

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201892076 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.03.29

(22) Дата подачи заявки
2017.03.15

(51) Int. Cl. *A01N 33/06* (2006.01)
C07C 209/84 (2006.01)
C07C 211/60 (2006.01)
C07C 213/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПРЕВРАЩЕНИЯ S-ЭНАНТИОМЕРА В ЕГО РАЦЕМИЧЕСКУЮ ФОРМУ

(31) 62/309,573

(32) 2016.03.17

(33) US

(86) PCT/US2017/022441

(87) WO 2017/160933 2017.09.21

(71) Заявитель:
ФМК КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Свами Нараяна, Девараджан
Чокалингам, Датар Равиндра Виттхал
(IN)

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

(57) Настоящее изобретение относится к новому способу превращения нежелательной S-энантиомерной формы в полезный рацемат производного 4-аминоиндана.

A1

201892076

201892076

A1

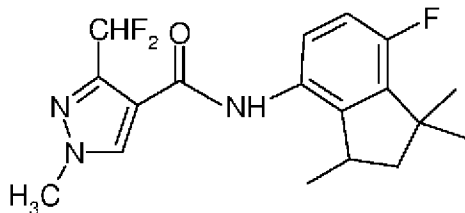
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-552508ЕА/011

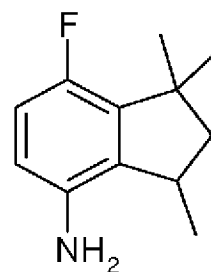
СПОСОБ ПРЕВРАЩЕНИЯ S-ЭНАНТИОМЕРА В ЕГО РАЦЕМИЧЕСКУЮ ФОРМУ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению 7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амину ("соединение II"), промежуточному продукту, применимому для получения фунгицидного соединения 3-дифторметил-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-4-инданил)-1-метил-4-пиразолкарбоксамида ("соединение I"). Точнее, настоящее изобретение относится к S-энантиомеру соединения II и его получению. Формулы соединения I и II являются следующими:



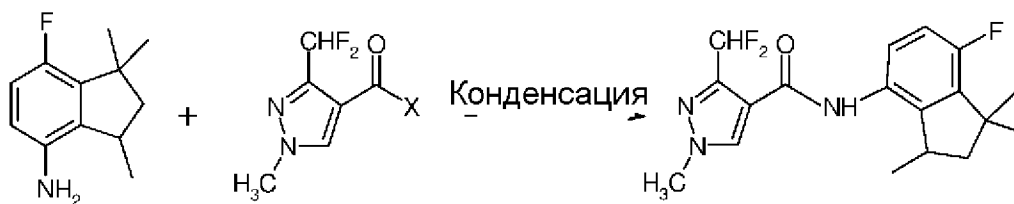
Соединение I



Соединение II

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединение I является недавно открытой фунгицидной молекулой. В заявке на патент WO2012084812, выданной Venturini, Isabella et al, впервые описано соединение I, как фунгицид для применения в сельском хозяйстве, и его синтез. Структурно соединение I является амидом и поэтому его легко получить по обычным методикам получения этих амидов. Например, соединение I можно получить путем конденсации соединения II и соответствующей пиразолкарбоновой кислоты или галогенангидрида пиразолкарбоновой кислоты, что дает соответствующий индановый фрагмент искомого соединения I. Путь синтеза имеет вид:



Соединение I является хиральной молекулой с хиральным

центром на атоме углерода 3' инданового кольца, поэтому соединение I обладает двумя энантиомерными формами, а именно, R- и S-энантиомерами. Дополнительные исследования показали, что R-энантиомер является активным компонентом, обладающим фунгицидной активностью, а S-энантиомер не обладает или обладает меньшей фунгицидной активностью.

Таким образом, желательно синтезировать с высоким выходом активный компонент, R-энантиомер, без образования нежелательного неактивного S-энантиомера. Одним используемым в настоящее время подходом для решения этой задачи является использование R-энантиомера соединения II вместо его рацемической формы в качестве исходного вещества для взаимодействия с соответствующим производным индана для селективного получения желательного R-энантиомера. При таком подходе R-энантиомер соединения II используют, а S-энантиомер неприменим и его удаляют в отходы.

