

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991629 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. C07D 499/87 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.05.14

(54) СПОСОБ

(31) 1408649.0

(32) 2014.05.15

(33) GB

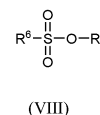
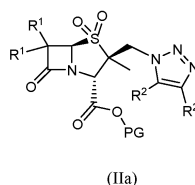
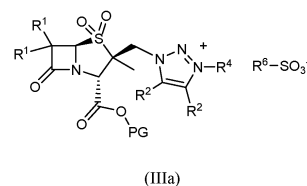
(62) 201692306; 2015.05.14

(71) Заявитель:
АЛЛЕКРА ТЕРАПЬЮТИКС САС (FR)

(72) Изобретатель:
Файни Андреа, Форцатти Марко,
Фольято Джованни, Бьонди Стефано
(IT)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Способ получения соединений формулы (IIIa), где R¹ в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C₁₋₅алкила, C₁₋₅алкенила и C₁₋₅алкинила; R² в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C₁₋₅алкила, C₁₋₅алкенила и C₁₋₅алкинила; R⁴ означает C₁₋₅алкил; R⁶ означает C₁₋₅фторалкил; а PG означает защитную группу, который включает стадию взаимодействия соединения формулы (IIa) с соединением формулы (VIII).



A2

201991629

201991629

A2

СПОСОБ

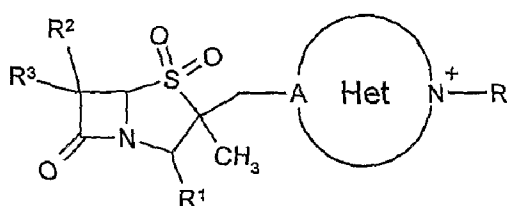
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение имеет отношение к способам получения метиловых производных пенама, в частности, метиловых производных пенама, пригодных для применения с β -лактамами антибиотиками в качестве ингибиторов β -лактамаз.

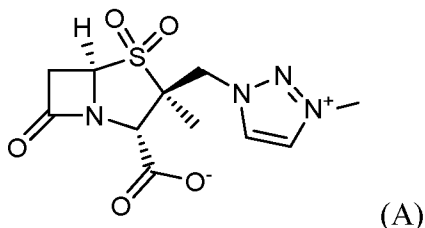
Предшествующий уровень техники

Возникновение и распространение устойчивости является неизбежным следствием эволюционной динамики, пришедшей в движение при введении антибиотиков, независимо от структурного класса или способа действия (Shapiro S. 2013. Speculative strategies for new antibacterials: all roads should not lead to Rome. J. Antibiot. 66: 371-386). Распространение устойчивости среди клинически значимых патогенов имело особенно сильное влияние на ценность β -лактамов антибиотиков, ранее считавшихся очень безопасными и эффективными средствами лечения тяжелых бактериальных инфекций. Появление новых и агрессивных β -лактамаз, в особенности β -лактамаз широкого спектра действия (ESBLs) и других ферментов класса A, поставило под угрозу способность β -лактамов бороться с инфекциями, что подчеркивает необходимость разработки новых продуктов (Fisher JF, Meroueh SO, Mobashery S. 2005. Bacterial resistance to β -lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. Chem. Rev. 105: 395-424). Хотя в сочетании с некоторыми β -лактамами применялись и некоторые ингибиторы β -лактамаз, защищающие β -лактамы антибиотики от гидролиза, однако способность этих ингибиторов β -лактамаз к защите антибактериальной активности β -лактамов сильно эродировала за прошедшие десять лет, что требует поиска новых, более эффективных ингибиторов β -лактамаз для восстановления терапевтической ценности их β -лактамов партнеров (Watkins RR, Papp-Wallace KM, Drawz SM, Bonomo RA. 2013. Novel β -lactamase inhibitors: a therapeutic hope against the scourge of multidrug resistance. Front. Microbiol. 4: 392).

В WO 2008/010048 раскрыты ингибиторы β -лактамаз, имеющие следующую формулу:



Ингибиторы β -лактамаз, приведенные в WO 2008/010048, включают соединение (2*S*,3*S*,5*R*)-3-метил-3-((3-метил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ий-1-ил)метил)-7-оксо-4-тиа-1-аза-бицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат 4,4-диоксид (формула А):



Группа R образуется при реакции замещения, например, при реакции с метилйодидом в случае формулы (A).

