BF}_3\text{SMe}_2$ ,  $\text{BF}_3\text{NEt}$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$ ) и их комбинацию.

[0039] Используемый в данном документе “галогенид” относится к бромиду, хлориду, йодиду и фториду.

[0040] Иллюстративные подходящие галогениды металлов включают, например, хлорид алюминия (III) ( $\text{AlCl}_3$ ), хлорид меди (II) ( $\text{CuCl}_2$ ), хлорид железа (III) ( $\text{FeCl}_3$ ) и бромид цинка (II) ( $\text{ZnBr}_2$ ). В некоторых вариантах осуществления галогенид металла представляет собой хлорид железа (III) ( $\text{FeCl}_3$ ) или любые его гидраты (например, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат, пентагидрат, гексагидрат и т. д.). В некоторых вариантах осуществления галогенид металла представляет собой хлорид железа (III). В некоторых вариантах осуществления галогенид металла представляет собой гексагидрат хлорида железа (III).

[0041] Иллюстративные подходящие трифлаты включают, например, трифлаты металлов и силиловые трифлаты. В некоторых вариантах осуществления трифлат выбран из группы, состоящей из  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{Al}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  и их комбинаций. Иллюстративные силиловые трифлаты включают триметилсилилтрифлат ( $\text{TMSOTf}$ ), трет-бутилдиметилсилилтрифлат ( $\text{TBSOTf}$ ) и триизопропилсилилтрифлат ( $\text{TIPSOTf}$ ).

[0042] Иллюстративные подходящие борсодержащие соединения включают, например,  $\text{BF}_3\text{SMe}_2$ ,  $\text{BF}_3\text{NEt}$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{BF}_3 \cdot n\text{PrOH}$ .

[0043] Иллюстративные подходящие эфираты бора включают, например, трифторэфират бора ( $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ ),  $\text{BF}_3\text{THF}$  и  $\text{BF}_3\text{OMe}_2$ .

[0044] Кислотный катализатор присутствует в любом подходящем количестве. Если присутствует слишком малое количество кислотного катализатора, то процесс может не протекать с подходящей скоростью или эффективностью реакции. И напротив, если присутствует слишком большое количество кислотного катализатора, то процесс может не быть экономически эффективным или может привести к образованию больших

количеств нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем 5 мол. % или больше в пересчете на соединение В (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, или 50 мол. % или больше в пересчете на соединение В). В качестве альтернативы или дополнительно в некоторых вариантах осуществления кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем 100 мол. % или меньше в пересчете на соединение В (например, 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, или 51 мол. % или меньше в пересчете на соединение В). Таким образом, кислотный катализатор может присутствовать в количестве, ограниченном любым из вышеуказанных значений или включающем их (например, 5-100, 6-99, 7-98, 8-97, 9-96, 10-95, 11-94, 12-93, 13-92, 14-91, 15-90, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20 мол. % в пересчете на соединение В и т. д.). В некоторых вариантах осуществления кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 75 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 50 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 20 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем 10 мол. % в пересчете на соединение В.

#### Органокатализаторы

[0045] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления каталитический реагент предусматривает органокатализатор. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор предусматривает амин или его соль. В некоторых вариантах осуществления амин предусматривает аминокислоту (например, пролин или  $\beta$ -аланин) или ее соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения амин или его соль представляет собой вторичный амин или его соль. В некоторых вариантах осуществления вторичный амин или его соль выбраны из группы, состоящей из диалкиламина, гетероциклического амина и их комбинации. Используемый в данном документе термин “диалкиламин” означает амин, замещенный двумя алкильными группами, например, соединение формулы  $\text{NHR}'\text{R}''$ , где каждый из  $\text{R}'$  и  $\text{R}''$  независимо представляет собой алкильную группу, описанную в данном документе. Термин “гетероциклический амин” относится к моноциклическому или полициклическому кольцу (насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное), содержащему от 3 до 10 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) членов, из которых от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой основной N.

[0046] Термин “алкил”, используемый в данном документе, означает насыщенный

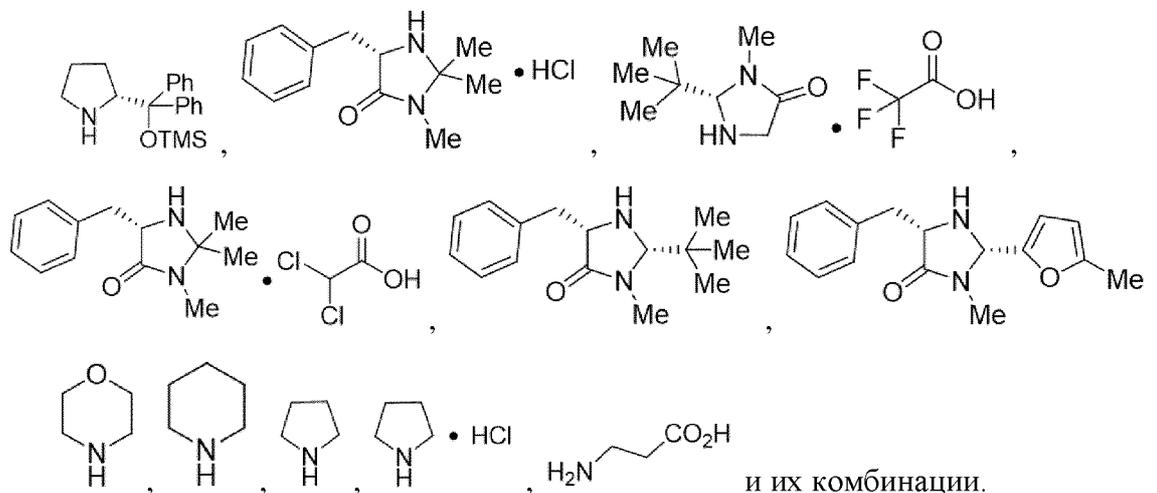
углеводород с прямой или разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу. Примеры  $C_1$ - $C_6$ алкильных групп включают без ограничения метил, этил, изопропил, *n*-пропил, изобутил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изопентил, *n*-пентил, неопентил, *втор*-пентил, 3-пентил, *втор*-изопентил, активный пентил, изогексил, *n*-гексил, *втор*-гексил, неогексил и *трет*-гексил.

[0047] В некоторых вариантах осуществления вторичный амин представляет собой хиральный амин. В некоторых вариантах осуществления вторичный амин представляет собой ахиральный амин.

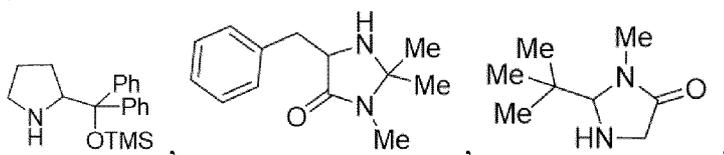
[0048] В некоторых вариантах осуществления амин представляет собой  $\beta$ -аланин или его соль. В некоторых вариантах осуществления амин представляет собой вторичный амин или его соль, выбранную из группы, состоящей из бензилметиламина, диизопропиламина, D, L-пролина, L-пролина, пролинола, морфолина, пиперидина, пирролидина и их комбинации.

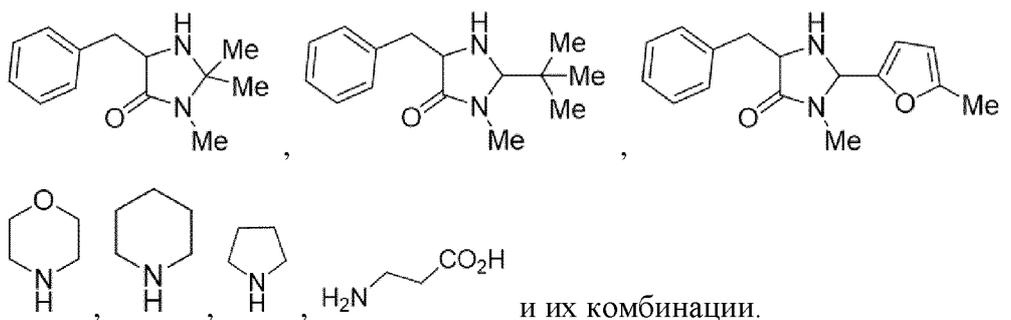
[0049] В некоторых вариантах осуществления органокатализатор предусматривает пирролидин или его соль. Иллюстративные соли пирролидина включают, например, гидрохлорид пирролидина, гексафторфосфат пирролидина, бензоат пирролидина, мезилат пирролидина, фторборат пирролидина, гидрохлорид пирролидина, трифторацетат пирролидина, ацетат пирролидина и их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор предусматривает гидрохлорид пирролидина.

[0050] В некоторых вариантах осуществления органокатализатор выбран из группы, состоящей из:

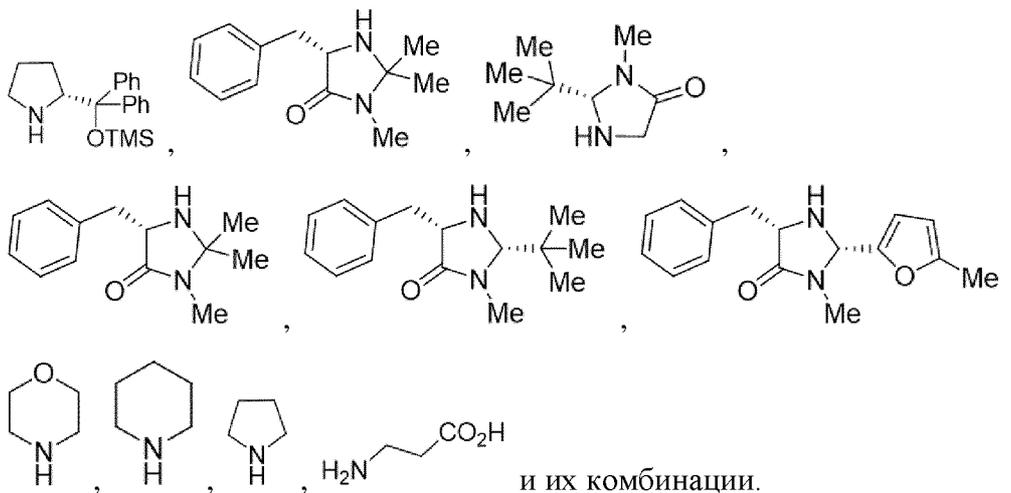


[0051] В некоторых вариантах осуществления органокатализатор выбран из группы, состоящей из:





[0052] В некоторых вариантах осуществления органокализатор выбран из группы, состоящей из:



[0053] Органокализатор, если он присутствует, присутствует в любом подходящем количестве. Если присутствует слишком малое количество органокализатора, то процесс может не протекать с подходящей скоростью или эффективностью реакции. И напротив, если присутствует слишком большое количество органокализатора, то процесс может не быть экономически-эффективным или может привести к образованию больших количеств нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления органокализатор присутствует в количестве, составляющем 5 мол. % или больше в пересчете на соединение В (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, или 100 мол. % или больше в пересчете на соединение В). В качестве альтернативы или дополнительно в некоторых вариантах осуществления органокализатор присутствует в количестве, составляющем 200 мол. % или меньше в пересчете на соединение В (например, 200, 199, 198, 197, 196, 195, 194, 193, 192, 191, 190, 189, 188, 187, 186, 185, 184, 183, 182, 181, 180, 179, 178, 177, 176, 175, 174, 173, 172, 171, 170, 169, 168, 167, 166, 165, 164, 163, 162, 161, 160, 159, 158, 157, 156, 155, 154, 153, 152, 151, 150, 149, 148, 147, 146, 145, 144, 143, 142, 141, 140, 139, 138, 137, 136, 135, 134, 133, 132, 131, 130, 129, 128, 127, 126, 125, 124, 123, 122, 121, 120, 119, 118, 117, 116, 115, 114, 113, 112, 111, 110, 109, 108, 107, 106, 105, 104, 103, 102, или 101 мол. % или

меньше в пересчете на соединение В). Таким образом, кислотный катализатор может присутствовать в количестве, ограниченном любым из вышеуказанных значений или включающем их (например, 5-200, 10-200, 6-99, 7-98, 8-97, 9-96, 10-95, 11-94, 12-93, 13-92, 14-91, 15-90, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 10-50, 10-40, 10-30 или 10-20 мол. % в пересчете на соединение В и т. д.). В некоторых вариантах осуществления органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 200 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 150 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 100 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 75 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 50 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор присутствует в количестве, составляющем 5 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор присутствует в количестве, составляющем 10 мол. % в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления органокатализатор присутствует в количестве, составляющем 50 мол. % в пересчете на соединение В.

#### Растворители

[0054] Раскрытые способы осуществляют в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает полярный апротонный растворитель, например, ацетон, ацетонитрил, дихлорметан, диметилформамид (DMF), диметилпропиленмочевину, диметилсульфоксид (DMSO), этилацетат, гексаметилфосфорный триамид или тетрагидрофуран (THF). В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает полярный протонный растворитель, например, муравьиную кислоту, н-бутанол, изопропанол, нитрометан, этанол, метанол, уксусную кислоту или воду. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель предусматривает полярный апротонный растворитель, полярный протонный растворитель или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, изопропанола, уксусной кислоты, ацетонитрила, ацетона, циклопентилметилового эфира, этилацетата, метилизобутилкетона, изопропилацетата, тетрагидрофурана, метил-трет-бутилового эфира, N-метилпирролидона, диметилсульфоксида, диметилформамида, толуола, н-гептана и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, изопропанола, уксусной кислоты, ацетонитрила, диметилформамида, N-метилпирролидона, диметилсульфоксида и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из циклопентилметилового эфира, этилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения

растворитель предусматривает ацетонитрил.

[0055] Растворитель присутствует в любом подходящем количестве. Если присутствует слишком малое количество растворителя, то реагирующие вещества могут не смешиваться подходящим образом для облегчения прохождения реакции или обработки реакционной смеси. И напротив, если присутствует слишком большое количество растворителя, то концентрация реагирующих веществ может быть слишком разбавленной для подходящего прохождения реакции, или обработка реакционной смеси может быть излишне трудоемкой или характеризоваться высокими энергетическими затратами на удаление растворителя.

[0056] В качестве примера в раскрытых способах получения соединения А растворитель присутствует в количестве, составляющем от 5 объемов до 40 объемов (л/кг) в пересчете на соединение В (например, 10-35 объемов, 15-30 объемов или 20-25 объемов растворителя в пересчете на соединение В). Используемый в данном документе “объем” относится к литру растворителя на килограмм соединения В. В некоторых вариантах осуществления растворитель присутствует в количестве, составляющем 10 объемов (л/кг) в пересчете на соединение В.

#### Температура

[0057] Раскрытые способы получения соединения А или его соли осуществляют при подходящей температуре. Если значение температуры слишком низкое, реакция может не протекать с достаточной скоростью. И напротив, если температура слишком высокая, то реакция может протекать не стабильно или привести к образованию больших количеств нежелательных побочных продуктов. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы осуществляют при температуре 0°C или больше (например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, или 75 С или больше). В качестве альтернативы или дополнительно раскрытые способы осуществляют при температуре 150°C или меньше (например, 150, 149, 148, 147, 146, 145, 144, 143, 142, 141, 140, 139, 138, 137, 136, 135, 134, 133, 132, 131, 130, 129, 128, 127, 126, 125, 124, 123, 122, 121, 120, 119, 118, 117, 116, 115, 114, 113, 112, 111, 110, 109, 108, 107, 106, 105, 104, 103, 102, 101, 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, или 76°C или меньше). Таким образом, раскрытые способы могут осуществляться при любой температуре, ограниченной любым из вышеуказанных значений или включающей их (например, 0-150, 1-149, 2-148, 3-147, 4-146, 5-145, 6-144, 7-143, 8-142, 9-141, 10-140 С и т. д. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения В и кротонового альдегида осуществляют при температуре, составляющей 0-150°C (например, 20-110°C, 40-80°C или 50-70°C). В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения В и кротонового альдегида осуществляют при температуре 60°C.

#### Стехиометрия

[0058] Раскрытые способы получения соединения А или его соли включают

смешивание соединения В или его соли с подходящим количеством кротонового альдегида. В некоторых вариантах осуществления кротоновый альдегид присутствует в молярном избытке относительно соединения В. В некоторых вариантах осуществления кротоновый альдегид присутствует в количестве, составляющем от 1,1 до 5 молярных эквивалентов относительно соединения В (например, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, или 5,0 молярных эквивалентов относительно соединения В). В некоторых вариантах осуществления кротоновый альдегид присутствует в количестве, составляющем от 1,1 до 5 молярных эквивалентов относительно соединения В. В некоторых вариантах осуществления кротоновый альдегид присутствует в количестве, составляющем от 1,5 до 2,5 молярных эквивалентов относительно соединения В. В некоторых вариантах осуществления кротоновый альдегид присутствует в количестве, составляющем 2 молярных эквивалента относительно соединения В.

#### Выход

[0059] Раскрытые способы обеспечивают получение соединения А или его соли с подходящим выходом. В некоторых вариантах осуществления выход соединения А или его соли составляет от 10% до 90% в пересчете на соединение В (например, выход составляет 15-90%, 20-90%, 25-90%, 30-90%, 35-90%, 40-90%, 45-90%, 50-90%, 55-95%, 60-95%, 65-95%, 70-95%, 75-95%, 80-95% или 90-95% в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления выход соединения А составляет от 50 до 75% (например, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, или 75%) в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления выход соединения А составляет от 55 до 65%. В некоторых вариантах осуществления выход соединения А составляет по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95%). В некоторых вариантах осуществления соединение А получают с выходом согласно анализу от 68 до 75% (например, посредством HPLC) и с выходом выделенного вещества от 40 до 53% (например, колоночная хроматография). В некоторых вариантах осуществления чистота соединения А составляет по меньшей мере 60% (например, по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99%) посредством HPLC.

[0060] Соединение А может быть выделено в любой подходящей форме или посредством любой методики. В некоторых вариантах осуществления соединение А выделяют в виде кристаллической соли или свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соединение А выделяют как свободное основание. В некоторых вариантах осуществления соединение А выделяют с применением тонкой фильтрации и/или перегонки (например, вакуумной перегонки).

#### Применение соединения А в получении соединений F, G и соторасиба

[0061] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими

вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления раскрытые способы дополнительно включают превращение соединения А или его соли в другие соединения, применимые для получения соторасиба (например, соединение F или его соль или соединение G или его соль).

[0062] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вышеуказанными или нижеуказанными вариантами осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли включают превращение соединения А или его соли в соединение F или соединение G в одном реакционном сосуде, так что условия реакции, обсуждаемые ниже, например, нагревание соединения А или его соли или смешивание соединения F или его соли с окисляющим средством и основанием, выполняют без выделения соединения F или его соли.

Соединение F:

[0063] соединение А или его соль могут быть превращены в соединение F или его соль в любых подходящих условиях. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы получения соединения А или его соли дополнительно включают нагревание соединения А или его соли до температуры, составляющей по меньшей мере 30°C, в присутствии кислоты или основания с образованием соединения F или его соли. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы приводят к образованию соединения F в виде свободного основания.