Все еще существует необходимость подхода, в котором неактивный S-энантиомер можно было бы рециркулировать и активный R-энантиомер можно было бы синтезировать с высоким выходом.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение решает эту задачу. Так, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новому способу получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин с использованием в качестве исходного вещества (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин, или, другими словами, к способу превращения (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин в его рацемическую форму, а именно, в (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин.

Заявленный способ в основном включает стадии:

- (a) ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин с получением производного инданамиды;
- (b) окисление указанного производного инданамиды с получением 3-гидроксипроизводного инданамиды;
- (c) дегидратация указанного гидроксипроизводного инданамиды с получением производного инденамиды;

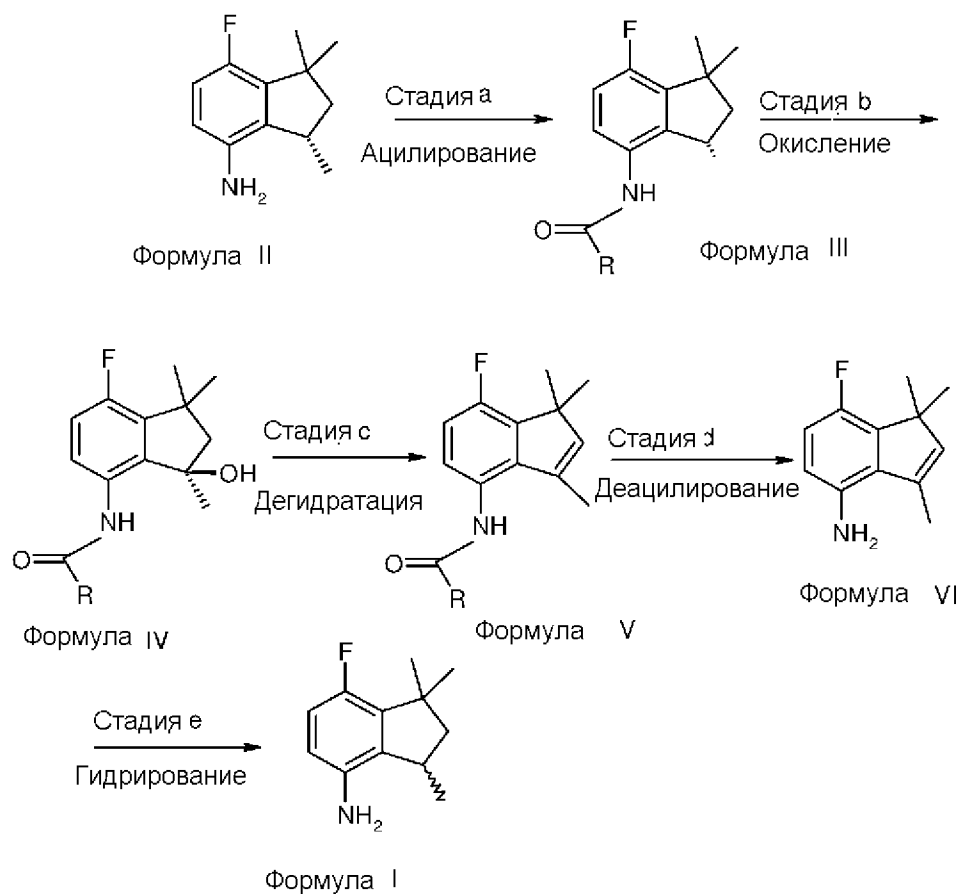
(d) деацилирование указанного производного инденамида с получением производного инденамина; и

(e) гидрирование указанного производного инденамина с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, полностью такому, как указанный выше, с тем отличием, что стадию дегидратации (c) проводят до последующей стадии деацилирования (d), или эти две стадии проводят одновременно.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новому способу получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина ("формула I") с использованием в качестве исходного вещества (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина ("формула II"). Формулы I и II, а также весь путь синтеза приведены ниже:



В

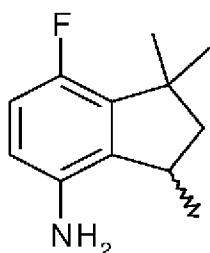
которой R определен ниже.