[0064] В вариантах осуществления, включающих превращение соединения А в соединение F, соединение А или его соль могут быть нагреты до температуры, составляющей 65°C или больше (например, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, или 85°C или больше). В качестве альтернативы или дополнительно соединение А или его соль могут быть нагреты до температуры 105°C или меньше (например, 105, 104, 103, 102, 101, 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, или 86°C или меньше). Таким образом, соединение А может быть нагрето до любой температуры, ограниченной вышеуказанными значениями или включающей их (например, 65-105°C, 66-104 С, 67-103 С, 68-102°C, 69-101°C, 70-100°C, 90-100°C, 90-95°C и т. д. В некоторых вариантах осуществления соединение А или его соль нагревают до температуры 90 С в вариантах осуществления, включающих превращение соединения А в соединение F. В некоторых вариантах осуществления соединение А или его соль нагревают до температуры 92°C в вариантах осуществления, включающих превращение соединения А в соединение F. В некоторых вариантах осуществления соединение А или его соль нагревают до температуры 100°C в вариантах осуществления, включающих превращение соединения А в соединение F.

[0065] В некоторых вариантах осуществления, если соединение А нагревают в присутствии кислоты, кислоту выбирают из группы, состоящей из серной кислоты, хлористоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления кислота предусматривает серную кислоту.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединение А нагревают в

присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает гидроксид металла. Иллюстративные подходящие гидроксиды металлов включают, например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид цезия, гидроксид лития и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления гидроксид металла представляет собой гидроксид натрия.

Соединение G:

[0067] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают превращение соединения F или его соли в соединение G или его соль. В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают превращение соединения F или его соли в соединение G. В данных вариантах осуществления соединение G или его соль получают путем смешивания соединения F или его соли с окисляющим средством и основанием с образованием соединения G или его соли.

[0068] В некоторых вариантах осуществления окисляющее средство выбрано из группы, состоящей из гипохлорита натрия, гипобромида натрия, N-бромсукцинимида, тетраацетата свинца и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления окисляющее средство предусматривает гипохлорит натрия.

[0069] В некоторых вариантах осуществления основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает гидроксид натрия.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединение G или его соль, полученные в соответствии с раскрытыми способами, является кристаллическим. Без ограничения какой-либо конкретной теорией считается, что соединение G или его соль, полученные в соответствии с раскрытыми в данном документе способами, могут существовать в различных кристаллических формах (например, форма 1 и форма 2).

[0071] Кристаллические формы соединения G могут быть проанализированы с применением любой подходящей методики. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму соединения G оценивают с применением одной или нескольких из следующих методик: дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), рентгеновская порошковая дифрактометрия, рентгеновская дифрактометрия монокристаллов (SCXRD) и/или титрование по методу Карла Фишера.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединение G или его соль предусматривает кристаллическую безводную форму 1 соединения G. В некоторых вариантах осуществления безводная форма 1 соединения G характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение  $\text{CuK}\alpha$  (1,54 Å)), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 7,17, 8,59, 11,44, 12,76, 13,62, 14,17, 15,34, 17,69, 20,25, 24,05, 24,34, 25,56, 29,85, 30,12, 31,38 и 34,37. В некоторых вариантах осуществления безводная форма 1 соединения G характеризуется дифрактограммой (XRPD, излучение

CuK $\alpha$  (1,54 Å)), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 7,17, 8,57, 12,74, 13,61, 21,53, 24,35, 29,85 и 34,99. В некоторых вариантах осуществления безводная форма 1 соединения G характеризуется кристаллической структурой, имеющей следующие свойства при измерении при 100 градусах Кельвина (т. е. -173 C):

Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/n$
Размеры элементарной ячейки	a=13,03402 (19) Å b=8,22157 (10) Å c=24,9338 (10) Å
	$\alpha=\gamma=90^\circ$ , $\beta=101,6656^\circ$
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	2616,72
Z	12
Z'	3
Плотность (г/см <sup>3</sup> )	1,114
R, %	5,29%

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при -173°C: a=13,0 Å; b=8,2 Å; c=24,9 Å;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=101,7^\circ$ .

[0074] В некоторых вариантах осуществления безводная форма 1 соединения G характеризуется кристаллической структурой, имеющей следующие свойства при измерении при комнатной температуре (т. е. 23°C):

Размеры элементарной ячейки	a=13,904 (6) Å b=8,411 (3) Å c=25,397 (10) Å
	$\alpha=\gamma=90^\circ$ , $\beta=103,13 (4)^\circ$
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	2724 (2)

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при 23°C: a=13,9 Å; b=8,4 Å; c=25,4 Å;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=103,1^\circ$ .

#### Форма 2

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединение G или его соль предусматривает кристаллическое форму 2 полугидрата соединения G. В некоторых вариантах осуществления форма 2 полугидрата соединения G характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение CuK $\alpha$  (1,54 Å)), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 10,82, 11,76, 14,07, 15,26, 16,02, 17,78, 20,79, 21,73, 22,27, 23,62, 24,78, 26,03, 29,2 30,04, 31,09, 32,22, 36,76, 40,39 и 41,44. В некоторых вариантах осуществления форма 2 полугидрата соединения G характеризуется рентгеновской

порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение  $\text{CuK}\alpha$  (1,54 Å)), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ) при 10,82, 21,73, 30,04, 32,22 и 40,39. В некоторых вариантах осуществления форма 2 полугидрата соединения G характеризуется кристаллической структурой, имеющей следующие свойства при измерении при 100 градусах Кельвина (т. е. -173 С):

Кристаллическая система	орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
Размеры элементарной ячейки	a=11,5202 (2) Å b=9,7734 (10) Å c=8,0610 (10) Å
	$\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	907,60 (2)
Z	4
Z'	1
Плотность (г/см <sup>3</sup> )	1,165
R, %	3,45%

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при -173°C: a=11,5 Å; b=9,8 Å; c=8,1 Å;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=90^\circ$ .

[0078] В некоторых вариантах осуществления форма 2 полугидрата соединения G характеризуется кристаллической структурой, имеющей следующие свойства при измерении при комнатной температуре (т. е. 23°C):

Размеры элементарной ячейки	a=8,179 (3) Å b=9,935 (3) Å c=11,601 (4) Å
	$\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	942,7 (6)

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при 23°C: a=8,2 Å; b=9,9 Å; c=11,6 Å;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=90^\circ$ .

[0080] Понятно, что исследования SCXRD могут быть осуществлены при температуре 100 К, и что исследования XRPD могут осуществляться при комнатной температуре.

Соторасиб:

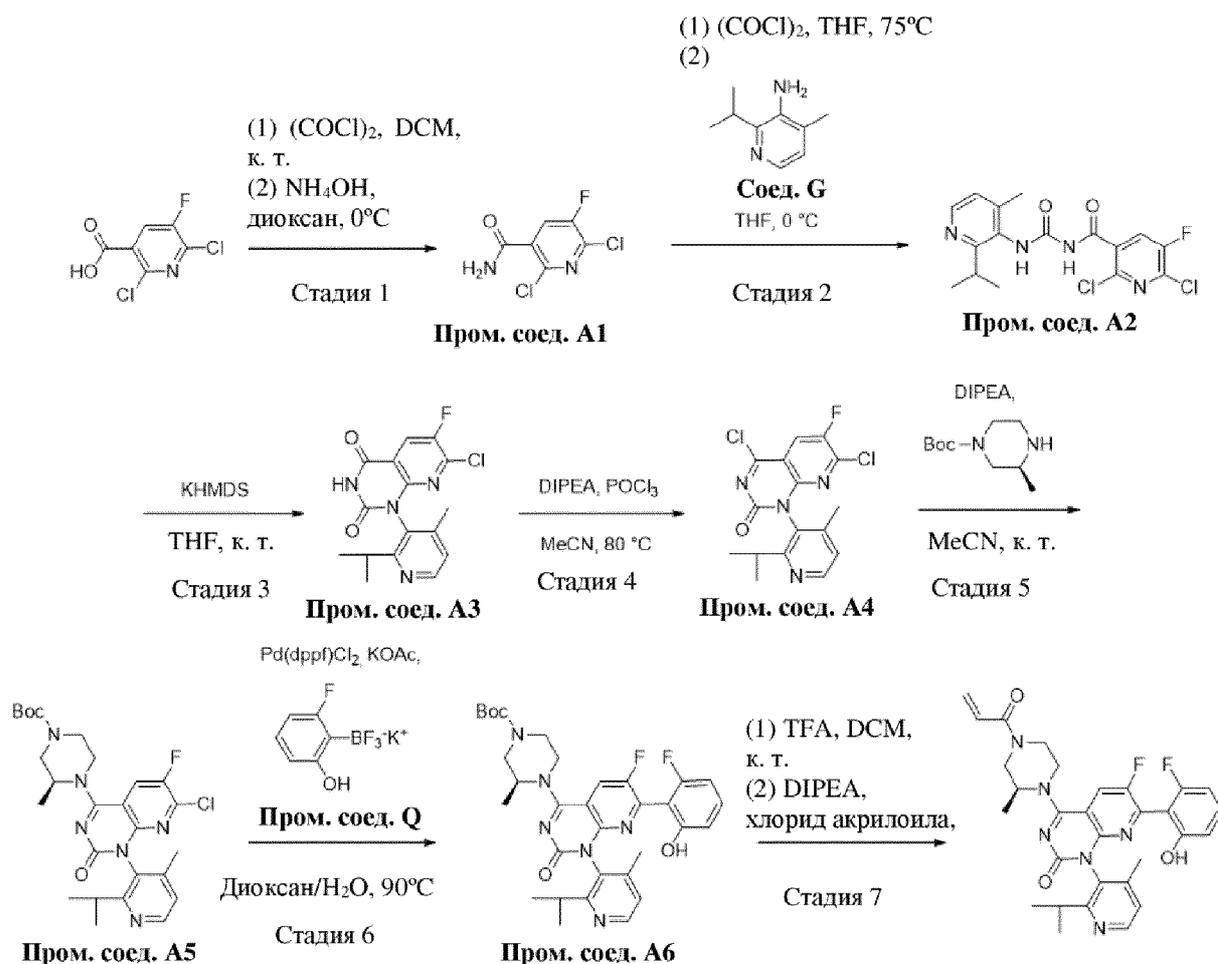
[0081] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают применение любого из соединения А, соединения F и соединения G или соли любого из вышеизложенных соединений, которые получают для образования соторасиба, например, как описано в публикации согласно РСТ № WO 2021/097207A1 и WO

2018/217651A1, обе из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[0082] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают применение любого из соединения А, соединения F и соединения G или соли любого из вышеизложенных соединений для образования соторасиба или любого промежуточного соединения соторасиба, как описано в любом синтезе соторасиба, представленном в данном документе.

[0083] Следующие промежуточные соединения соторасиба представляют собой иллюстративные примеры по настоящему изобретению и не предназначены для истолкования в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения. Соединение А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены в следующем пути синтеза для получения любого промежуточного соединения, представленного ниже, любого набора промежуточных соединений и/или собственно соторасиба.

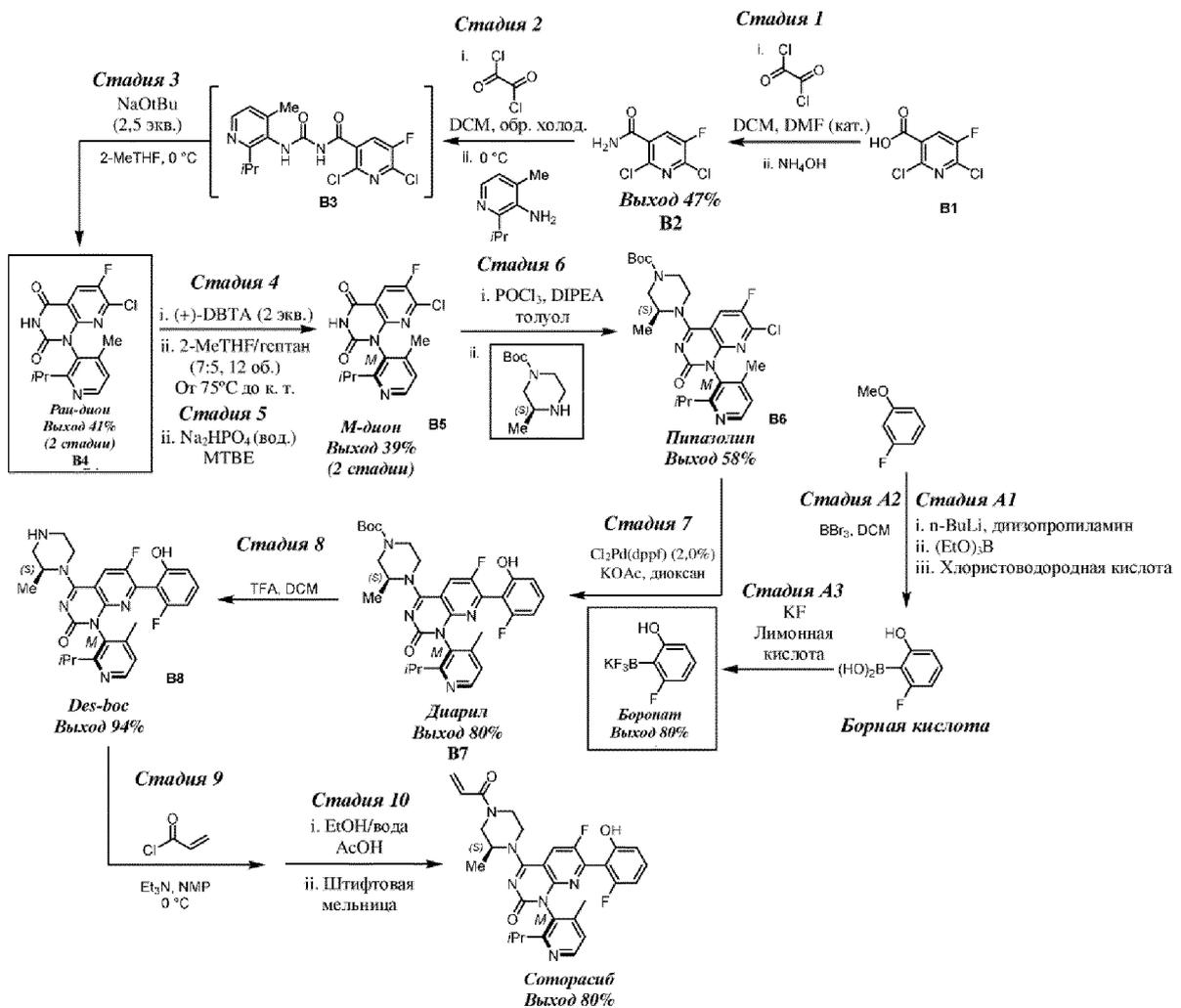
[0084] Синтез соторасиба и определенных соответствующих промежуточных соединений описан в заявке на патент США с регистрационным № 15/984855, поданной 21 мая 2018 г., (публикация заявки на патент США № 2018/0334454, 22 ноября 2018 г.), для которой испрашивается приоритет и испрашивается преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/509629, поданной 22 мая 2017 г., обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Ниже приводится путь синтеза, представленный в заявке на патент США с регистрационным № 15/984855. Раскрытые в другом месте данного документа соединения А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены и/или реализованы в следующем пути синтеза для получения любого промежуточного соединения, представленного в нем, любой совокупности промежуточных соединений (например, любого одного или нескольких промежуточных соединений А1, А2, А3, А4, А5 и/или А6) и/или собственно соторасиба.



Как будет понятно с точки зрения настоящего изобретения, соединение A, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены и/или реализованы в нескольких вариантах осуществления способов изготовления для получения любого одного или нескольких промежуточных соединений A2, A3, A4, A5, A6, соторасиба и/или их комбинаций. Такие способы могут включать любую комбинацию стадий, раскрытых в данном документе, например, способ изготовления (включая любые реагенты, требующиеся на любой стадии или стадиях), включающий следующие комбинации стадий: соединение B → соединение A → соединение G+A1 → A2; соединение G+A1 → A2 → A3; соединение B → соединение A → соединение G+A1 → A2 → A3 → A4 → A5 → A6; соединение B → соединение A → соединение G+A1 → A2 → A3 → A4 → A5 → A6 → соторасиб; соединение B → соединение A → соединение G+A1 → соторасиб; соединение B → соединение A → соединение G+A1 → A2 → A5 → A6 → соторасиб; или любые другие варианты комбинаций стадий, раскрытых в вышеизложенной схеме (например, опуская или включая любую стадию, представленную выше).

[0085] Другой синтез соторасиба и определенных соответствующих промежуточных соединений описан в международной заявке № PCT/US19/61815, поданной 15 ноября 2019 г. (публикация согласно PCT № WO 2020/102730, 22 мая 2020 г.), для которой испрашивается приоритет и испрашивается преимущество по

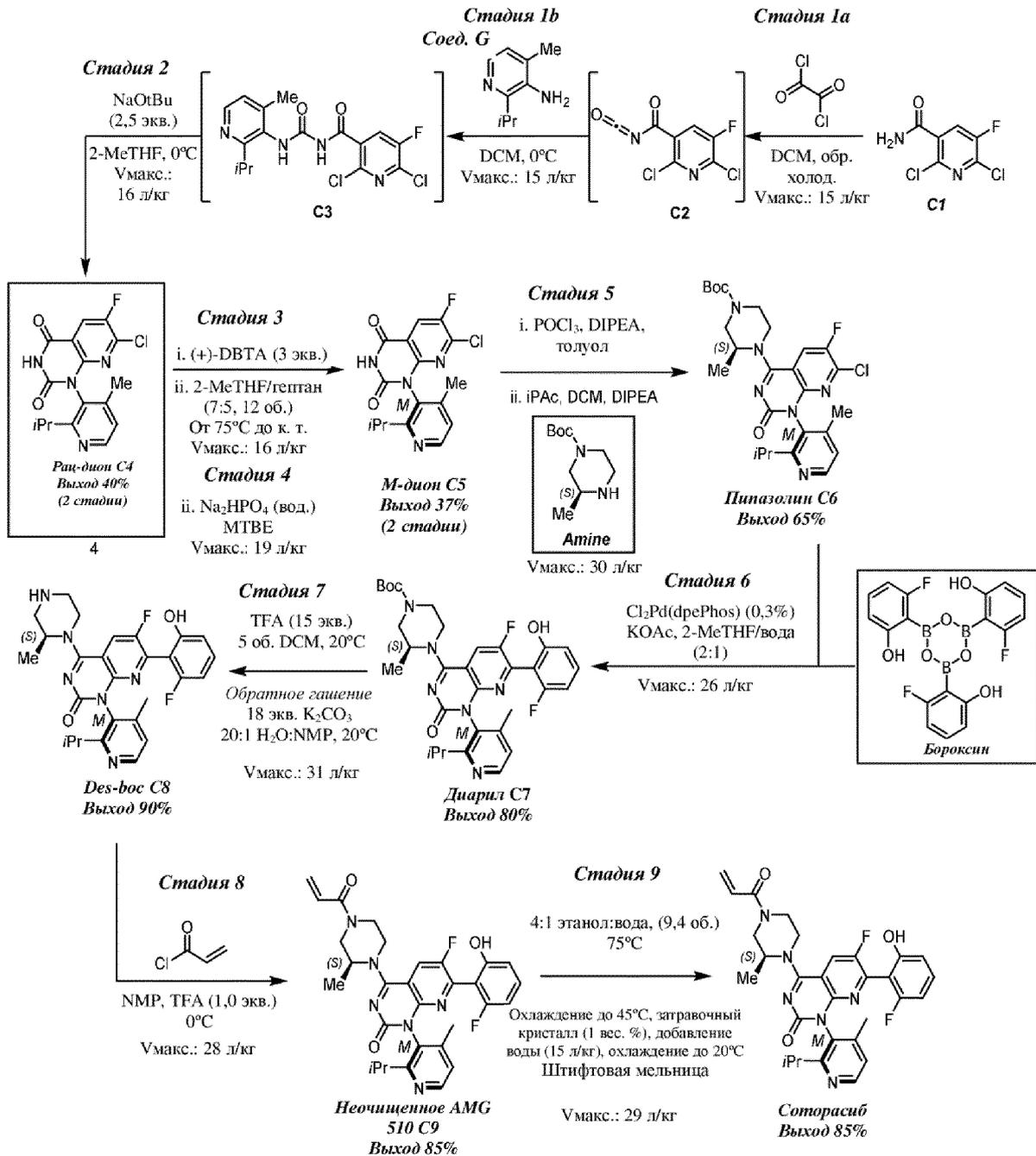
предварительной заявке на патент США № 62/768802, поданной 16 ноября 2018 г., обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Ниже приводится путь синтеза, представленный в международной заявке № PCT/US19/61815. Раскрытые в другом месте данного документа соединения А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены и/или реализованы в следующем пути синтеза для получения любого промежуточного соединения, представленного ниже, любого набора промежуточных соединений (например, любого одного или нескольких промежуточных соединений В3, В4, В5, В6, В7, В8 и/или их комбинаций) и/или собственно соторасиба. Как будет понятно, соединение А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть реализованы в пути синтеза с одним или несколькими из В1 и/или В2 для получения, например, В3 или любого промежуточного соединения, представленных ниже, любой совокупности промежуточных соединений (например, любого одного или нескольких промежуточных соединений В3, В4, В5, В6, В7 и/или В8) и/или собственно соторасиба.