Таким образом, одним объектом настоящего изобретения

является способ получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин, включающий следующие стадии:

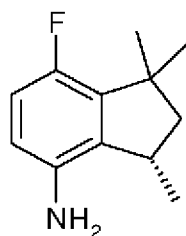
- (a) ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин с получением производного инданамида;
- (b) окисление указанного производного инданамида с получением гидроксипроизводного инданамида;
- (c) дегидратация указанного гидроксипроизводного инданамида с получением производного инденамида;
- (d) деацилирование указанного производного инденамида с получением производного инденамина; и
- (e) гидрирование указанного производного инденамина с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин, описываемого формулой I, включающий следующие стадии:



Формула I

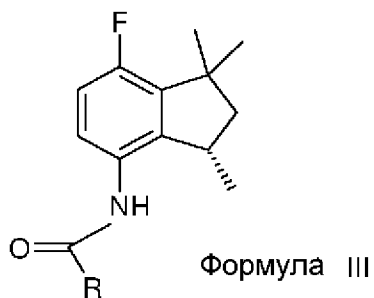
- (a) ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин, описываемого формулой (II), ацилирующим реагентом формулы $RC(O)X$ с получением соответствующего производного инданамида формулы (III);



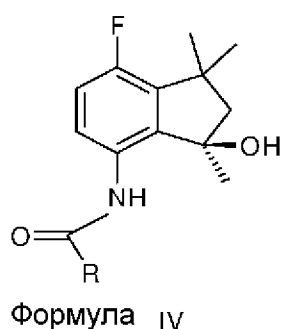
Формула II

- (b) окисление указанного производного инданамида с получением соответствующего гидроксипроизводного инданамида

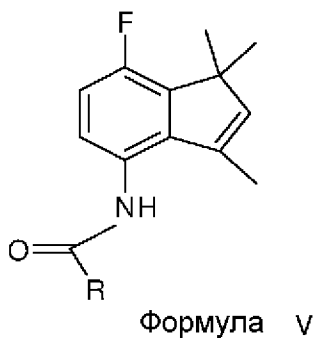
формулы (IV)



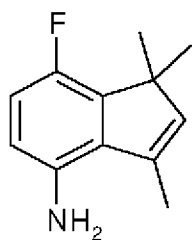
(с) дегидратация указанного гидроксипроизводного инденамида с получением соответствующего производного инденамида формулы (V);



(d) деацилирование указанного производного инденамида с получением соответствующего производного инденамина формулы (VI); и



(е) гидрирование указанного производного инденамина с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин,



Формула VI

в которой

- R выбран из C_1 - C_6 алкильной группы или C_6 - C_{10} арильной группы, эти группы необязательно замещены одной или несколькими C_1 - C_6 алкильными группами и/или атомами галогена;

- X обозначает уходящую группу, выбранную из: (i) гидроксигруппы; (ii) атома галогена; (iii) C_1 - C_6 алкилсульфонилоксигруппы; (iv) C_6 - C_{10} арилсульфонилоксигруппы, (v) группы R_aCOO , в которой R_a означает C_1 - C_6 алкильную группу, группы (iii)-(v) необязательно замещены одним или большим количеством атомов галогенов.

Примерами C_1 - C_6 алкильной группы являются метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил.

Примерами C_6 - C_{10} арильной группы являются фенил, нафтил.

Примерами атомов галогенов являются фтор, хлор, бром, йод.