Как будет понятно с точки зрения настоящего изобретения, соединение А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены и/или реализованы в нескольких вариантах осуществления

способов изготовления для получения любого одного или нескольких промежуточных соединений В3, В4, В5, В6, В7, В8, соторасиба и/или их комбинаций. Такие способы могут включать любую комбинацию стадий, раскрытых в данном документе, например, способ изготовления (включая любые реагенты, требующиеся на любой стадии или стадиях), включающий следующие комбинации стадий: соединение В → соединение А → соединение G+B2 → В3; соединение G+B2 → В3 → В4; соединение В → соединение А → соединение G+B2 → В3 → В4 → В5 → В6 → В7; соединение В → соединение А → соединение G+B2 → В3 → В4 → В5 → В6 → В7 → В8 → соторасиб; соединение В → соединение А → соединение G+B2 → соторасиб; соединение В → соединение А → соединение G+B2 → В3 → В7 → В8 → соторасиб; или любые другие варианты комбинаций стадий, раскрытых в вышеизложенной схеме (например, опуская или включая любую стадию, представленную выше).

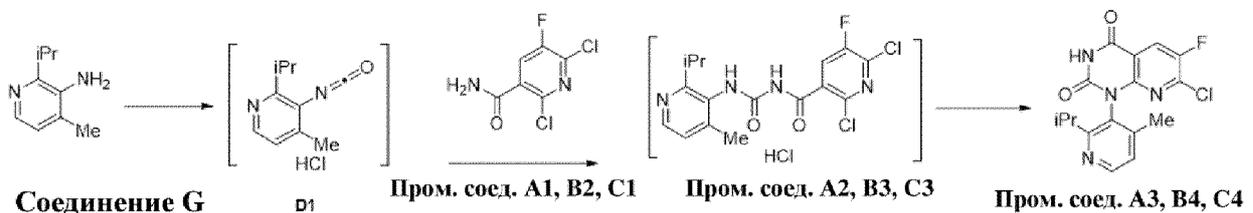
[0086] Другой синтез соторасиба и соответствующих промежуточных соединений описан в международной заявке № PCT/US2020/060421, поданной 13 ноября 2020 г., (публикация согласно PCT № WO2021/097212, 20 мая 2021 г.), для которой испрашивается приоритет и испрашивается преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/935502, поданной 14 ноября 2019 г., обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Ниже приводится путь синтеза, представленный в международной заявке № PCT/US2020/060421. Раскрытые в другом месте данного документа соединения А, соединения F и/или соединения G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены и/или реализованы в следующем пути синтеза для получения любого промежуточного соединения, представленного ниже, любой совокупности промежуточных соединений (например, любого одного или нескольких промежуточных соединений С3, С4, С5, С6, С7, С8, С9 и/или их комбинаций) и/или собственно соторасиба. Как будет понятно, соединения А, соединения F и/или соединения G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть реализованы в пути синтеза с одним или несколькими из С1 и/или С2 для получения, например, С3 или любого промежуточного соединения, представленного ниже, любой совокупности промежуточных соединений (например, любого одного или нескольких промежуточных соединений С3, С4, С5, С6, С7, С8 и/или С9) и/или собственно соторасиба.



Как будет понятно с точки зрения настоящего изобретения, соединение А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены и/или реализованы в нескольких вариантах осуществления способов изготовления для получения любого одного или нескольких промежуточных соединений C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, соторасиба и/или их комбинаций. Такие способы могут включать любую комбинацию стадий, раскрытых в данном документе, например, способ изготовления (включая любые реагенты, требующиеся на любой стадии или стадиях), включающий следующие комбинации стадий: соединение В → соединение А → соединение G+C2 → C3; соединение G+C2 → C3 → C4; соединение В → соединение А → соединение G+C2 → C3 → C4 → C5 → C6 → C7; соединение В → соединение А → соединение G+C2 → C3 → C4 → C5 → C6 → C7 → C8 → C9 → соторасиб; соединение В

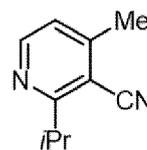
→ соединение А → соединение G+C2 → соторасиб; соединение В → соединение А → соединение G+C2 → C3 → C7 → C8 → соторасиб; соединение А → соединение G+C2 → C3 → C9 → соторасиб; или любые другие варианты комбинаций стадий, раскрытых в вышеизложенной схеме (например, опуская или включая любую стадию, представленную выше).

[0087] Другой синтез соторасиба и соответствующих промежуточных соединений описан в международной заявке № PCT/US2021/060048, поданной 19 ноября 2021 г., (публикация согласно PCT № WO2022/109242, 27 мая 2022 г.), для которой испрашивается приоритет и испрашивается преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/116703, поданной 20 ноября 2020 г., обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Ниже приводится путь синтеза, представленный в международной заявке № PCT/US2021/060048. Раскрытые в другом месте данного документа соединения А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены и/или реализованы в следующем пути синтеза для получения любого промежуточного соединения, представленного ниже, любого набора промежуточных соединений (например, D1) и/или собственно соторасиба. Как будет понятно, соединение А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть реализованы в пути синтеза, показанном ниже и/или показанном выше, с одним или несколькими из A1, A2, A3, A4, A5, A6, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, C1, C3, C4, C5, C6, C7, C8 и/или C9 для получения, например, и/или соторасиба или любого другого промежуточного соединения, раскрытого в данном документе. Как будет понятно с точки зрения настоящего изобретения, соединение А, соединение F и/или соединение G или соль любого из вышеизложенных соединений могут быть применены и/или реализованы в нескольких вариантах осуществления способов изготовления для получения любого одного или нескольких промежуточных соединений A1, A2, A3, A4, A5, A6, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, C1, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, соторасиба и/или их комбинаций. Такие способы могут включать любую комбинацию стадий, раскрытых в данном документе (или исключать любую комбинацию стадий).



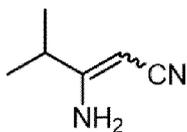
[0088] Используемые в данном документе “промежуточные” соединения, включают структуры, полученные из описанных процедур синтеза, либо выделенные или образованные in-situ, либо невыделенные перед получением конечного требуемого соединения. Такие промежуточные соединения включены в объем настоящего изобретения. Иллюстративные варианты осуществления таких промежуточных соединений изложены в другом месте данного документа.

## ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ



1. Способ получения соединения А или его соли, (А), включающий:

смешивание соединения В или его соли и кротонового альдегида в растворителе и в присутствии каталитического реагента с образованием соединения А или его соли, где каталитический реагент предусматривает кислотный катализатор, органокатализатор или



их комбинацию, (В).

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где кислотный катализатор предусматривает кислоту Бренстеда-Лоури.

3. Способ согласно варианту осуществления 2, где кислота Бренстеда-Лоури представляет собой трифторметансульфокислоту (ТfОН).

4. Способ согласно варианту осуществления 1, где кислотный катализатор предусматривает кислоту Льюиса.

5. Способ согласно варианту осуществления 4, где кислота Льюиса предусматривает галогенид металла, трифлат, эфират бора или их комбинацию.

6. Способ согласно варианту осуществления 5, где галогенид металла выбран из группы, состоящей из  $AlCl_3$ ,  $CuCl_2$ ,  $FeCl_3$ ,  $ZnBr_2$  и их комбинации.

7. Способ согласно варианту осуществления 6, где галогенид металла представляет собой  $FeCl_3$ .

8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-7, где трифлат выбран из группы, состоящей из трифлата металла, силилового трифлата и их комбинации.

9. Способ согласно варианту осуществления 8, где трифлат металла выбран из группы, состоящей из  $Al(OTf)_3$ ,  $Bi(OTf)_3$ ,  $Cu(OTf)_2$ ,  $Sc(OTf)_3$ ,  $In(OTf)_3$ ,  $La(OTf)_3$ ,  $Yb(OTf)_3$ ,  $Zn(OTf)_2$  и их комбинации.

10. Способ согласно варианту осуществления 8, где трифлат представляет собой силиловый трифлат.

11. Способ согласно варианту осуществления 8 или 10, где силиловый трифлат представляет собой  $TMSOTf$ .

12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-11, где эфират бора представляет собой  $BF_3Et_2O$ .

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 75 мол. % в пересчете на соединение В.

14. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 50 мол. % в пересчете на

соединение В.

15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 20 мол. % в пересчете на соединение В.

16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем 50 мол. % в пересчете на соединение В.

17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где органокатализатор предусматривает амин или его соль.

18. Способ согласно варианту осуществления 17, где амин предусматривает аминокислоту или ее соль.

19. Способ согласно варианту осуществления 17 или 18, где амин предусматривает вторичный амин или его соль.

20. Способ согласно варианту осуществления 19, где вторичный амин или его соль представляет собой диалкиламин, гетероциклический амин или их комбинацию.

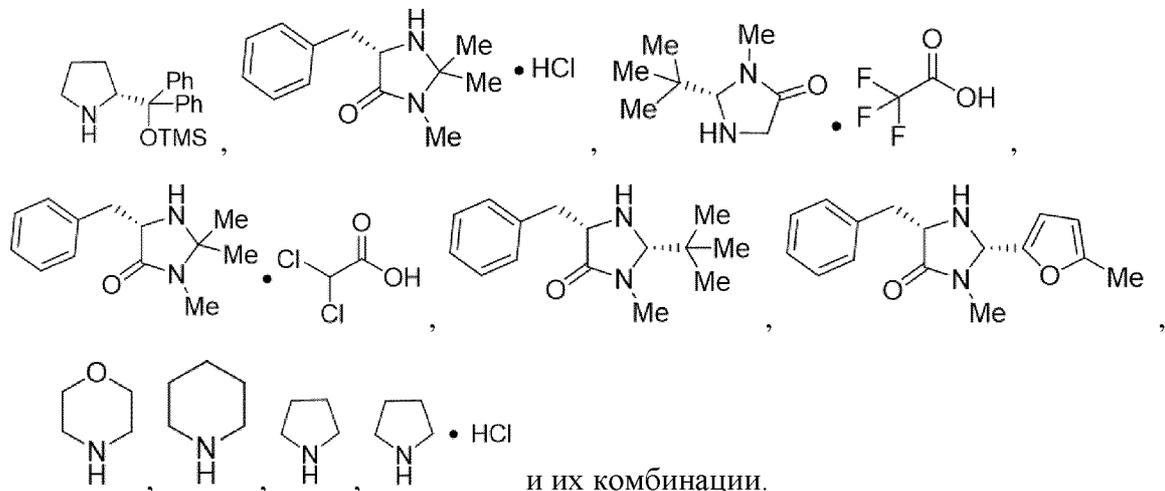
21. Способ согласно варианту осуществления 19 или 20, где вторичный амин или его соль выбраны из группы, состоящей из бензилметиламина, диизопропиламина,  $\beta$ -аланина, D, L-пролина, L-пролина, пролинола, морфолина, пиперидина, пирролидина и их комбинации.

22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где органокатализатор предусматривает пирролидин или его соль.

23. Способ согласно варианту осуществления 22, где соль пирролидина выбрана из группы, состоящей из гексафторфосфата пирролидина, бензоата пирролидина, мезилата пирролидина, фторбората пирролидина, гидрохлорида пирролидина, трифторацетата пирролидина, ацетата пирролидина и их комбинации.

24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где органокатализатор предусматривает гидрохлорид пирролидина.

25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где органокатализатор выбран из группы, состоящей из:



26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-25, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 200 мол. % в пересчете на соединение В.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 150 мол. % в пересчете на соединение В.

28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 100 мол. % в пересчете на соединение В.

29. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 75 мол. % в пересчете на соединение В.

30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-29, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 50 мол. % в пересчете на соединение В.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-30, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем 10 мол. % в пересчете на соединение В.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, где растворитель предусматривает полярный апротонный растворитель.

33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, где растворитель выбран из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, изопропанола, уксусной кислоты, ацетонитрила, ацетона, циклопентилметилового эфира, этилацетата, метилизобутилкетона, изопропилацетата, тетрагидрофурана, метил-трет-бутилового эфира, N-метилпирролидона, диметилсульфоксида, диметилформамида, толуола, n-гептана и их комбинации.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, где растворитель выбран из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, изопропанола, уксусной кислоты, ацетонитрила, диметилформамида, N-метилпирролидона, диметилсульфоксида и их комбинации.

35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, где растворитель выбран из группы, состоящей из циклопентилметилового эфира, этилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана и их комбинации.

36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, где растворитель предусматривает ацетонитрил.

37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-36, где растворитель присутствует в количестве, составляющем от 5 объемов до 40 объемов (л/кг) в пересчете на соединение В.

38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-37, где растворитель присутствует в количестве, составляющем 10 объемов (л/кг) в пересчете на соединение В.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где смешивание осуществляют при температуре, составляющей от 0°C до 150°C.

40. Способ согласно варианту осуществления 39, где температура составляет от 20°C до 110°C.

41. Способ согласно варианту осуществления 39, где температура составляет от 40°C до 80°C.

42. Способ согласно варианту осуществления 39, где температура составляет от 50°C до 70°C.

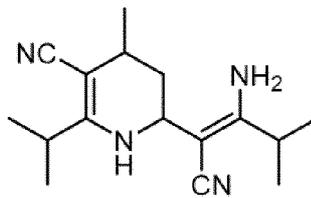
43. Способ согласно варианту осуществления 39, где температура составляет 60 С.

44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-43, где кротоновый альдегид присутствует в молярном избытке относительно соединения В.

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-44, где кротоновый альдегид присутствует в количестве, составляющем от 1,1 до 5 молярных эквивалентов относительно соединения В.

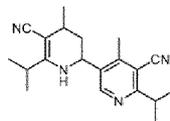
46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-45, где кротоновый альдегид присутствует в количестве, составляющем 2 молярных эквивалента относительно соединения В.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где соединение А



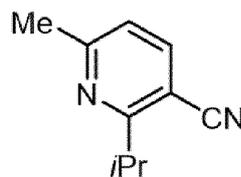
по сути не содержит соединения D

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-47, где соединение А



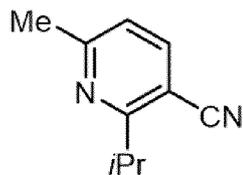
по сути не содержит соединения E

49. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, где соединение А



по сути не содержит соединения С

50. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, где способ



обеспечивает получение соединения А

в молярном отношении к

соединению С, составляющем от 1,5:1 до 99:1 или больше.

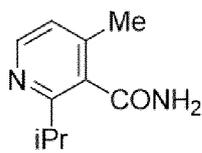
51. Способ согласно варианту осуществления 50, где молярное отношение соединения А к соединению С составляет более 99:1.

52. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-51, где выход соединения А составляет от 10% до 90% в пересчете на соединение В.

53. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-52, где выход соединения А составляет от 50% до 75% в пересчете на соединение В.

54. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-53, дополнительно включающий смешивание пирролидина и хлористоводородной кислоты во втором растворителе с образованием гидрохлорида пирролидина.

55. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-54, дополнительно включающий нагревание соединения А или его соли до температуры, составляющей по меньшей мере 30°C, в присутствии кислоты или основания с образованием соединения F



или его соли,

(F).

56. Способ согласно варианту осуществления 55, где соединение А или его соль нагревают до температуры, составляющей от 65 С до 110 С.

57. Способ согласно варианту осуществления 55 или 56, где температура составляет 100°C.

58. Способ согласно любому из вариантов осуществления 55-57, где кислота выбрана из группы, состоящей из серной кислоты, хлористоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинации.

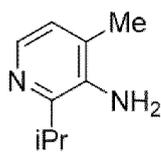
59. Способ согласно любому из вариантов осуществления 55-58, где кислота предусматривает серную кислоту.

60. Способ согласно любому из вариантов осуществления 55-57, где основание предусматривает гидроксид металла.

61. Способ согласно любому из вариантов осуществления 55-57 и 60, где основание представляет собой гидроксид металла.

62. Способ согласно варианту осуществления 60 или 61, где гидроксид металла представляет собой гидроксид натрия.

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-62, дополнительно включающий смешивание соединения F с окисляющим средством и основанием с



образованием соединения G, (G).

64. Способ согласно варианту осуществления 63, где окисляющее средство выбрано из группы, состоящей из гипохлорита натрия, гипобромида натрия, N-бромсукцинимиды, тетраацетата свинца и их комбинации.

65. Способ согласно варианту осуществления 63 или 64, где окисляющее средство предусматривает гипохлорит натрия.

66. Способ согласно любому из вариантов осуществления 63-65, где основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и их комбинации.

67. Способ согласно любому из вариантов осуществления 63-66, где основание предусматривает гидроксид натрия.

68. Способ согласно любому из вариантов осуществления 55-67, где нагревание, предусмотренное в любом из вариантов осуществления 55-67, и смешивание, предусмотренное в любом из вариантов осуществления 63-67, выполняют в одном реакционном сосуде.

69. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-68, дополнительно включающий применение любого из соединения А или его соли, соединения В или его соли, соединения F или его соли и соединения G или его соли с образованием соторасиба.

70. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-54, дополнительно включающий применение соединения А или его соли с образованием соединения F или его соли.

71. Способ согласно любому из вариантов осуществления 55-62, дополнительно включающий применение соединения F или его соли с образованием соединения G или его соли.

72. Способ согласно варианту осуществления 71, где соединение G является кристаллическим и характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение  $\text{CuK}\alpha$  (1,54 Å)), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 7,17, 8,59, 11,44, 12,76, 13,62, 14,17, 15,34, 17,69, 20,25, 24,05, 24,34, 25,56, 29,85, 30,12, 31,38 и 34,37.