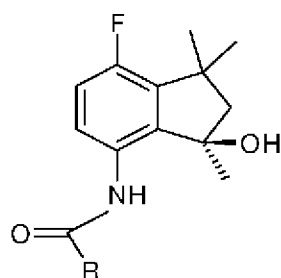
Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, проводят в указанном выше порядке.

В одном варианте осуществления способов, предлагаемых в настоящем изобретении, порядок реакций между стадией дегидратации (c) и стадией деацилирования (d) можно изменить. В другом варианте осуществления стадию (c) проводят до или после стадии (d). В другом варианте осуществления стадию (c) и стадию (d) проводят одновременно.

В одном варианте осуществления на стадии (a) настоящего изобретения ацилирующий реагент $RC(O)X$ для иллюстрации выбран из ацилгалогенида и ангидрида, предпочтительно ацилгалогенида и ангидрида низшей алкановой кислоты, более предпочтительно выбран из ацетилхлорида, уксусного ангидрида или их смеси. Однако специалист в данной области техники должен понимать, что на стадии (a) взаимозаменяемым образом можно использовать

многочисленные альтернативные ацилирующие реагенты. В другом варианте осуществления стадию (а) проводят при повышенной температуре, предпочтительно в диапазоне от примерно 80°C до примерно 120°C, более предпочтительно в диапазоне от примерно 80°C до примерно 100°C. В другом варианте осуществления стадия (а) включает добавление соединения формулы (II) к свежеперегнанному уксусному ангидриду.

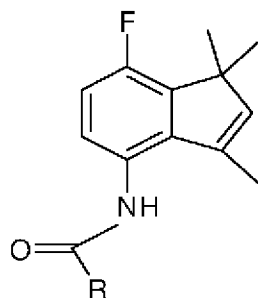
В одном варианте осуществления на стадии (b) настоящего изобретения окисление включает реакцию производного инданамида формулы (III) в присутствии окислительного реагента с получением соответствующего гидроксипроизводного инданамида формулы (IV). В другом варианте осуществления окислительный реагент для иллюстрации выбран из KMnO_4 , MnO_2 , SeO_2 , CrO_3 или их смеси, предпочтительно KMnO_4 . Специалист в данной области техники должен понимать, что на стадии (b) настоящего изобретения взаимозаменяемым образом можно использовать многочисленные альтернативные окислительные реагенты. В другом варианте осуществления реакцию на стадии (b) проводят при комнатной температуре при перемешивании, предпочтительно в присутствии MgSO_4 .



Формула IV

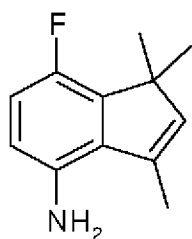
В одном варианте осуществления на стадии (c) настоящего изобретения дегидратация включает реакцию указанного гидроксипроизводного инданамида формулы (IV) в присутствии сильной кислоты с получением производного инденамида формулы (V). В другом варианте осуществления реакцию проводят в органическом растворителе, предпочтительно выбранном из гексана, гептанов, метиленхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси. В другом варианте

осуществления стадии (с) сильная кислота выбрана из HCl, HBr, H₂SO₄ или их смеси, и концентрированная HCl и H₂SO₄ более предпочтительны. В другом варианте осуществления реакцию проводят при комнатной температуре, предпочтительно в диапазоне от примерно 20°C до примерно 40°C, более предпочтительно примерно 25°C. В другом варианте осуществления реакцию проводят при повышенной температуре при перемешивании. В другом варианте осуществления реакцию на стадии (с) проводят без растворителя.



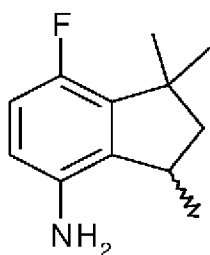
Формула V

В одном варианте осуществления на стадии (d) способов, предлагаемых в настоящем изобретении, деацилирование включает взаимодействие указанного производного инденамида с сильной кислотой при повышенной температуре с получением соли присоединения производного инденамида; и затем указанный инденамин обрабатывают раствором основания с получением инденамина формулы (VI). В другом варианте осуществления для иллюстративного примера сильная кислота выбрана из HCl, HBr, H₂SO₄ или их смеси, и концентрированная HCl и H₂SO₄ более предпочтительны. В другом варианте осуществления реакцию проводят при повышенной температуре в диапазоне от примерно 90°C до примерно 120°C, предпочтительно в диапазоне от примерно 100°C до примерно 120°C. В другом варианте осуществления основание выбрано из NaOH, NaHCO₃, KOH и их смеси.