73. Способ согласно варианту осуществления 72, где соединение G характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 7,17, 8,57, 12,74, 13,61, 21,53, 24,35, 29,85 и 34,99.

74. Способ согласно варианту осуществления 72 или 73, где соединение G является безводным.

75. Способ согласно любому из вариантов осуществления 72-74, где соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при  $-173\text{ C}$ :  $a=13,0\text{ Å}$ ;  $b=8,2\text{ Å}$ ;  $c=24,9\text{ Å}$ ;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=101,7^\circ$ .

76. Способ согласно любому из вариантов осуществления 72-74, где соединение G

характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при 23 С:  $a=13,9 \text{ \AA}$ ;  $b=8,4 \text{ \AA}$ ;  $c=25,4 \text{ \AA}$ ;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=103,1^\circ$ .

77. Способ согласно варианту осуществления 71, где соединение G является кристаллическим и характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение  $\text{CuK}\alpha$  ( $1,54 \text{ \AA}$ )), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 10,82, 11,76, 14,07, 15,26, 16,02, 17,78, 20,79, 21,73, 22,27, 23,62, 24,78, 26,03, 29,2 30,04, 31,09, 32,22, 36,76, 40,39 и 41,44.

78. Способ согласно варианту осуществления 77, где соединение G характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 10,82, 21,73, 30,04, 32,22 и 40,39.

79. Способ согласно варианту осуществления 77 или 78, где соединение G представляет собой полугидрат.

80. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-79, где соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при -173 С:  $a=11,5 \text{ \AA}$ ;  $b=9,8 \text{ \AA}$ ;  $c=8,1 \text{ \AA}$ ;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=90^\circ$ .

81. Способ согласно любому из вариантов осуществления 75-77, где соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при 23 С:  $a=8,2 \text{ \AA}$ ;  $b=9,9 \text{ \AA}$ ;  $c=11,6 \text{ \AA}$ ;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=90^\circ$ .

#### ПРИМЕРЫ

[0089] Следующими примерами дополнительно иллюстрируются раскрытые способы, но, конечно же, они не должны рассматриваться как ограничивающие их объем каким-либо образом.

[0090] В данном документе используются следующие сокращенные названия: ЯМР относится к ядерному магнитному резонансу; к. т. относится к комнатной температуре; EOR относится к концу реакции; LC относится к жидкостной хроматографии; катализатор Йоргенсена относится к (2*R*)-2-[дифенил[(триметилсилил)окси]метил]пирролидину, если не указано иное, и LСАР относится к проценту площади согласно жидкостной хроматографии.

#### Общая экспериментальная информация

[0091] **Общая информация о реагентах.** Пирролидин, безводный раствор хлороводорода (3 М в циклопентилметилом эфире), хлорид железа (III) (безводный, порошок,  $\geq 99,99\%$  следовые количества металлов) и безводный ацетонитрил (MeCN) приобретали у Sigma Aldrich и использовали в том виде, в котором они были получены. Соль гидрохлорида пирролидина получали непосредственно перед проведением реакций циклизации. 1,2,4,5-Тетрахлор-3-нитробензол (TCNB) использовали в качестве внутреннего стандарта для количественного анализа с применением ЯМР при оптимизации реакции. Все остальные реагенты и растворители приобретали у различных коммерческих поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены.

[0092] **Общая процедура синтеза соединения А.** В реакционный сосуд (например, скнтилляционный флакон с завинчивающейся крышкой (Chemglass, 20,0 мл, номер по

каталогу CG-4912-05)) вносили магнитную мешалку (Biotage, яйцевидной формы, артикул 353930), источник  $\text{NH}_3$  (1,0 экв.), или кислоту Бренстеда (1,0 экв.), или хлорид железа (III) (29,4 мг, 0,18 ммоль, 0,1 экв.), или органокатализатор (свободное основание или соль согласно указанного стехиометрического количества в таблицах) и толуол или ацетонитрил (2 мл). Раствор катализатора перемешивали при к. т. в течение 10 мин. К раствору катализатора добавляли кротоновый альдегид (3,63 ммоль, 2,0 экв.) и соединение В (1,81 ммоль, 1 экв.). Сосуд закрывали (например, флакон закрывали крышкой) и реакцию перемешивали при указанной температуре в течение указанного времени проведения реакции. Обработка: реакцию перемешивали до к. т. и нейтрализовывали с применением 6 н. NaOH (т. е. в равном стехиометрическом количестве с кислотными катализаторами). Раствор перемешивали в течение 5 мин, затем переносили в круглодонную колбу объемом 25 мл. Органический слой отделяли от водного слоя и концентрировали под вакуумом. Анализ результата: Полученный остаток пропускали через короткий кварцевый фильтр, концентрировали под вакуумом и подвергали анализу посредством  $^1\text{H}$  ЯМР для определения количественного выхода (т. е. определяли по весовым количествам внутренних стандартов и реакционной аликвоты, а также по соответствующему соотношению интегралов протонов) и региоселективности (т. е. определяли по соотношению интегралов протонов)  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,11 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 3,55 (spt,  $J=6,8$  Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,35 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,9, 151,6, 151,4, 122,2, 115,8, 108,9, 34,6, 21,7 (2C), 20,5. IR (в чистом виде,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2968, 2931, 2223, 1578, 1563, 1469, 1408, 1380, 1361, 1334, 1106, 933, 833, 431. HRMS (DART-TOF) масса/заряд:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Рассч. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2$  161,1073; Найденное значение 161,1074.

[0093] **Процедура синтеза соединения С:** в реакционный сосуд (например, круглодонную колбу объемом 25 мл), оснащенный конденсатором и магнитной мешалкой (Biotage, яйцевидной формы, артикул 353930), вносили соединение В (1,66 ммоль, 1 экв.), 3-оксобутаналь в виде натриевой соли (3,32 ммоль, 2,0 экв.) и безводный 1,4-диоксан (1,0 мл). Раствор охлаждали до 0 °С и добавляли раствор хлороводорода (0,82 мл, 4,0 М, диоксан). Реакционную смесь нагревали до 110 °С и перемешивали в течение ночи. Обработка: реакцию перемешивали до к. т. и нейтрализовывали с применением 6 н. NaOH (т. е. в равном стехиометрическом количестве с кислотными катализаторами). Раствор перемешивали в течение 5 мин, затем переносили в круглодонную колбу объемом 25 мл. Органический слой отделяли от водного слоя и концентрировали под вакуумом. Соединение С очищали с применением Biotage Isolera™ Spektra Systems с ACI™ (5% этилацетата в гептане) с выходом выделенного вещества 15% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,52 (spt,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,1, 162,3, 140,1, 120,3, 117,2, 104,5, 34,5, 24,9 (2C), 21,5.

[0094] **Процедура синтеза соединения D:** в реакционный сосуд (например, круглодонную колбу объемом 50 мл) вносили магнитную мешалку (Biotage, яйцевидной

формы, артикул 353930), хлорид железа (III) (29,4 мг, 0,18 ммоль, 0,1 экв.), гидрохлорид пирролидина (0,5 экв.) и ацетонитрил (2,0 мл). К раствору катализатора добавляли кротоновый альдегид (3,63 ммоль, 2,0 экв.) и соединение В (1,81 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и концентрировали под вакуумом. Соединение D очищали с применением Biotage Isolera™ Spektra Systems с АСИ™ (5-20% этилацетата в гептане) с выходом выделенного вещества 14% в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ 5,11 (br s, 2H), 4,97 (br s, 1H), 3,87-3,97 (m, 1H), 3,01 (td, J=6,95, 13,94 Гц, 1H), 2,93 (spt, J=7,03 Гц, 1H), 2,42-2,49 (m, 1H), 1,78 (ddd, J=5,38, 8,83, 13,03 Гц, 1H), 1,49 (td, J=4,10, 13,01 Гц, 1H), 1,15 (td, J=7,43, 13,29 Гц, 15H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 20,77 (s, 1 C) 22,22 (s, 1 C) 28,30 (s, 1 C) 33,57 (s, 1 C) 34,20 (s, 1 C) 34,53 (s, 1 C) 45,06 (s, 1 C) 76,76 (s, 1 C) 78,97 (s, 1 C) 121,49 (s, 1 C) 123,17 (s, 1 C) 162,40 (s, 1 C) 166,04 (s, 1 C). HRMS (DART-TOF) масса/заряд: [M+H]<sup>+</sup> Рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub> 273,2074; Найденное значение 273,2074.

**Процедура синтеза соединения E:** в реакционный сосуд (например, сцинтилляционный флакон с завинчивающейся крышкой (Chemglass, 20,0 мл, номер по каталогу CG-4912-05)) вносили магнитную мешалку (Biotage, яйцевидной формы, артикул 353930), гидрохлорид пирролидина (0,5 экв.) и диметилсульфоксид (20,0 мл). К раствору катализатора добавляли кротоновый альдегид (3,63 ммоль, 2,0 экв.) и соединение В (1,81 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Обработка: реакционную смесь охлаждали до к. т. и нейтрализовывали с применением б н. NaOH (т. е. в равном стехиометрическом количестве с кислотными катализаторами). Раствор перемешивали в течение 5 мин, затем переносили в делительную воронку объемом 250 мл. В воронку добавляли 100 мл воды для способствования разделению фаз. Для экстракции органического содержимого из водного слоя использовали этилацетат. Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Соединение E очищали с применением Biotage Isolera™ Spektra Systems с АСИ™ (5-20% этилацетата в гептане) с выходом выделенного вещества 10% в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 5,42 (br s, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 3,48 (spt, J=6,74 Гц, 1H), 3,06 (spt, J=7,01 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,29 (dd, J=3,74, 6,71 Гц, 6H), 1,23 (d, J=7,02 Гц, 3H), 1,17 (d, J=7,10 Гц, 3H), 1,12-1,15 (m, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ 17,54 (s, 1 C) 20,68 (s, 1 C) 20,94 (s, 1 C) 21,26 (s, 1 C) 22,04 (s, 1 C) 22,17 (s, 1 C) 26,49 (s, 1 C) 33,63 (s, 1 C) 35,25 (s, 1 C) 35,44 (s, 1 C) 48,35 (s, 1 C) 77,40 (s, 1 C) 110,19 (s, 1 C) 117,25 (s, 1 C) 122,37 (s, 1 C) 136,00 (s, 1 C) 149,28 (s, 1 C) 151,20 (s, 1 C) 162,58 (s, 1 C) 169,20 (s, 1 C).

[0095] **Общая информация по очистке.** Все процедуры обработки и очистки проводили с применением химически чистых для анализа растворителей. Органические растворы концентрировали *in vacuo* с применением роторного испарителя Buchi. Если не указано иное, соединения очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием силикагеля 40-63 мкм (SiliCycle SiliaFlash® F60) или с применением Biotage Isolera™ Spektra Systems с АСИ™.

[0096] **Общая аналитическая информация.** Все субстраты и продукты характеризовали с применением  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ИК-спектроскопии, элементного анализа или HRMS и анализа температуры плавления (для твердых веществ). Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР регистрировали с применением прибора Bruker 600 МГц (Avance-600) со 100-позиционным устройством для замены проб SampleXpress ( $^1\text{H}$ , 600 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 151 МГц), Bruker 500 МГц (Avance-500) с 5 мм z-градиентным датчиком BBFO ( $^1\text{H}$ , 500 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 126 МГц), Bruker 400 МГц (Avance III-400) с 25-позиционным устройством для замены проб SampleXpress или Bruker 400 МГц (Avance-400) ( $^1\text{H}$ , 400 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 101 МГц). Все данные ЯМР при 600 МГц собирали в образцах, растворенных в ацетонитриле- $d_3$ , где  $^1\text{H}$  относился к пику остаточного растворителя при 1,96 ppm и  $^{13}\text{C}$  относился к сигналу растворителя при 1,39 ppm. Все данные ЯМР  $^1\text{H}$  приведены в единицах  $\delta$ , частях на миллион (ppm), и измерения выполняли относительно сигнала остаточного протона в дейтерированном растворителе при 7,26 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ). Все спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  отделены от  $^1\text{H}$  и представлены в ppm относительно сигнала растворителя при 77,16 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ). Данные представлены в следующем виде: химический сдвиг, кратность (s=синглет, d=дублет, dd=дублет дублетов, t=триплет, td=триплет дублетов, q=квартет, quin=квинтет, sep=септет, m=мультиплет, br=широкий синглет), константы взаимодействия  $J$  (Hz) и интегрирование. Интеграция сигналов ароматических протонов в ЯМР  $^1\text{H}$  соединений А и С может быть использована для контроля выхода и селективности реакции с применением 1,2,4,5-тетрахлор-3-нитробензола (TCNB) в качестве внутреннего стандарта.

[0097] ИК-спектры регистрировали на спектрометре Thermo Scientific Nicolet iS5 FT-IR (iD5 ATR, ромб) и представлены в виде частоты поглощения ( $\text{cm}^{-1}$ ). Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на ThermoFischer Q-Exactive.

[0098] Продукты также анализировали с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Иллюстративные условия HPLC для анализа включают следующее:

[0099] в некоторых примерах ниже выходы и чистоту реакций определяли с применением количественной HPLC с применением способа, описанного в таблице 1. Способ (34 мин) откалиброван по соединениям А ( $t_r=16,446$  мин), соединению D ( $t_r=17,125$  мин) и соединению Е ( $t_r=24,496$  мин). В способе HPLC использовали двухкомпонентную подвижную фазу, содержащую 20 mM формиата аммония в воде (подвижная фаза А) и ацетонитрил (подвижная фаза В). Образцы разбавляли с применением 50% (об./об.) ацетонитрила в воде.

Таблица 1. Рабочие параметры HPLC

Заданное значение температуры колонки	21 C, установлено $\pm 1^\circ\text{C}$ в качестве пределов для вывода сигналов тревоги
Температура автоматического пробоотборника	$5 \pm 5$ C

Скорость потока	0,9 мл/мин		
Вводимый объем	5 мкл		
Градиент	Время (мин)	%А	%В
	0,0	95	5
	5,0	75	25
	25,0	35	65
	26	10	90
	29,0	10	90
	29,1	95	5
	34	95	5
Время исследования	34 минут		
УФ-обнаружение	256 нм, также получали при 240 нм Щель: 4 нм Установлена “ширина полосы пропускания” на “4”, “референтная длина волны” на “ВЫКЛ.” Частота дискретизации: 5 Гц		

[00100] Время удерживания (RT) соединений А, D и E и соответствующие площади пиков использовали для оценки выхода и распределения продукта.

[00101] **Анализ с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** данные DSC получали с применением TA Instruments Q200 DSC. Примерно 2-8 мг образца помещали в герметичный алюминиевый тигель Tzero из алодированного алюминия, закрывали герметичной крышкой Tzero, уравнивали при температуре 25°C в течение 5 мин и выполняли сканирование при от приблизительно 25°C до 80-100°C со скоростью приблизительно 10°C/мин в условиях продувки азотом приблизительно 50 мл/мин.

[00102] **Термогравиметрический анализ (TGA):** показатели TGA регистрировали с применением прибора TA Q500. Примерно 10-20 мг образца добавляли в предварительно тарированный алюминиевый тигель для TGA. TGA выполняли путем уравнивания образца при 25°C в течение 5 мин при скорости нагревания приблизительно 10°C/мин в диапазоне температур от приблизительно 25°C до 80-100°C в условиях продувки азотом при скорости потока приблизительно 60 мл/мин.

[00103] **Анализ с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD):** данные XRPD получали с применением дифрактометра PANalytical X'Pert PRO. Образцы сканировали при температуре окружающей среды (20-23 C) в непрерывном режиме от 5-45 градусов ( $2\theta$ ) с размером шага 0,0334 градуса при 45 кВ и 40 мА с излучением  $\text{CuK}\alpha$  (1,54 Å). Путь падающего пучка был оборудован щелью Соллера 0,02 рад, маской 15 мм, фиксированной антирассеивающей щелью 4 градуса и

программируемой щелью расходимости. Отраженный пучок был оборудован щелью Соллера 0,02 рад, программируемой антирассеивающей щелью и никелевым фильтром 0,02 мм. Образцы готовили на держателе образцов с низким фоном и помещали на вращающийся столик с временем вращения 2 с.

Анализ с применением рентгеновской дифрактометрии монокристаллов (SCXRD):

[00104] получение монокристаллов формы 1 соединения G и формы 2 соединения G: монокристаллы формы 1 соединения G получали путем высушивания образца формы 2 под вакуумом при 40 С в течение 4 дней. Образец формы 2 суспендировали в 1:9 MeCN:H<sub>2</sub>O и использовали для анализа с применением SCXRD.

[00105] Сбор данных SCXRD для формы 2: Бесцветный кристалл неправильной формы с размерами 0,33×0,27×0,19 мм<sup>3</sup> закрепляли на нейлоновой петле с маслом Paraton. Данные получали с применением дифрактометра XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix, оснащенного низкотемпературным устройством Oxford Cryosystems, функционирующим при T=100,00(17) К. Данные CRI измеряли с применением  $\omega$  сканирования с использованием излучения CuK $\alpha$  (микрофокусная запаянная рентгеновская трубка, 50 кВ, 1 мА). Общее число циклов и изображений основывалось на стратегическом расчете, полученном в программе CrysAlisPro 1.171.41.112a (Rigaku OD, 2021). Достигнутое разрешение составляло  $\Theta=80,130$ .

[00106] Сбор данных SCXRD для формы 1: бесцветный кристалл неправильной формы с размерами 0,16×0,09×0,05 мм<sup>3</sup> закрепляли на нейлоновой петле с маслом Paraton. Данные получали с применением дифрактометра XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix, оснащенного низкотемпературным устройством Oxford Cryosystems, функционирующим при T=99,98(18) К. Данные CRI измеряли с применением  $\omega$  сканирования с использованием излучения CuK $\alpha$  (микрофокусная запаянная рентгеновская трубка, 50 кВ, 1 мА). Общее число циклов и изображений основывалось на стратегическом расчете, полученном в программе CrysAlisPro 1.171.41.112a (Rigaku OD, 2021). Достигнутое разрешение составляло  $\Theta=80,354$ .

[00107] **Анализ по методу Карла Фишера (KF):** Содержание воды (KF) измеряли с применением кулонометрического титрования KF с использованием реагента Hydranal Coulomat АК.

Сравнительный пример

[00108] В данном сравнительном примере демонстрируются способы, включающие смешивание соединения В (1 экв.) и кротонового альдегида (в чистом виде) при 110 С в течение 2 часов в условиях отсутствия растворителя, как перечислено в таблице 2.

[00109] Значения выхода определяли количественно <sup>1</sup>H ЯМР с применением 1,2,4,5-тетрахлор-3-нитробензола (TCNB) в качестве внутреннего стандарта и селективность определяли по соотношению интегралов ароматических протонов соединений А и С.

Таблица 2. Результаты с источником аммиака и кислотами Бренстеда

Запись	Кротоновый	Источник	Кислота	Выход	Региоселективность
--------	------------	----------	---------	-------	--------------------

	альдегид (экв.)	NH <sub>3</sub> (1 экв.)	Бренстеда (1 экв.)	соед. А (%)	(соед. А:соед. С)
1	2,0	NH <sub>4</sub> OAc	---	29	4,8:1
2	5,0	NH <sub>4</sub> OAc	---	38	14:1
3	2,0	---	лимонная кислота	22	>99:1
4	2,0	---	HCl/диоксан	16	1,7:1
5	2,0	---	BzOH	24	14:1
6	2,0	---	MsOH	18	1,8:1

Пример 1.

[00110] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения А с применением каталитического реагента, содержащего кислоту Льюиса и органокализатор. Продукт, который представляет собой соединение А, характеризовался следующими аналитическими свойствами: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,11 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,55 (spt, J=6,8 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,9, 151,6, 151,4, 122,2, 115,8, 108,9, 34,6, 21,7 (2C), 20,5. IR (в чистом виде, см<sup>-1</sup>): 2968, 2931, 2223, 1578, 1563, 1469, 1408, 1380, 1361, 1334, 1106, 933, 833, 431. HRMS (DART-TOF) масса/заряд: [M+H]<sup>+</sup> Рассч. для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> 161,1073; Найденное значение 161,1074.

[00111] Продукт, который представляет собой соединение С, характеризовался следующими аналитическими свойствами: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,52 (spt, J=6,9 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,1, 162,3, 140,1, 120,3, 117,2, 104,5, 34,5, 24,9 (2C), 21,5.

[00112] Соединение В (200 мг) и кротоновый альдегид (2 экв.) смешивали в ацетонитриле (10 объемов) в присутствии FeCl<sub>3</sub> (10 мол. %) и (2R)-2-[дифенил[(триметилсилил)оксид]метил]пирролидина (т. е. катализатора Хаяши-Йоргенсена) в течение 4 часов при условиях, изложенных в таблице 2а. Запись 1 не содержала органокализатор. Запись 5 осуществляли в боксе с перчатками с содержанием O<sub>2</sub> менее 10 ppm. Запись 6 осуществляли в присутствии 1 эквивалента воды. Записи 7 и 8 осуществляли с применением 2 г соединения В. Результаты показаны в таблице 3.

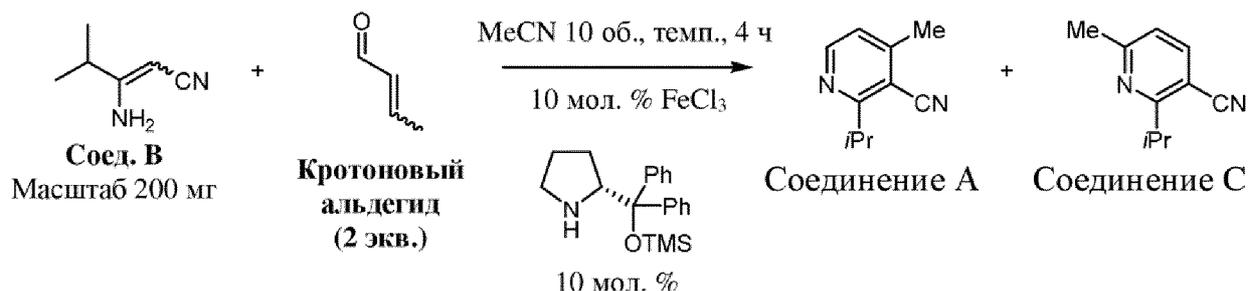


Таблица 3. Результаты в присутствии FeCl<sub>3</sub> и органокализатора Хаяши-

## Йоргенсена в ацетонитриле

Запись	Темп. (°C)	Выход (%) соед. А	Региоселективность (соед. А:С)
1 <sup>a</sup>	80	36	10:1
2	к. т.	11	>99:1
3	50	39	>99:1
4	80	66	>99:1
5 <sup>b</sup>	80	68	>99:1
6 <sup>c</sup>	80	55	>99:1
7 <sup>d</sup>	80	53 (2,5 ч) 40% выход выделенного вещества	---
8 <sup>d</sup>	80	67 (12 ч) 53% выход выделенного вещества	---

<sup>a</sup>отсутствие органокализатора; <sup>b</sup>бокс с перчатками; уровень O<sub>2</sub><10 ppm; <sup>c</sup>1 экв. H<sub>2</sub>O; <sup>d</sup>2 г соединения В

[00113] Значения выхода определяли количественно <sup>1</sup>H ЯМР и селективность определяли по соотношению интегралов ароматических протонов соединений А и С.

[00114] Как демонстрируют результаты в таблице 3, присутствие органокализатора, такого как катализатор Хаяши-Йоргенсена, способствует 1,4-присоединению с исключительной региоселективностью, при этом кислород не выступает в качестве экзогенного окислителя, а присутствие воды лишь незначительно ухудшает выход. Записи 3-5 демонстрируют устойчивость протекания реакции при относительно более высокой температуре (80°C по сравнению с 50°C). Записи 7 и 8 демонстрируют выход выделенного вещества в масштабе нескольких граммов (2 г) и в относительно коротком временном отрезке (2,5 ч; запись 7), а также в относительно длительном временном отрезке (12 ч; запись 8).

## Пример 2.

[00115] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения А с применением каталитического реагента, содержащего кислоту Льюиса и органокализатор.

[00116] Соединение В и кротоновый альдегид (2 экв.) смешивали в ацетонитриле (10 объемов) при 80°C в течение 4 часов в присутствии 10 мол. % FeCl<sub>3</sub> и органокализаторов, как изложено в таблице 4.

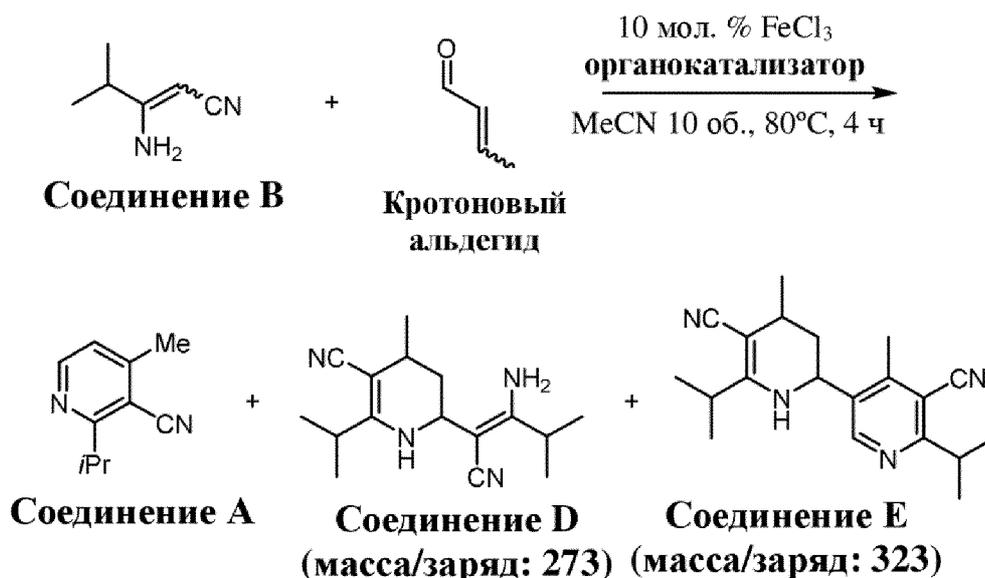


Таблица 4. Органокатализаторы

Запись	Органокатализаторы	Мол. % органокатализатора	Выход	Выход	Выход
			(%) соед. А	(%) соед. D	(%) соед. E
1	кат.* Хаяши-Йоргенсена	10	56	11	-
2	пирролидин	10	54	15	-
3	пирролидин HCl	10	64	-	1,1
4	пирролидин HCl	50	67	-	3,0
5	пирролидин HCl	100	68	-	3,4
6	пирролидин HCl	200	64	-	4,8

\* (2*R*)-2-[дифенил[(триметилсилил)окси]метил]пирролидин

[00117] Выход соединений А, D, E определяли способом количественной HPLC, показанным в таблице 1.

[00118] Как демонстрируют результаты, показанные в таблице 4, вторичные амины и их соли кинетически ускоряют образование соединения А через соединение D, о чем свидетельствует минимизация количества соединения D. Данные показывают, что ахиральный гидрохлорид пирролидина (записи 3-6) обеспечивает полное превращение соединения D и более высокий выход соединения А по сравнению со свободным основанием (запись 2) и более дорогим хиральным катализатором (запись 1). Более того, способ демонстрирует широкие возможности в отношении эквивалентности органокатализатора (например, пирролидин HCl), о чем свидетельствует незначительное отклонение в выходе продукта (см. записи 3-6).

[00119] Дополнительные эксперименты осуществляли в аналогичных условиях с применением пирролидина HCl (1 экв.) при различном времени и температуре реакции,

как изложено в таблице 5.

Таблица 5. Время и температура реакции

Запись	Темп. (°C)	Время <sup>a</sup> (ч)	Выход (%) соед. А	Выход (%) соед. Е
1	40	41 ч	69	2,5
2	60	17 ч	68	2
3	80	4 ч	68	3,4

<sup>a</sup>анализ с применением HPLC показал, что большая часть соединения D расходуется

[00120] Как демонстрируют результаты в таблице 5, способ получения соединения А может быть осуществлен при значениях температуры 40-80°C в ацетонитриле, так что сопоставимые выходы реакции и селективность могут быть получены при более низких значениях температуры реакции.

Пример 3.

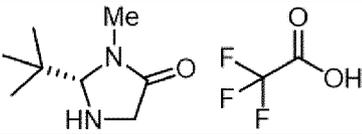
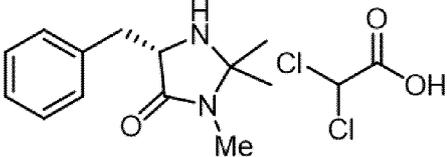
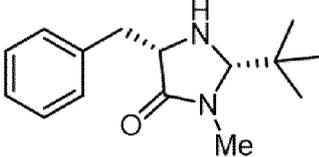
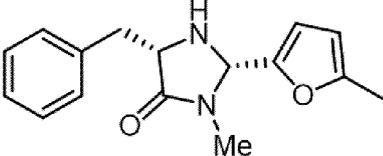
[00121] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения А с применением каталитического реагента, содержащего кислоту Льюиса и органокатализатор.

[00122] Соединение В и кротоновый альдегид (2 экв.) смешивали в ацетонитриле (10 объемов) при 80 С в течение 4 часов в присутствии 10 мол. % FeCl<sub>3</sub> и различных органокатализаторов, как изложено в таблице 6.



Таблица 6.

Запись	Органокатализатор	Выход (%) соед. А	Выход (%) соед. D	Выход (%) соед. E
1a	кат. Хаяши-Йоргенсена	57	5	-
1b	кат. Хаяши-Йоргенсена	55	10	
2	β-аланин	39	9	
3	пиперидин	47	10	-
4	морфолин	53	10	-
5		68	-	4

6		60	-	4
7		48	-	-
8		58	3	2
9		44	2	1
10	DL-пролин	45	7	-
11	(R)-(+)- $\alpha,\alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанол (пролинол)	48	6	-

[00123] Выход соединений А, D, Е определяли способом количественной HPLC, показанным в таблице 1.

[00124] Как демонстрируют результаты, изложенные в таблице 6, способы по настоящему изобретению, включающие смешивание соединения В и кротонового альдегида в ацетонитриле в присутствии каталитического реагента, предусматривающего кислотный катализатор и органокатализатор, обеспечивают получение соединения А, по сути не содержащего побочных продуктов (например, соединений D и E). Например, записи 5-7 позволили обеспечить получение соединения А, по сути не содержащего соединения D, что указывает на полное расходование промежуточного соединения D, приводящего к соединению А.

Пример 4.

[00125] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения А с применением каталитического реагента, содержащего кислоту Льюиса и органокатализатор в масштабе нескольких граммов.

[00126] В реакционный сосуд вносили  $\text{FeCl}_3$  (10 мол. %) и пирролидина  $\text{HCl}$  (0,5 экв.) в ацетонитриле (10 об.). Содержимое перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Температуру партии устанавливали на  $60^\circ\text{C}$ . В реакционную смесь медленно загружали соединение В (скорость дозирования: 6 мл/ч) и кротоновый альдегид (2 экв.; скорость дозирования: 30 мл/ч) при  $T_F=60^\circ\text{C}$ . Обе линии дозирования промывали с применением ацетонитрила (0,1 л/кг). Реакционную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  до полного превращения соединения В в соединение А, что определяли с применением HPLC, описанной ниже и показанной в таблице 1. Реакционную смесь охлаждали до  $20^\circ\text{C}$  и нейтрализовывали с применением 6 н.  $\text{NaOH}$  (0,5 л/кг). Полученный

раствор фильтровали, дегидратировали и концентрировали. Неочищенный раствор продукта дополнительно очищали с применением тонкой фильтрации и вакуумной перегонки. Условия реакции обобщены в таблице 7 (запись 1). Аналогичную реакцию повторяли при условиях, показанных в таблице 7, записи 2 и 3.

Таблица 7.

Запись	Условия	Выход (г) соед. А	Выход (%) (площадь пика LC и вес. %)	Чистота по LC (%)	
				ЕОР	Выделенного вещества
1	30 г соед. В; 2 экв. кртонового альдегида; 10 об. АСN	27,2	60,7 и 92	47,6	80,1
2	20 г соед. В; 5 экв. кртонового альдегида; 10 об. АСN	16,3	57,3 и 97	36,7	82,6
3	количество 5 г; 2 экв. соед. В; 10 об. 2-МеТНФ	3,7	53,5 и ---	47,1	77,8

[00127] Выход соединений А определяли способом количественной HPLC, показанным в таблице 1.

[00128] Как демонстрируют результаты, изложенные в таблице 7, раскрытые способы обеспечивают получение соединения А в масштабе нескольких граммов с удовлетворительными значениями выхода и высокой чистотой. Применение ацетонитрила приводит к более высоким значениям выхода по сравнению с 2-МеТНФ (запись 1 по сравнению с записью 3).

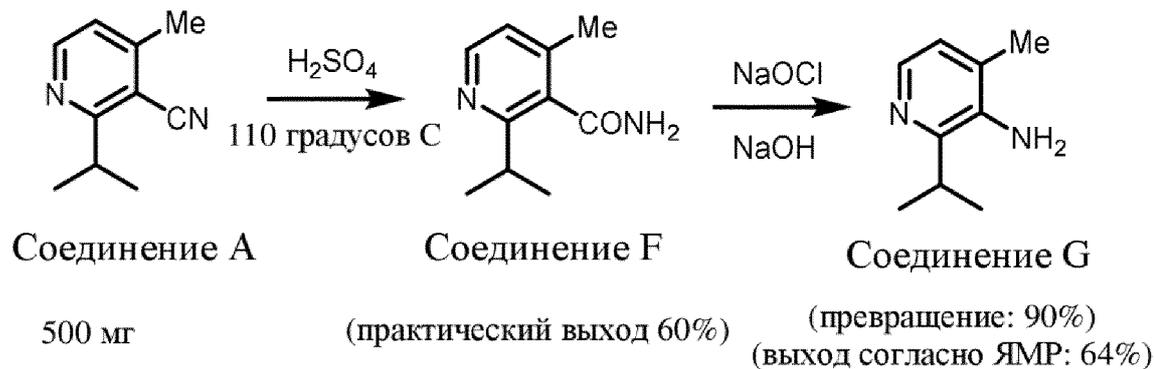
#### Пример 5.

[00129] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов, включающих превращение соединения А или его соли в соединение F или его соль и/или превращение соединения F или его соли в соединение G или его соль.

[00130] Соединение F характеризовалось следующими физическими свойствами:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)=8,38 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,08 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,13 (spt, J=6,7 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,7 Гц, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)=170,3, 161,6, 148,6, 143,0, 133,5, 122,9, 32,8, 23,1, 18,9. IR (в чистом виде, см<sup>-1</sup>): 3253, 3069, 2962, 1611, 1590, 1464, 1447, 1429, 1380, 812, 732, 696, 689, 616, 438. HRMS (DART-TOF) масса/заряд: [M+H]<sup>+</sup> Рассч. для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> 179,1179; Найденное значение 179,1172.

[00131] Соединение G характеризовалось следующими физическими свойствами:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)=8,45 (s, 1H), 7,67 (d, J=4,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,70 (br s, 2H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,7 Гц, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)=149,7, 139,5, 136,8, 128,9, 123,3, 29,0, 21,8, 17,8. IR (в чистом

виде,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3348, 3231, 2962, 2929, 2866, 1620, 1590, 1468, 1453, 1418, 1219, 1053, 818, 535. HRMS (DART-TOF) масса/заряд:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Рассч. для  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2^+$  151,1230; Найденное значение 151,1224.

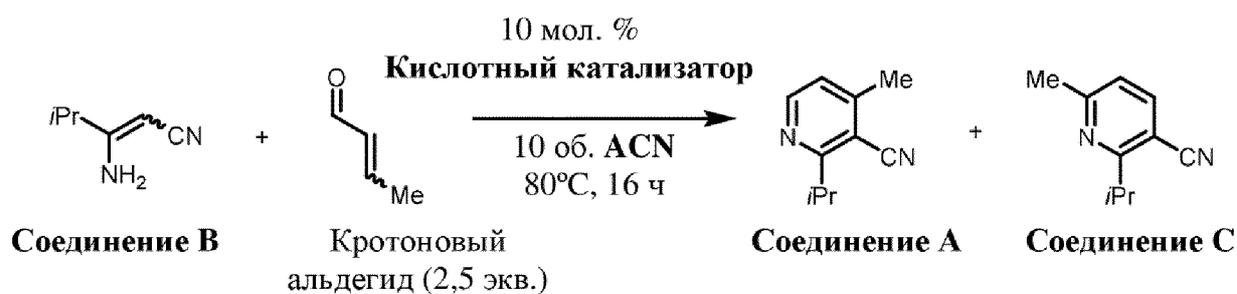


[00132] В реакционный сосуд (например, сцинтилляционный флакон с завинчивающейся крышкой (Chemglass, 20,0 мл, номер по каталогу CG-4912-05)) вносили магнитную мешалку (Biotage, яйцевидной формы, артикул 353930), соединение А (500 мг, 1,0 экв.), серную кислоту (3,5 экв., 0,47 мл) и воду (2,0 л/кг, 1 мл). Содержимое перемешивали, и температуру партии устанавливали на 105°C. Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и нейтрализовали с применением 6 н. NaOH. Полученную суспензию фильтровали и промывали водой (3×5 мл). Отфильтрованный продукт дополнительно очищали с применением хроматографии Biotage (элюент: 10% MeOH в дихлорметане) с получением 268 мг соединения F с 60% выхода выделенного вещества.

[00133] В реакционный сосуд (например, сцинтилляционный флакон с завинчивающейся крышкой (Chemglass, 20,0 мл, номер по каталогу CG-4912-05)) вносили магнитную мешалку (Biotage, яйцевидной формы, артикул 353930), соединение F (106 мг, 1,0 экв.), раствор гипохлорита натрия (1,15 экв., 0,39 мл) и гидроксид натрия (1 н, 1,19 мл). Содержимое перемешивали, и температуру партии устанавливали на 80°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и загружали 10 вес. % бисульфита натрия (0,65 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3×5 мл). Органический слой объединяли, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали под вакуумом и анализировали количественно с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР на превращение соединения F и выход соединения G.