Формула VI

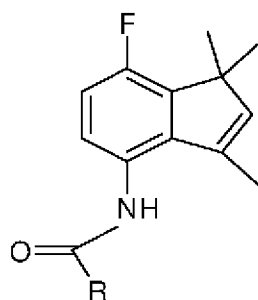
В одном варианте осуществления на стадии (е) настоящего изобретения гидрирование включает реакцию указанного производного инденамина с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин. В другом варианте осуществления реакцию проводят в органическом растворителе, предпочтительно полярном растворителе, более предпочтительно выбранном из гексана, гептанов, метиленхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси. Иллюстративные примеры катализатора гидрирования включают катализаторы на основе металлов группы (X), таких как никель, палладий и платина, предпочтительно катализатор Pd-C. В другом варианте осуществления реакцию на стадии (е) проводят без растворителя.



Формула I

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к рацемату (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин, который получен в соответствии с заявленным способом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы V, в которой группа R определена выше в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил) ацетамиду.



Формула V

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы V для получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина. В одном варианте осуществления оно относится к применению N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамида для получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IV, в которой группа R определена выше в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления соединением формулы IV является (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамид.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VI, 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амину.

Преимущества заявленного изобретения, описанного выше, очевидны для специалистов в данной области техники. С помощью способов, предлагаемых в настоящем изобретении, нежелательный (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин можно превратить обратно в его рацемическую форму и затем рециркулировать с получением желательной активной формы, R-энантиомера. Поэтому способ, предлагаемый в настоящем изобретении, экологически более благоприятен и экономически более эффективен, и ранее он никогда не был описан или предсказан.

Приведенные ниже примеры представлены для иллюстрации и их никоим образом не следует рассматривать в качестве каким-либо образом ограничивающих объем заявленного изобретения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Стадия (а) - Ацилирование: Получение (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамида формулы (III)

(S)-7-Фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин (6 г, 31 ммоль) добавляли к свежеперегнанному уксусному ангидриду (4 мл) и перемешивали при 90°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию останавливали водой (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество, (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамид (7,1 г), который анализировали с помощью ГХ (газовая хроматография): 97,5%.

Стадия (b) - Окисление: Получение (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамида формулы (IV)

Готовили 15% раствор MgSO₄ (4,6 г, 38 ммоль). К этому раствору при комнатной температуре добавляли (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамид (6 г, 25,5 ммоль), полученный на стадии (а), растворенный в ацетоне (90 мл). К этому раствору порциями добавляли твердый KMnO₄ (9,26 г, 58,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь подщелачивали 1 н. раствором NaOH. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество, (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамид (5,1 г), который анализировали с помощью ГХ: 83,5%А.

Стадия (с) - Дегидратация: Получение N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамида формулы (V)

К (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамиду, полученному на стадии (b) (5 г, 19,8 ммоль), добавляли метанол (30 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли концентрированную HCl (10 мл) и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и

получали неочищенное твердое вещество, N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамид (4 г), который анализировали с помощью ГХ: 90,8%А.

Стадия d - Деацетилирование: Получение 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амина формулы (VI)

25 г 50% H_2SO_4 При комнатной температуре добавляли к N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамиду, полученному на стадии (c) (4 г, 17,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли до 25% путем добавления воды. Полученные твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и затем гексаном. Полученные твердые вещества добавляли к воде (20 мл), подщелачивали 10% раствором NaOH (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество, 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амин (2,2 г), который анализировали с помощью ГХ: 95,5%А.