#### Пример 6.

[00134] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения А или его соли, включающих смешивание соединения В (10 мг) и кротонового альдегида (2,5 экв.) в присутствии 10 мол. % катализатора кислоты Льюиса и ацетонитрила (10 об.) при 80°C в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$ . Шесть способов осуществляли с применением условий, изложенных ниже и в таблице 8.



Продукты анализировали с применением ультраэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) с применением следующих условий: колонка - колонка ACQUITY VEN C18 (2,1×50 мм; 1,7 мкм) (Waters Corp.; Милфорд, Массачусетс); подвижная фаза А представляла собой 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; подвижная фаза В представляла собой 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; скорость потока 0,6 мл/мин и ступенчатый градиент (А:В):  $t_0=5:95$ ;  $t_6=95:5$  и  $t_{8,1}=5:95$ . Проценты площади при жидкостной хроматографии (LCAP) определяли по интегрированию пиков на хроматограмме UPLC. Соединение А характеризовалось временем удерживания 2,372 мин. Соединение С характеризовалось временем удерживания 2,735 минут. Результаты обобщены в таблице 8.

Таблица 8. Кислотные катализаторы

Запись	Кислотный катализатор (10 мол. %)	Соединение А (LCAP)	Соединение С (LCAP)
1	TMSOTf	33,4	0,6
2	TfOH	29,2	Nd*
3	BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O	35,1	Nd*
4	La((OTf) <sub>3</sub>	53,6	0,3
5	Zn(OTf) <sub>2</sub>	54,6	0,4
6	FeCl <sub>3</sub>	54,5	0,2

\*Nd - не выявлено

[00135] Как демонстрируют результаты, изложенные в таблице 8, записи 4-6 обеспечивают получение соединения А с высоким выходом и удовлетворительной региоселективностью. Более того, запись 6 обеспечивала получение одного из наиболее высоких выходов соединения А при применении относительно недорогого кислотного катализатора (FeCl<sub>3</sub>). Кроме того, FeCl<sub>3</sub> является подходящим для осуществления раскрытых способов в большом масштабе.

Пример 7.

[00136] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения А, включающих смешивание соединения В и кротонового альдегида в присутствии кислотного катализатора (10 мол. % FeCl<sub>3</sub>) и растворителя (ацетонитрил). Двенадцать способов осуществляли с применением условий, изложенных ниже и в таблице 9.

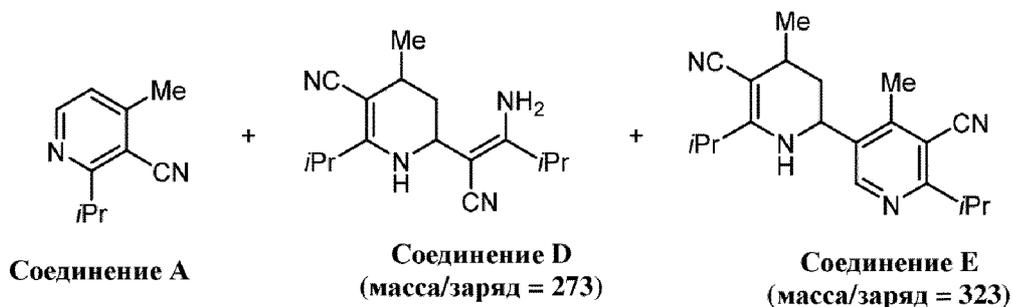
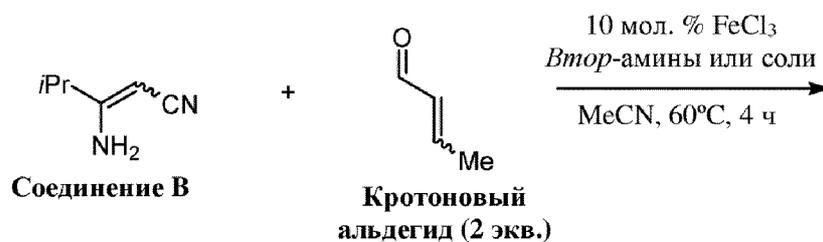


Таблица 9.

Запись	Органокатализатор (0,1 экв.)	Выход <sup>c</sup> (%)	Выход <sup>c</sup> (%)	Выход <sup>c</sup> (%)
		соед. А	соед. D	соед. E
1		56	11	-
2		68	-	4
3		60	-	4
4		48	-	-
5		58	3	2
6		44	2	1
7	морфолин	53	10	-

8	пиперидин	47	10	-
9	пирролидин	54	15	-
10	пирролидин HCl	64	-	1,1
11	пирролидин HCl <sup>a</sup>	67	-	3,0
12	пирролидин HCl <sup>b</sup>	68	-	3,4

<sup>a</sup>0,5 экв.; <sup>b</sup>1,0 экв.

[00137] Выход соединений A, D и E определяли способом количественной <sup>1</sup>H ЯМР.

[00138] Как демонстрируют результаты, изложенные в таблице 9, каталитические реагенты, предусматривающие соль амина (например, пирролидин HCl), обеспечивали более быструю кинетику реакции (на основе выхода соединения D) и более высокие значения выхода соединения A, чем каталитические реагенты, предусматривающие свободное основание (например, пирролидин). Пирролидин HCl преимущественно является относительно недорогим и обеспечивает сопоставимые результаты с каталитическими реагентами, предусматривающими хиральный органокатализатор (например, катализатор Хаяши-Йоргенсена).

Пример 8.

[00139] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения A или его соли, включающих смешивание соединения B или его соли и кротонового альдегида (2 экв.) в присутствии кислотного катализатора (10 мол. % FeCl<sub>3</sub>) и органокатализатора в ацетонитриле в течение 4 часов. Десять способов осуществляли с применением условий, изложенных в таблице 10. Общие условия реакции были следующими: соединение B (1,81 ммоль), кротоновый альдегид (3,62 ммоль), 10 мол. % FeCl<sub>3</sub>, 10 мол. % органокатализаторов, ацетонитрил (0,2 мл), в атмосфере воздуха, если не указано иное.

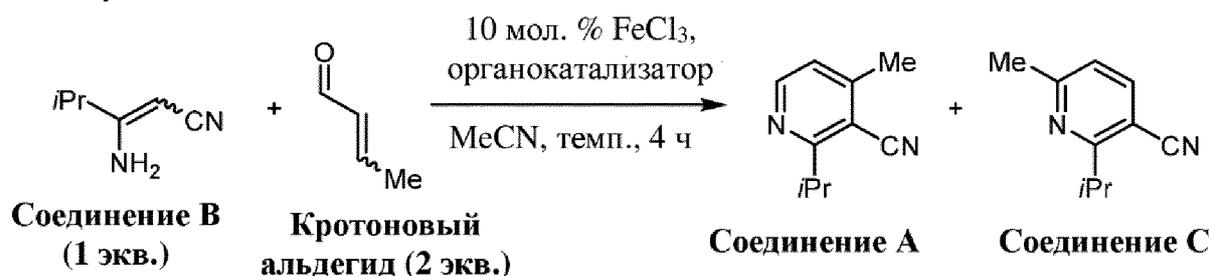
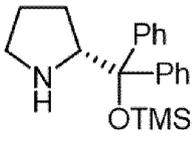
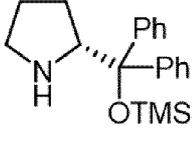


Таблица 10. Оптимизация реакции циклизации [3+3]

Запись	Темп. (°C)	Органокатализатор (10 мол. %)	Выход (%) соед. A	Региоселективность (соед. A:C)
1 <sup>a</sup>	110	---	43	15:1
2	80	---	36	10:1
3	к. т.		11	>99:1

4	50		39	>99:1
5	80		66	>99:1
6	60	пирролидин	54	>99:1
7	60	пирролидин HCl	64	>99:1
8 <sup>b</sup>	60	пирролидин HCl	68	>99:1
9 <sup>c</sup>	60	пирролидин HCl	52	>99:1
10 <sup>d</sup>	60	пирролидин HCl <sup>e</sup>	67	>99:1

<sup>a</sup>растворитель: толуол (0,2 мл), <sup>b</sup>реакцию выполняли в боксе с перчатками ( $O_2 < 1$  ppm); <sup>c</sup>50 мол. % пирролидина HCl, при отсутствии  $FeCl_3$  и <sup>d</sup>50 мол. % пирролидин HCl.

[00140] Значения выхода определяли количественно с применением анализа  $^1H$  ЯМР с применением 1,2,4,5-тетрахлор-3-нитробензола (TCNB) в качестве внутреннего стандарта, и селективность определяли по соотношению интегралов ароматических протонов соединений А и С.

[00141] Как демонстрируют результаты, изложенные в таблице 10, добавление 10 мол. % катализатора Хаяши-Йоргенсена к реакционной смеси, опосредованной  $FeCl_3$ , обеспечило получение соединения А с выходом 66% в виде одного региоизомера (запись 5). Для того чтобы найти экономически эффективную альтернативу хиральному катализатору Хаяши-Йоргенсена, рассматривали различные ахиральные вторичные амины и соответствующие соли аммония в качестве потенциальных органокатализаторов для данной реакции. Применение гидрохлорида пирролидина обеспечивало сопоставимые значения выхода (запись 6). В случае, когда осуществляли реакцию в инертной атмосфере, получали аналогичные результаты, что свидетельствует о том, что кислород не является конечным окислителем реакции (запись 8). Отсутствие  $FeCl_3$  приводило к снижению выхода продукта (запись 9). Увеличение содержания органокатализатора с 10 мол. % до 50 мол. % оказывало минимальное влияние на протекание реакции (записи 7 и 10).

Пример 9.

[00142] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения А или его соли в масштабе нескольких граммов. Соединение В и кротоновый альдегид смешивали при условиях, изложенных в таблице 11 и ниже.

Таблица 11.

Материал	Экв. / объемы	Моли	Количество
Соединение В	1,0	0,42	50 г
кротоновый альдегид	2,0	0,85	62,5 г

FeCl <sub>3</sub>	0,1	0,42	6,88 г
пирролидин	0,5	0,21	15,1 г
HCl (3 М в CPME)	0,5	0,21	70,7 мл
CPME	0,1	N/A	50 мл
MeCN	10	N/A	500 мл
NaOH (6 н.)	0,6	N/A	30 мл

[00143] В реактор 1 загружали пирролидин (0,5 экв.) и безводный циклопентилметилловый эфир (CPME, 0,05 л/кг). Содержимое реактора охлаждали до 0°C. Безводный раствор хлороводорода (3,0 М в циклопентилметилловом эфире) (0,5 экв.) добавляли при 0°C и перемешивали содержимое в течение 15 минут при 25 С. Белую суспензию фильтровали, дегидратировали и промывали с помощью CPME (0,05 л/кг). Полученный осадок растворяли в безводном ацетонитриле (0,1 л/кг) в качестве исходного раствора пирролидинового катализатора.

[00144] В реактор 2 добавляли хлорид железа (III) (0,1 экв.), исходный раствор пирролидинового катализатора в MeCN (50 мол. %, 0,1 л/кг) и безводный ацетонитрил (8,0 л/кг). Содержимое перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Температуру партии устанавливали на 60°C. В реакционную смесь медленно добавляли соединение В (50 г, 1,0 экв.; скорость дозирования: 6 мл/ч) и кротоновый альдегид (2 экв.; скорость дозирования: 30 мл/ч) при T<sub>r</sub>=60°C. Обе дозирующие линии промывали с применением MeCN (0,1 л/кг). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до полного превращения соединения В в соединение А, что определяли с применением HPLC. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и нейтрализовывали с применением 6 н. NaOH (0,5 л/кг). Полученный раствор фильтровали, дегидратировали и концентрировали. Неочищенный раствор продукта дополнительно очищали с применением тонкой фильтрации и вакуумной перегонки. Как правило, вышеизложенная процедура позволяла обеспечить 60% выход соединения А с 79% чистотой согласно HPLC с применением способа, описанного в таблице 7.

Пример 10.

[00145] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов, в которых соединение А или его соль превращают в соединение F или его соль.

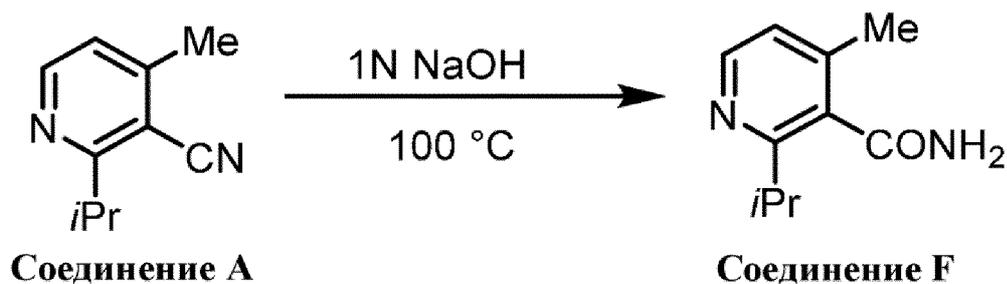


Таблица 12.

Материал	Экв. / объемы	Моли	Количество
Соединение А	1,0	0,2	32,3 г
NaOH (1 н.)	5,0	0,16	161 мл

[00146] В реактор загружали соединение А (1,0 экв.) и 1 н. NaOH (5,0 л/кг, 161 мл). Содержимое перемешивали, и температуру партии устанавливали на 100°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Полученный раствор фильтровали и дегидратировали. Фильтрованный осадок промывали суспензией 20 вес. % хлорида натрия (5,0 л/кг, 161 мл), а затем толуолом (5,0 л/кг, 161 мл). Продукт, который представляет собой соединение F, высушивали до постоянного веса при температуре окружающей среды в потоке азота и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 11.

[00147] В данном примере демонстрируются варианты осуществления раскрытых способов получения соединения G или его соли, включающих смешивание соединения F с окисляющим средством и основанием.



Таблица 13.

Материал	Экв. / объемы	Моли	Количество
Соединение F	1,0	0,15	26,4 г
NaOH (1 н.)	11,2	0,3	296 мл
NaOCl	1,5	0,04	167 мл

[00148] В реактор добавляли соединение F (1,0 экв), 1 н. NaOH (11,2 л/кг, 296 мл) и гипохлорит натрия (1,5 экв., примерно 11 вес. %, 167 мл). Температуру партии устанавливали не более 30°C и содержимое перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до 20°C. Загружали 6 н. HCl (3,1 л/кг, 81,3 мл) для обеспечения конечного значения pH менее 2. В раствор добавляли гидроксид натрия (10 н.) (1,7 л/кг, 44,4 мл) для обеспечения конечного значения pH более 13. В раствор добавляли изопропилацетат (10,0 л/кг, 264 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Обеспечивали разделение на фазы полученного раствора и отделяли водный слой. Органическую фазу концентрировали до приблизительно (2,0 л/кг). Перегонка концентрированного масла обеспечивала получение неочищенного соединения G. Неочищенный материал может быть подвергнут повторной перегонке или перекристаллизации для дальнейшей очистки соединения G.

[00149] Иллюстративный способ перекристаллизации соединения G заключается в следующем. В реактор загружали неочищенное соединение G (1,0 экв.) и безводный ацетонитрил (0,67 л/кг). Температуру партии устанавливали на 20°C. В раствор добавляли воду (1,23 л/кг) со скоростью 0,2 мл/мин. Содержимое перемешивали в течение 12 ч при 25°C. Полученный раствор суспензии фильтровали, дегидратировали и промывали ацетонитрилом/водой=1/6 (1,85 л/кг) и водой (1,85 л/кг). Осуществляли промывку вторичной суспензии мокрого осадка ацетонитрилом/водой=1/6 (3,3 л/кг) при 15°C в течение 4 часов. Полученный раствор суспензии фильтровали и дегидратировали. Продукт, представляющий собой форму 2, высушивали до постоянного веса при температуре окружающей среды в потоке азота. С помощью анализа XRPD подтвердили, что выделенный материал представлял собой форму 2.

[00150] Определение характеристик выделенного соединения G в виде твердого вещества выполняли с помощью DSC/TGA и XRPD (см. фигуры 1A, 1B, 2A, 2B, 3A и 3B). Данные термических свойств выделенного материала указывают на то, что форма 2, очевидно, может представлять собой полугидрат соединения G.

[00151] Примерно 10,95 г соединения G (форма 2) помещали в вакуумную печь при температуре 35°C, а затем температуру изменяли на 40°C. Образцы анализировали с применением DSC/TGA, KF и XRPD, чтобы оценить превращение формы 2 в форму 1. Данные, полученные в ходе исследования высушиванием, обобщены в таблице 14. От 17 до 22 дня, с помощью XRPD и DSC определяли присутствие только формы 1, что свидетельствует о полном превращении формы 2 в форму 1.

Таблица 14. Характеристики твердого состояния и исследований высушиванием формы 2 соединения G.

ID образца	День	DSC	TGA (потеря веса 25°C - 60°C)	XRPD	KF, %
1	1	Эндотерм. 1=41,95°C и эндотерм. 2=61,57°C	Н. Д.	Форма 1+ форма 2	5,6
2	3	Эндотерм. 1=41,96°C и эндотерм. 2=51,57°C	2,40%	Преоблад. форма 1+форма 2	4,6
3	7	Эндотерм.=41,98 °C	0,67%	Преоблад. форма 1+форма 2	3,4
4	14	Эндотерм.=41,98 °C	0,67%	Форма 1	2,3

5	17	Н. Д.	Н. Д.	Н. Д.	1,8
6	22	Н. Д.	Н. Д.	Н. Д.	2,2

Н. Д.: не доступно

[00152] Исследования с применением рентгеновской дифрактометрии монокристаллов (SCXRD) осуществляли в отношении соединения G при 99,98 градусах Кельвина. Было определено, что кристаллическая форма 1 соединения G представляет собой безводную форму, характеризующуюся кристаллическими свойствами, представленными в таблицах 15a и 15b.

Таблица 15a. Соединение G - кристаллическая форма 1 (безводная)

Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/n$
Размеры элементарной ячейки	a=13,03402 (19) Å b=8,22157 (10) Å c=24,9338 (10) Å
	$\alpha=\gamma=90^\circ$ , $\beta=101,6656^\circ$
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	2616,72
Z	12
Z'	3
Плотность (г/см <sup>3</sup> )	1,114
R, %	5,29%

Таблица 15b. Соединение G - кристаллическая форма 1 (безводная)

Размеры элементарной ячейки	a=13,904 (6) Å b=8,411 (3) Å c=25,397 (10) Å
	$\alpha=\gamma=90^\circ$ , $\beta=103,13 (4)^\circ$
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	2724 (2)

[00153] Кристаллическая форма 1 соединения G (безводная) характеризовалась рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение CuK $\alpha$  (1,54 Å)), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 7,17, 8,59, 11,44, 12,76, 13,62, 14,17, 15,34, 17,69, 20,25, 24,05, 24,34, 25,56, 29,85, 30,12, 31,38 и 34,37. Пики XRPD, уникальные для кристаллической формы 1 соединения G (безводной), включали пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 7,17, 8,57, 12,74, 13,61, 21,53, 24,35, 29,85 и 34,99.

[00154] Было определено, что кристаллическая форма 2 кристаллического соединения G представляет собой полугидратную форму, характеризующуюся кристаллическими свойствами, представленными в таблицах 16a и 16b.