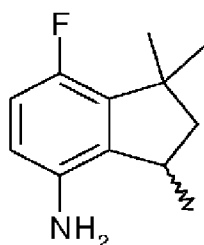
Стадия e - Гидрирование: Получение (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина формулы (I)

К 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амину, полученному на стадии (d) (1 г, 7,6 ммоль), добавляли метанол (20 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли 10% Pd-C (50 мг, 0,05 ммоль). Через устройство для пропускания газа при комнатной температуре при перемешивании в течение 2 ч пропускали сухой водород. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество (0,9 г), которое анализировали с помощью ГХ: 83%А. Его дополнительно очищали с помощью кристаллизации путем растворения в гексане (7 мл) при 50°C и выдерживали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученные твердые вещества отфильтровывали и сушили в вакууме и полученное твердое вещество, (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин (225 мг), анализировали с помощью ГХ: 95%А. Рацемическую смесь исследовали с помощью хиральной ВЭЖХ: 47:53 (R:S) и удельного вращения $[\alpha]_{\text{D}25}$ -1,45, $C=0,15\%$ в

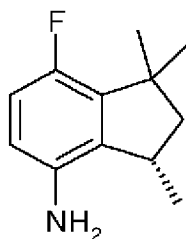
метаноле.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина, описывающегося формулой (I), с использованием в качестве исходного вещества (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин, описывающегося формулой (II),



Формула I

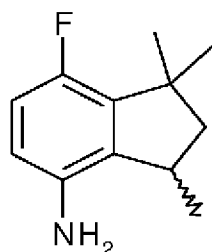


Формула II

включающий стадии:

- (a) ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин с получением производного инданамид;
- (b) окисление указанного производного инданамид с получением 3-гидроксипроизводного инданамид;
- (c) дегидратация указанного 3-гидроксипроизводного инданамид с получением производного инденамид;
- (d) деацилирование указанного производного инденамид с получением производного инденамина; и
- (e) гидрирование указанного производного инденамина с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин.

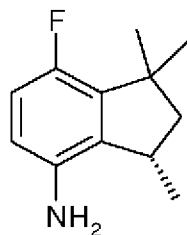
2. Способ по п. 1, который включает:



Формула I

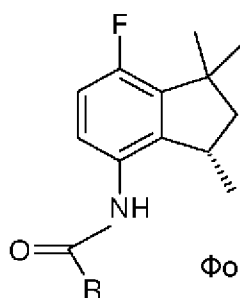
- (a) ацилирование соединения формулы (II) ацилирующим реагентом формулы $RC(O)X$ с получением соответствующего

производного инданамида формулы (III);



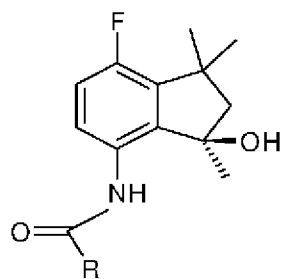
Формула II

(b) окисление указанного производного инданамида с получением соответствующего 3-гидроксипроизводного инданамида формулы (IV)



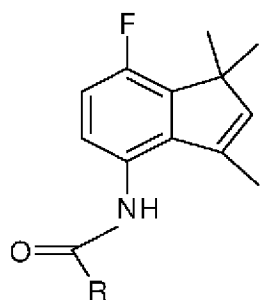
Формула III

(c) дегидратация указанного 3-гидроксипроизводного инданамида с получением соответствующего производного инденамида формулы (V);



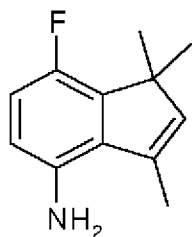
Формула IV

(d) деацилирование указанного производного инденамида с получением соответствующего производного инденамина формулы (VI); и



Формула V

(е) гидрирование указанного производного инденамина с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-аминa,



Формула VI

в которой

- R выбран из C_1-C_6 алкильной группы или C_6-C_{10} арильной группы, эти группы необязательно замещены одной или несколькими C_1-C_6 алкильными группами и/или атомами галогена;

- X обозначает уходящую группу, выбранную из: (i) гидроксигруппы; (ii) атома галогена; (iii) C_1-C_6 алкилсульфонилоксигруппы; (iv) C_6-C_{10} арилсульфонилоксигруппы, (v) группы R_aCOO , в которой R_a означает C_1-C_6 алкильную группу, группы (iii)-(v) необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена.

3. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадию (с) проводят до или после стадии (d), или эти две стадии проводят одновременно.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный ацилирующий реагент $RC(O)X$ выбран из ацилгалогенида и ангидрида, предпочтительно из ацетилхлорида, уксусного ангидрида или их смеси.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанную стадию (a) проводят при повышенной температуре,

предпочтительно в диапазоне от примерно 80°C до примерно 120°C, более предпочтительно от примерно 80°C до примерно 100°C.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадия окисления (b) включает реакцию указанного производного инданамида в присутствии окислительного реагента предпочтительно выбранного из KMnO_4 , MnO_2 , SeO_2 , CrO_3 или их смеси, с получением 3-гидроксипроизводного инданамида.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадия дегидратации (c) включает реакцию указанного 3-гидроксипроизводного инданамида, растворенного в органическом растворителе, предпочтительно полярном растворителе, и более предпочтительно выбранном из гексана, гептанов, метиленхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси, в присутствии сильной кислоты, предпочтительно выбранной из HCl , HBr , H_2SO_4 или их смеси, с получением инденамида.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадию дегидратации (c) проводят при комнатной температуре, предпочтительно в диапазоне от примерно 25°C до примерно 40°C.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадия деацилирования (d) включает: взаимодействие указанного инденамида с сильной кислотой при повышенной температуре с получением соли присоединения инденамина; и затем указанную соль присоединения обрабатывают раствором основания с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором повышенная температура на стадии (d) находится в диапазоне от примерно 90°C до примерно 120°C, более предпочтительно от примерно 100°C до примерно 120°C.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором сильная кислота на стадии (d) выбрана из HCl , HBr , H_2SO_4 и их смеси.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором основание на стадии (d) выбрано из NaOH , NaHCO_3 , KOH и их смеси.

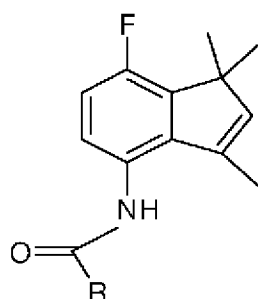
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанная стадия гидрирования (е) включает: взаимодействие указанного инденамина, растворенного в органическом растворителе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный органический растворитель на стадии (е) представляет собой полярный растворитель и предпочтительно выбран из гексана, гептанов, метиленхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный катализатор гидрирования на стадии (е) представляет собой катализатор на основе металла группы (X), предпочтительно выбранного из никеля, палладия и платины и их смеси, более предпочтительно катализатор Pd-C.

16. (R,S)-7-Фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин, который получают по любому из предыдущих пунктов.

17. Соединение формулы V,



Формула V

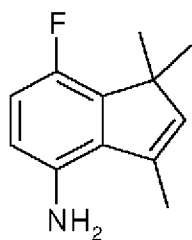
в которой R выбран из C₁-C₆ алкильной группы или C₆-C₁₀ арильной группы, эти группы необязательно замещены одной или несколькими C₁-C₆ алкильными группами и/или атомами галогена.

18. Соединение по п. 17, которое представляет собой N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамид.

19. Применение соединения формулы V для получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

20. Применение по п. 19, в котором соединением является N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамид.

21. Соединение формулы IV,



Формула VI

в которой R выбран из C_1 - C_6 алкильной группы или C_6 - C_{10} арильной группы, эти группы необязательно замещены одной или несколькими C_1 - C_6 алкильными группами и/или атомами галогена.

22. Соединение по п. 21, которое представляет собой (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил) ацетамид.

23. Соединение 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амин.