Таблица 16a. Соединение G - кристаллическая форма 2 (полугидрат)

Кристаллическая система	орторомбическая
-------------------------	-----------------

Пространственная группа	$P2_12_12_1$
Размеры элементарной ячейки	a=11,5202 (2) Å b=9,7734 (10) Å c=8,0610 (10) Å
	$\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	907,60 (2)
Z	4
Z'	1
Плотность (г/см <sup>3</sup> )	1,165
R, %	3,45%

Таблица 16b. Соединение G - кристаллическая форма 2 (полугидрат)

Размеры элементарной ячейки	a=8,179 (3) Å b=9,935 (3) Å c=11,601 (4) Å
	$\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	942,7 (6)

[00155] Данные SCXRD подтвердили присутствие 0,5 молекул воды на каждую молекулу соединения G. Кроме того, TGA для формы 2 демонстрирует потерю веса приблизительно на 5,8% при 25-60°C, что согласуется с наличием полугидрата.

[00156] Кристаллическая форма 2 соединения G (полугидрат) характеризовалась рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение CuK $\alpha$  (1,54 Å)), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 10,82, 11,76, 14,07, 15,26, 16,02, 17,78, 20,79, 21,73, 22,27, 23,62, 24,78, 26,03, 29,2 30,04, 31,09, 32,22, 36,76, 40,39 и 41,44. Пики XRPD, уникальные для кристаллической формы 2 соединения G (полугидрат), включали пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 10,82, 21,73, 30,04, 32,22 и 40,39.

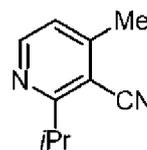
[00157] В качестве альтернативы форму 1 получали следующим образом: монокристаллы формы 1 получали путем высушивания приблизительно 100 мг соединения G (форма 2, полученная кристаллизацией исходного материала с применением ацетонитрила и воды) в вакуумной печи при 40 C с образованием монокристаллов формы 1 через 4 дня. Соединение G (форма 2) суспендировали в 1:9 MeCN:H<sub>2</sub>O, и данный образец использовали в таком виде для анализа с применением SCXRD.

[00158] Все литературные источники, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки в той же мере, как если бы каждый источник был отдельно и конкретно указан как включенный посредством ссылки и был изложен во всей своей полноте в данном документе.

[00159] Использование терминов в единственном числе, множественном числе и

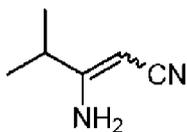
аналогичных определений в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте нижеследующих вариантов осуществления) следует толковать как охватывающее как единственное число, так и множественное число, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту. Использование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

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ



1. Способ получения соединения А или его соли, (А), включающий:

смешивание соединения В или его соли и кротонового альдегида в растворителе и в присутствии каталитического реагента с образованием соединения А или его соли, где каталитический реагент предусматривает кислотный катализатор, органокатализатор или



их комбинацию, (В).

2. Способ по п. 1, где кислотный катализатор предусматривает кислоту Бренстеда-Лоури.

3. Способ по п. 2, где кислота Бренстеда-Лоури представляет собой трифторметансульфо кислоту (ТfОН).

4. Способ по п. 1, где кислотный катализатор предусматривает кислоту Льюиса.

5. Способ по п. 4, где кислота Льюиса предусматривает галогенид металла, трифлат, эфират бора или их комбинацию.

6. Способ по п. 5, где галогенид металла выбран из группы, состоящей из  $AlCl_3$ ,  $CuCl_2$ ,  $FeCl_3$ ,  $ZnBr_2$  и их комбинации.

7. Способ по п. 6, где галогенид металла представляет собой  $FeCl_3$ .

8. Способ по любому из пп. 5-7, где трифлат выбран из группы, состоящей из трифлата металла, силилового трифлата и их комбинации.

9. Способ по п. 8, где трифлат металла выбран из группы, состоящей из  $Al(OTf)_3$ ,  $Bi(OTf)_3$ ,  $Cu(OTf)_2$ ,  $Sc(OTf)_3$ ,  $In(OTf)_3$ ,  $La(OTf)_3$ ,  $Yb(OTf)_3$ ,  $Zn(OTf)_2$  и их комбинации.

10. Способ по п. 8, где трифлат представляет собой силиловый трифлат.

11. Способ по п. 8 или п. 10, где силиловый трифлат представляет собой  $TMSOTf$ .

12. Способ по любому из пп. 5-11, где эфират бора представляет собой  $BF_3Et_2O$ .

13. Способ по любому из пп. 1-12, где кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 75 мол. % в пересчете на соединение В.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 50 мол. % в пересчете на соединение В.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 20 мол. % в пересчете на соединение В.

16. Способ по любому из пп. 1-14, где кислотный катализатор присутствует в количестве, составляющем 50 мол. % в пересчете на соединение В.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где органокатализатор предусматривает амин или его соль.

18. Способ по п. 17, где амин предусматривает аминокислоту или ее соль.

19. Способ по п. 17 или п. 18, где амин предусматривает вторичный амин или его соль.

20. Способ по п. 19, где вторичный амин или его соль представляет собой диалкиламин, гетероциклический амин или их комбинацию.

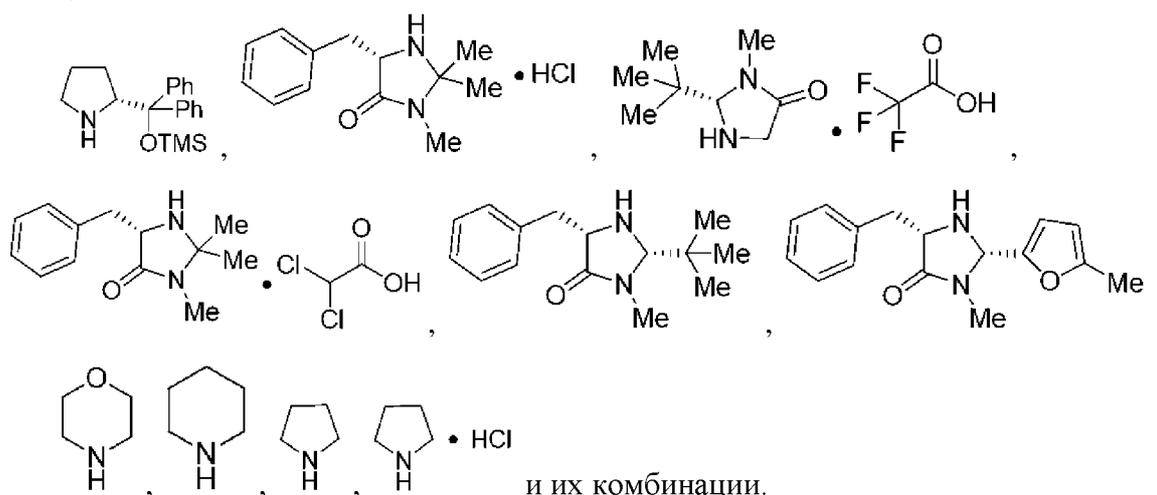
21. Способ по п. 19 или п. 20, где вторичный амин или его соль выбраны из группы, состоящей из бензилметиламина, диизопропиламина,  $\beta$ -аланина, D, L-пролина, L-пролина, пролинола, морфолина, пиперидина, пирролидина и их комбинации.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где органокатализатор предусматривает пирролидин или его соль.

23. Способ по п. 22, где соль пирролидина выбрана из группы, состоящей из гексафторфосфата пирролидина, бензоата пирролидина, мезилата пирролидина, фторбората пирролидина, гидрохлорида пирролидина, трифторацетата пирролидина, ацетата пирролидина и их комбинации.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где органокатализатор предусматривает гидрохлорид пирролидина.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где органокатализатор выбран из группы, состоящей из:



26. Способ по любому из пп. 1-25, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 200 мол. % в пересчете на соединение В.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 150 мол. % в пересчете на соединение В.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 100 мол. % в пересчете на соединение В.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 75 мол. % в пересчете на соединение В.

30. Способ по любому из пп. 1-29, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем от 5 до 50 мол. % в пересчете на соединение В.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где органокатализатор присутствует в количестве, составляющем 10 мол. % в пересчете на соединение В.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где растворитель предусматривает полярный апротонный растворитель.

33. Способ по любому из пп. 1-31, где растворитель выбран из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, изопропанола, уксусной кислоты, ацетонитрила, ацетона, циклопентилметилового эфира, этилацетата, метилизобутилкетона, изопропилацетата, тетрагидрофурана, метил-трет-бутилового эфира, N-метилпирролидона, диметилсульфоксида, диметилформамида, толуола, н-гептана и их комбинации.

34. Способ по любому из пп. 1-31, где растворитель выбран из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, изопропанола, уксусной кислоты, ацетонитрила, диметилформамида, N-метилпирролидона, диметилсульфоксида и их комбинации.

35. Способ по любому из пп. 1-31, где растворитель выбран из группы, состоящей из циклопентилметилового эфира, этилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана и их комбинации.

36. Способ по любому из пп. 1-31, где растворитель предусматривает ацетонитрил.

37. Способ по любому из пп. 1-36, где растворитель присутствует в количестве, составляющем от 5 объемов до 40 объемов (л/кг) в пересчете на соединение В.

38. Способ по любому из пп. 1-37, где растворитель присутствует в количестве, составляющем 10 объемов (л/кг) в пересчете на соединение В.

39. Способ по любому из пп. 1-38, где смешивание осуществляют при температуре, составляющей от 0°C до 150°C.

40. Способ по п. 39, где температура составляет от 20°C до 110°C.

41. Способ по п. 39, где температура составляет от 40°C до 80°C.

42. Способ по п. 39, где температура составляет от 50°C до 70°C.

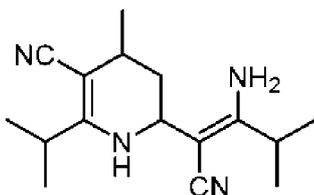
43. Способ по п. 39, где температура составляет 60°C.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где кротоновый альдегид присутствует в молярном избытке относительно соединения В.

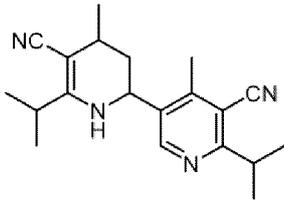
45. Способ по любому из пп. 1-44, где кротоновый альдегид присутствует в количестве, составляющем от 1,1 до 5 молярных эквивалентов относительно соединения В.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где кротоновый альдегид присутствует в количестве, составляющем 2 молярных эквивалента относительно соединения В.

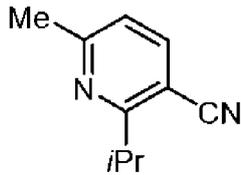
47. Способ по любому из пп. 1-46, где соединение А по сути не содержит соединения D



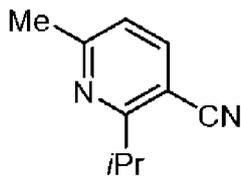
48. Способ по любому из пп. 1-47, где соединение А по сути не содержит соединения Е



49. Способ по любому из пп. 1-48, где соединение А по сути не содержит соединения С



50. Способ по любому из пп. 1-48, где способ обеспечивает получение соединения А



в молярном отношении к соединению С, составляющем от 1,5:1 до 99:1 или больше.

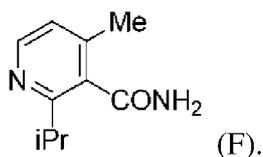
51. Способ по п. 50, где молярное отношение соединения А к соединению С составляет более 99:1.

52. Способ по любому из пп. 1-51, где выход соединения А составляет от 10% до 90% в пересчете на соединение В.

53. Способ по любому из пп. 1-52, где выход соединения А составляет от 50% до 75% в пересчете на соединение В.

54. Способ по любому из пп. 1-53, дополнительно включающий смешивание пирролидина и хлористоводородной кислоты во втором растворителе с образованием гидрохлорида пирролидина.

55. Способ по любому из пп. 1-54, дополнительно включающий нагревание соединения А или его соли до температуры, составляющей по меньшей мере 30°C, в присутствии кислоты или основания с образованием соединения F или его соли,



56. Способ по п. 55, где соединение А или его соль нагревают до температуры, составляющей от 65 С до 110 С.

57. Способ по п. 55 или п. 56, где температура составляет 100°C.

58. Способ по любому из пп. 55-57, где кислота выбрана из группы, состоящей из серной кислоты, хлористоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинации.

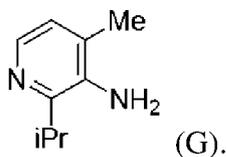
59. Способ по любому из пп. 55-58, где кислота предусматривает серную кислоту.

60. Способ по любому из пп. 55-57, где основание предусматривает гидроксид металла.

61. Способ по любому из пп. 55-57 и п. 60, где основание представляет собой гидроксид металла.

62. Способ по п. 60 или п. 61, где гидроксид металла представляет собой гидроксид натрия.

63. Способ по любому из пп. 1-62, дополнительно включающий смешивание соединения F с окисляющим средством и основанием с образованием соединения G,



64. Способ по п. 63, где окисляющее средство выбрано из группы, состоящей из гипохлорита натрия, гипобромида натрия, N-бромсукцинимиды, тетраацетата свинца и их комбинации.

65. Способ по п. 63 или п. 64, где окисляющее средство предусматривает гипохлорит натрия.

66. Способ по любому из пп. 63-65, где основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена и их комбинации.

67. Способ по любому из пп. 63-66, где основание предусматривает гидроксид натрия.

68. Способ по любому из пп. 55-67, где нагревание, предусмотренное в любом из пп. 55-67, и смешивание, предусмотренное в любом из пп. 63-67, выполняют в одном реакционном сосуде.

69. Способ по любому из пп. 1-68, дополнительно включающий применение любого из соединения A или его соли, соединения B или его соли, соединения F или его соли и соединения G или его соли с образованием соторасиба.

70. Способ по любому из пп. 1-54, дополнительно включающий применение соединения A или его соли с образованием соединения F или его соли.

71. Способ по любому из пп. 55-62, дополнительно включающий применение соединения F или его соли с образованием соединения G или его соли.

72. Способ по п. 71, где соединение G является кристаллическим и характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение CuK $\alpha$  (1,54 Å)), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 7,17, 8,59, 11,44, 12,76, 13,62, 14,17, 15,34, 17,69, 20,25, 24,05, 24,34, 25,56, 29,85, 30,12, 31,38 и 34,37.

73. Способ по п. 72, где соединение G характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 7,17, 8,57, 12,74, 13,61, 21,53, 24,35, 29,85 и 34,99.

74. Способ по п. 72 или п. 73, где соединение G является безводным.

75. Способ по любому из пп. 72-74, где соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при  $-173\text{ C}$ :  $a=13,0\text{ \AA}$ ;  $b=8,2\text{ \AA}$ ;  $c=24,9\text{ \AA}$ ;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=101,7^\circ$ .

76. Способ по любому из пп. 72-74, где соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при  $23\text{ C}$ :  $a=13,9\text{ \AA}$ ;  $b=8,4\text{ \AA}$ ;  $c=25,4\text{ \AA}$ ;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=103,1^\circ$ .

77. Способ по п. 71, где соединение G является кристаллическим и характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD, излучение  $\text{CuK}\alpha$  ( $1,54\text{ \AA}$ )), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 10,82, 11,76, 14,07, 15,26, 16,02, 17,78, 20,79, 21,73, 22,27, 23,62, 24,78, 26,03, 29,2 30,04, 31,09, 32,22, 36,76, 40,39 и 41,44.

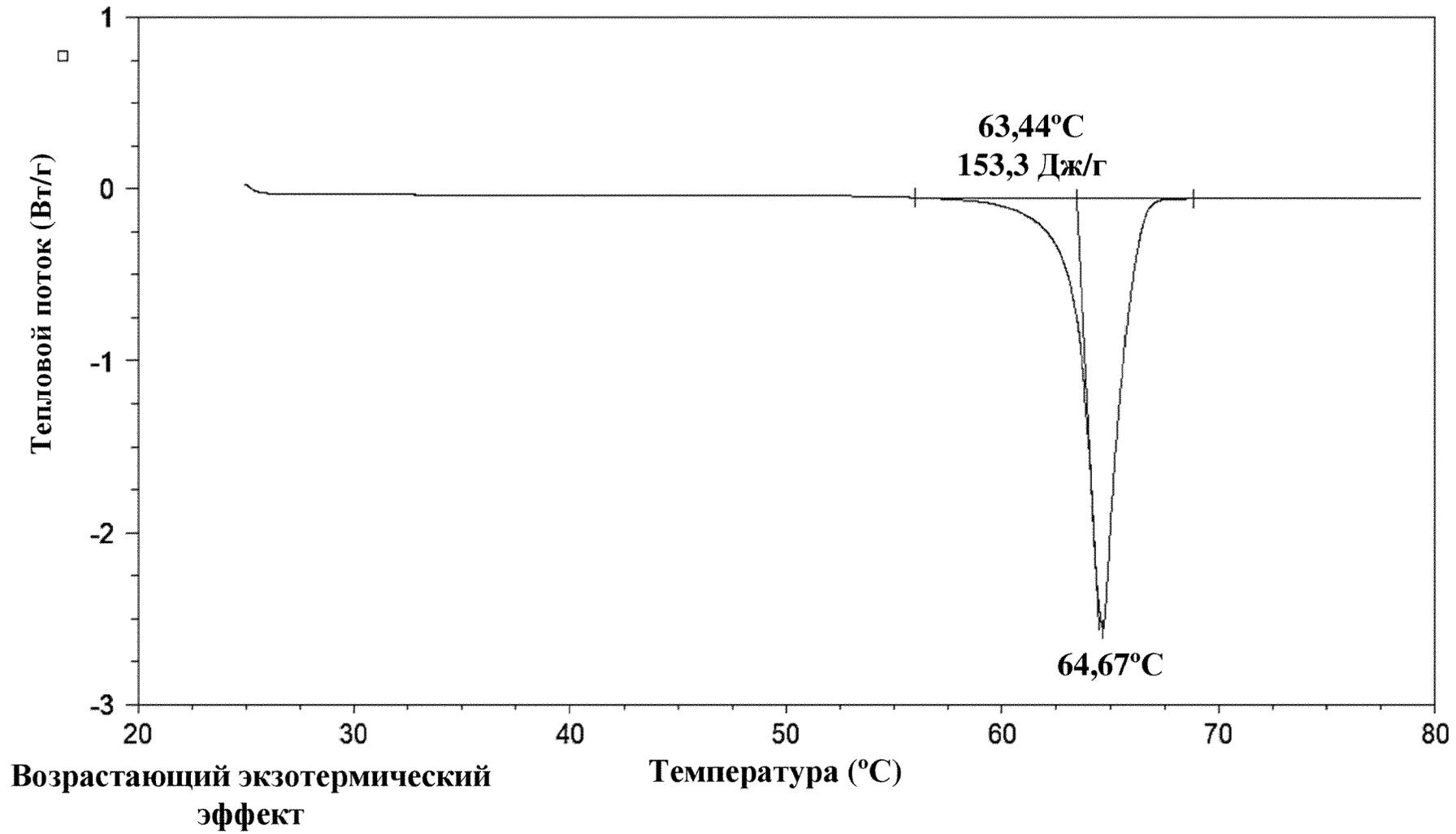
78. Способ по п. 77, где соединение G характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), содержащей пики ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ) при 10,82, 21,73, 30,04, 32,22 и 40,39.

79. Способ по п. 77 или п. 78, где соединение G представляет собой полугидрат.

80. Способ по любому из пп. 77-79, где соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при  $-173\text{ C}$ :  $a=11,5\text{ \AA}$ ;  $b=9,8\text{ \AA}$ ;  $c=8,1\text{ \AA}$ ;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=90^\circ$ .

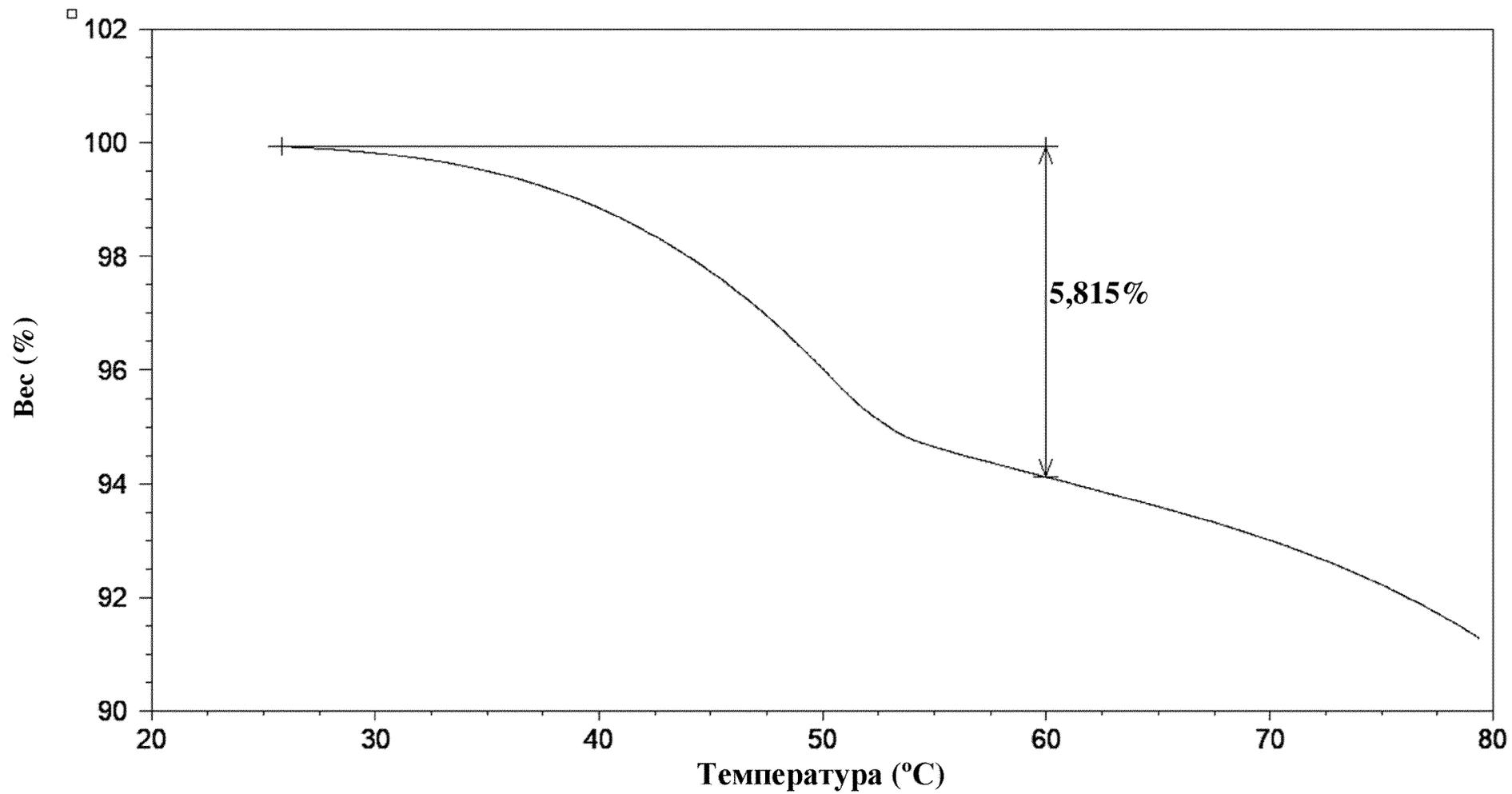
81. Способ по любому из пп. 75-77, где соединение G характеризуется элементарной ячейкой, имеющей следующие размеры элементарной ячейки при измерении при  $23\text{ C}$ :  $a=8,2\text{ \AA}$ ;  $b=9,9\text{ \AA}$ ;  $c=11,6\text{ \AA}$ ;  $\alpha=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$  и  $\beta=90^\circ$ .

По доверенности

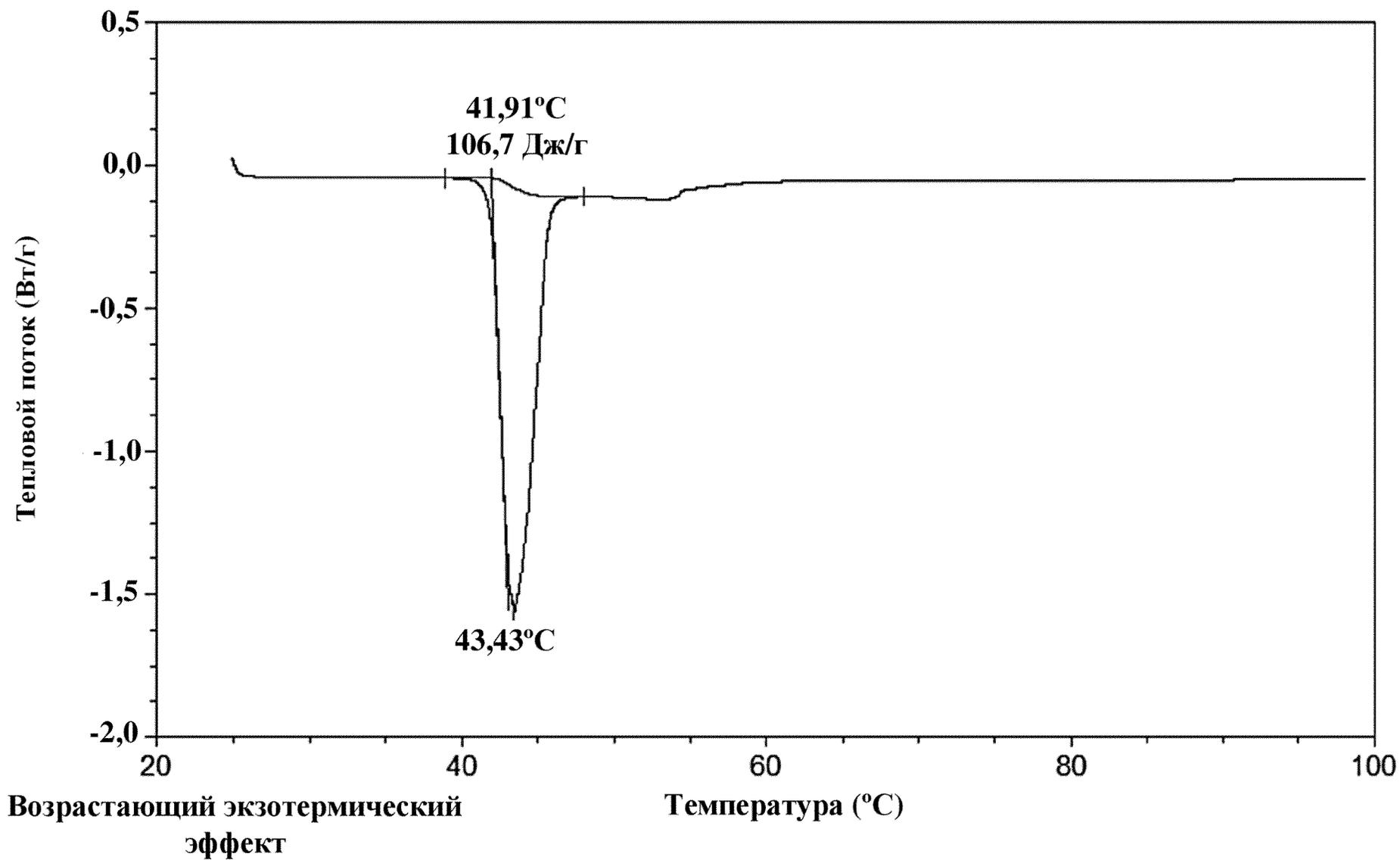


Возрастающий экзотермический эффект

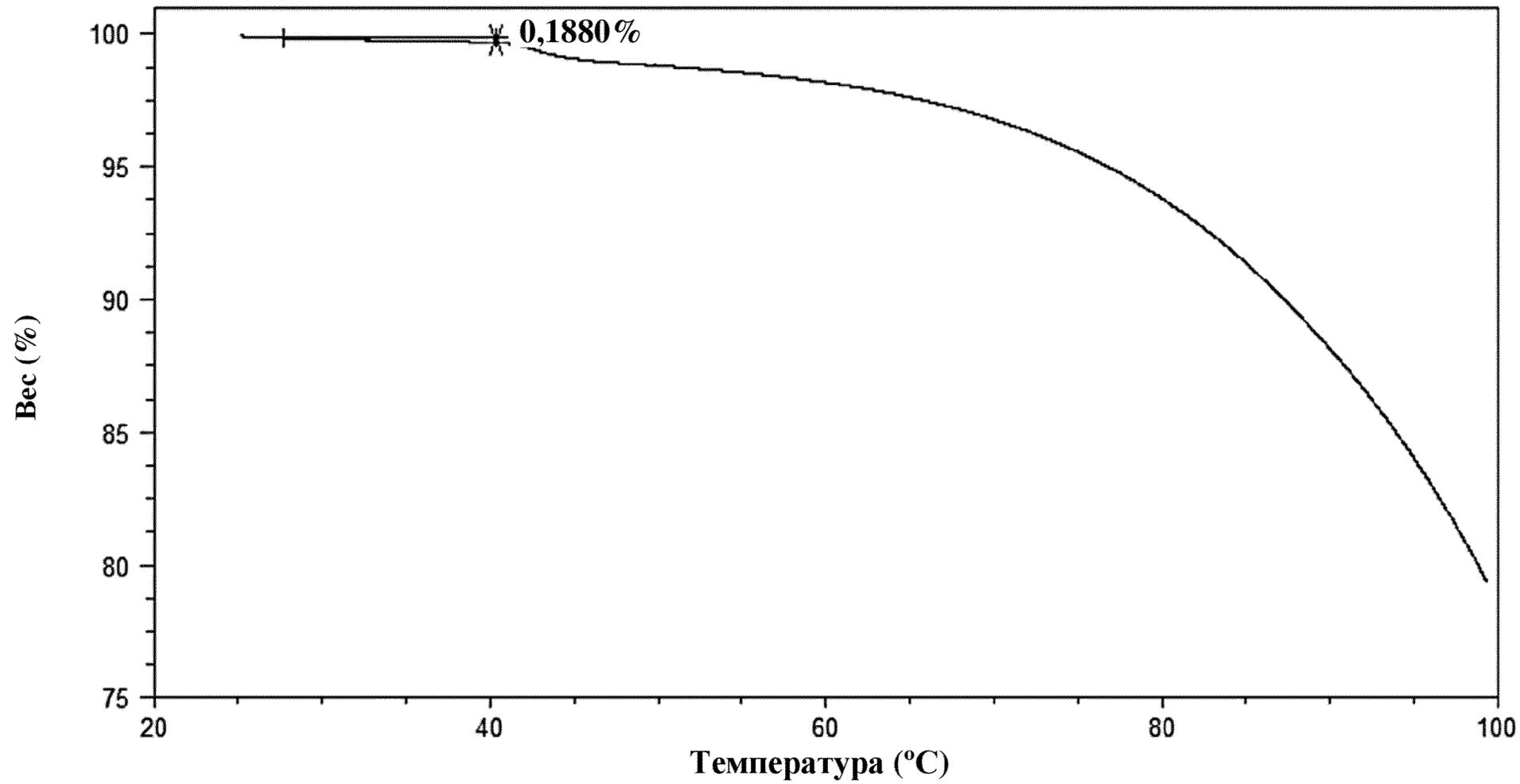
Фигура 1А



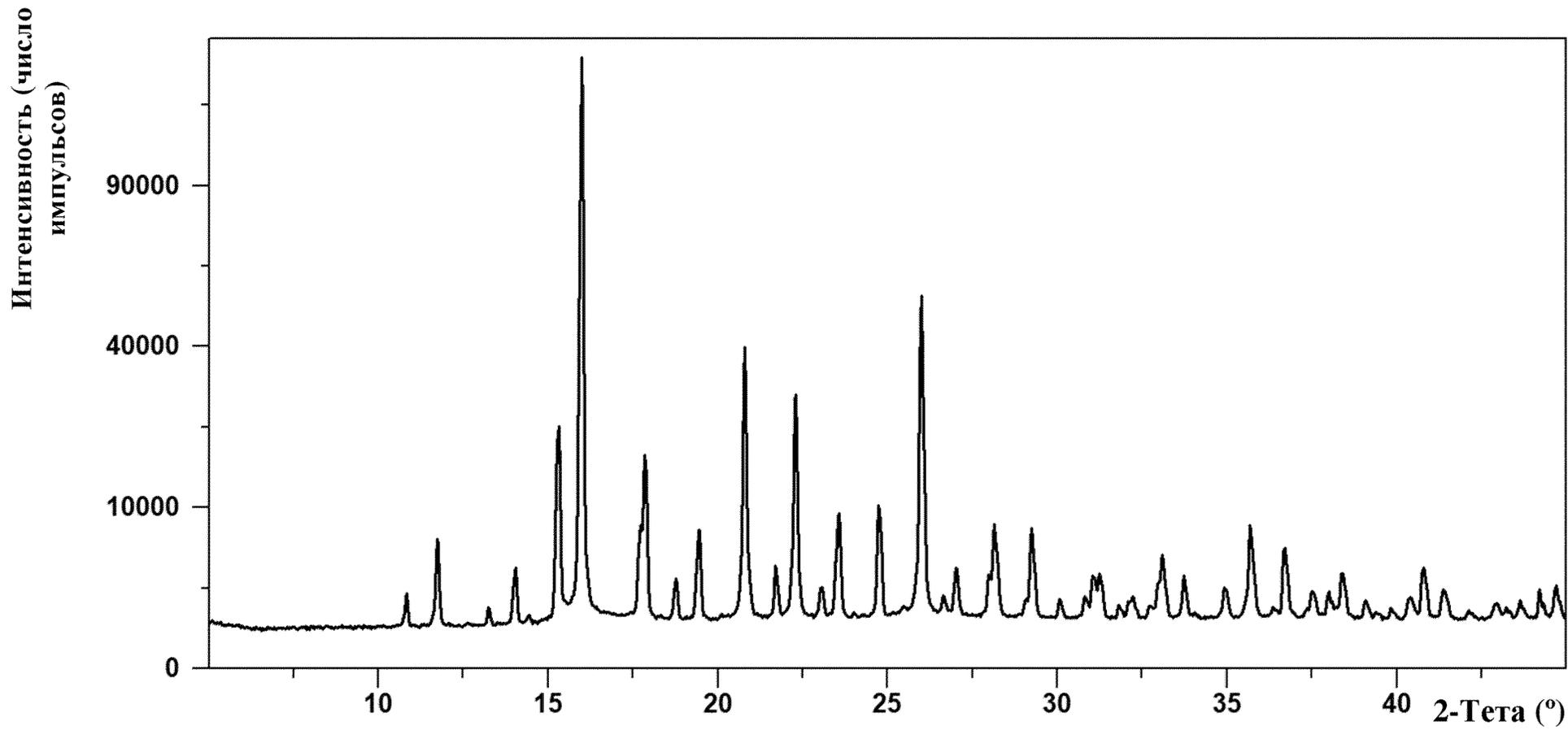
Фигура 1В



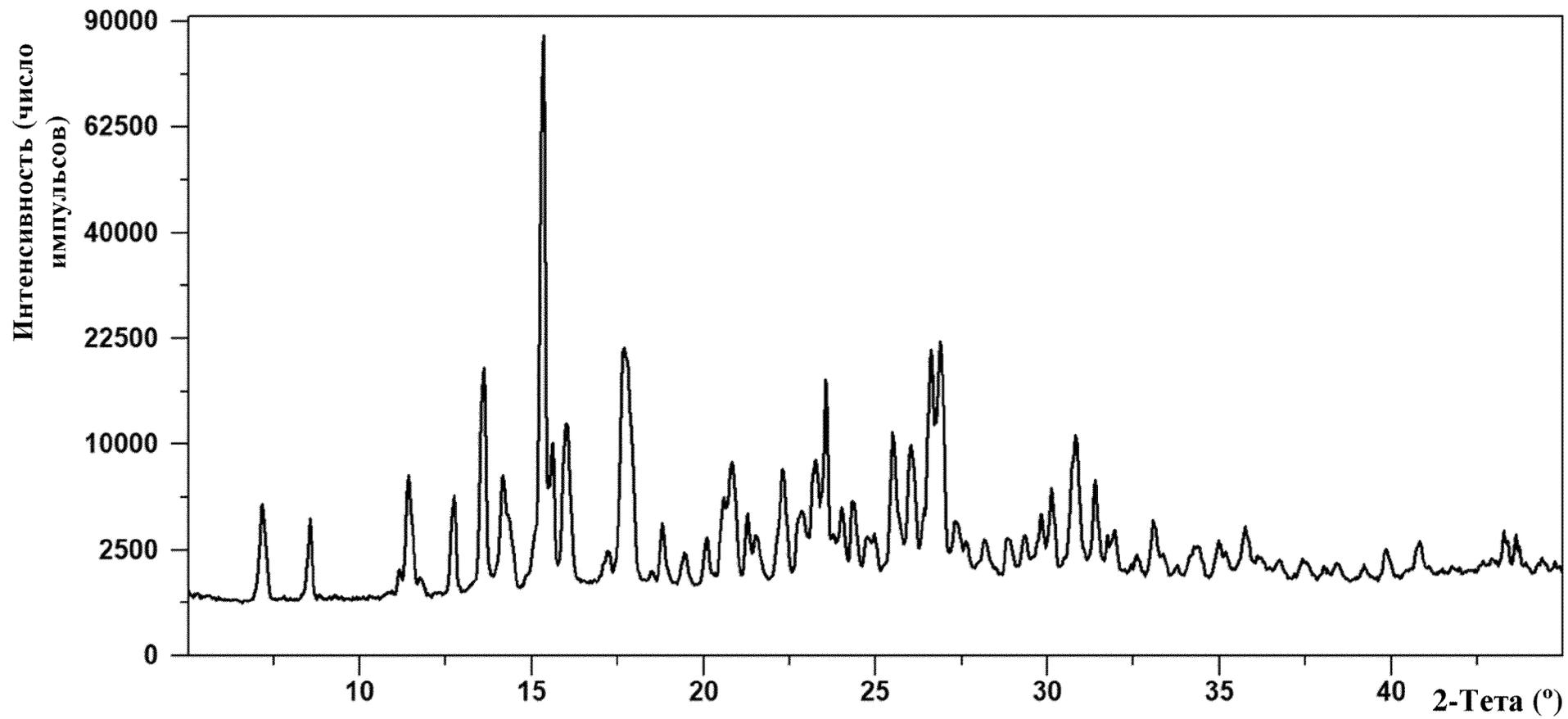
Фигура 2А



Фигура 2В



Фигура 3А



Фигура 3В