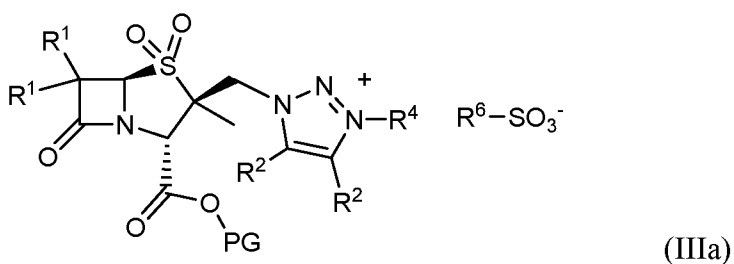
В WO 2008/010048 раскрыто получение аморфных соединений, выделяемых путем фильтрования и лиофилизации.

Предметом изобретения является обеспечение усовершенствованного способа получения 2-метиловых производных пенама.

Следующим предметом изобретения является обеспечение способа получения 2-метиловых производных пенама, который подходит для производства в промышленном масштабе.

Сущность изобретения

В первом аспекте изобретения предусмотрен способ получения соединений формулы (IIIa):



где: R^1 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила;

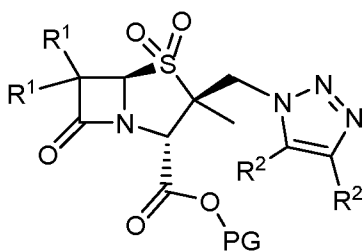
R^2 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила;

R^4 означает C_{1-5} -алкил;

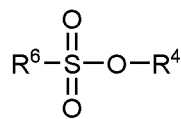
R^6 означает C_{1-5} -фторалкил; а

PG означает защитную группу;

который включает стадию реакции соединения формулы (IIa) с соединением формулы (VIII):

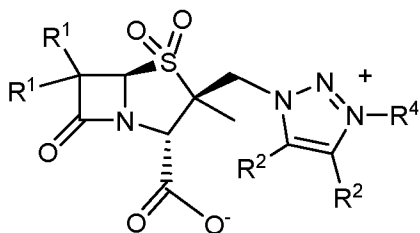


(IIa)



(VIII)

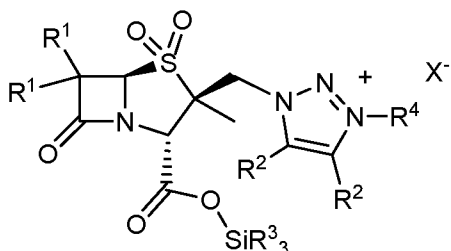
Во втором аспекте изобретения предусмотрен способ получения соединений формулы (IV):



(IV)

где R^1 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила; R^2 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила; а R^4 означает C_{1-5} -алкил;

который включает стадию реакции соединения формулы (III) с солью 2-этилгексаноата:

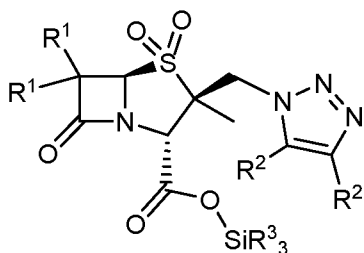


(III)

где X^- представляет собой анион, а каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-10} -гидрокарбила и C_{1-5} -алкокси.

Соединения формулы (III), подвергаемые реакции во втором аспекте изобретения, могут быть получены способом, описанным в первом аспекте, в том случае, когда PG в формуле (IIa) означает группу формулы SiR^3_3 .

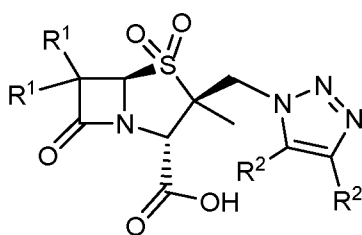
В третьем аспекте изобретения предусмотрен способ получения соединений формулы (II):



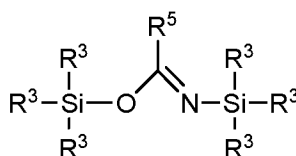
(II)

где R^1 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила; R^2 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила; а R^3 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-5} -алкокси и C_{1-10} -гидрокарбила, необязательно C_{1-5} -алкокси, C_{1-5} -алкила, фенила и фенил- C_{1-4} -алкила,

который включает стадию реакции соединения формулы (I) с менее чем молярным эквивалентом соединения формулы (V):



(I)



(V)

где R^5 означает C_{1-5} -алкил.

Соединения формулы (II), получаемые способом из третьего аспекта, можно использовать в реакции из первого аспекта в том случае, когда PG в формуле (IIa) означает группу формулы SiR^3_3 .

Краткое описание фигур

Далее изобретение будет описано более подробно с привлечением следующих фигур.

На фиг. 1 представлен спектр XRPD кристаллического соединения, полученного способом в соответствии с одним воплощением изобретения.

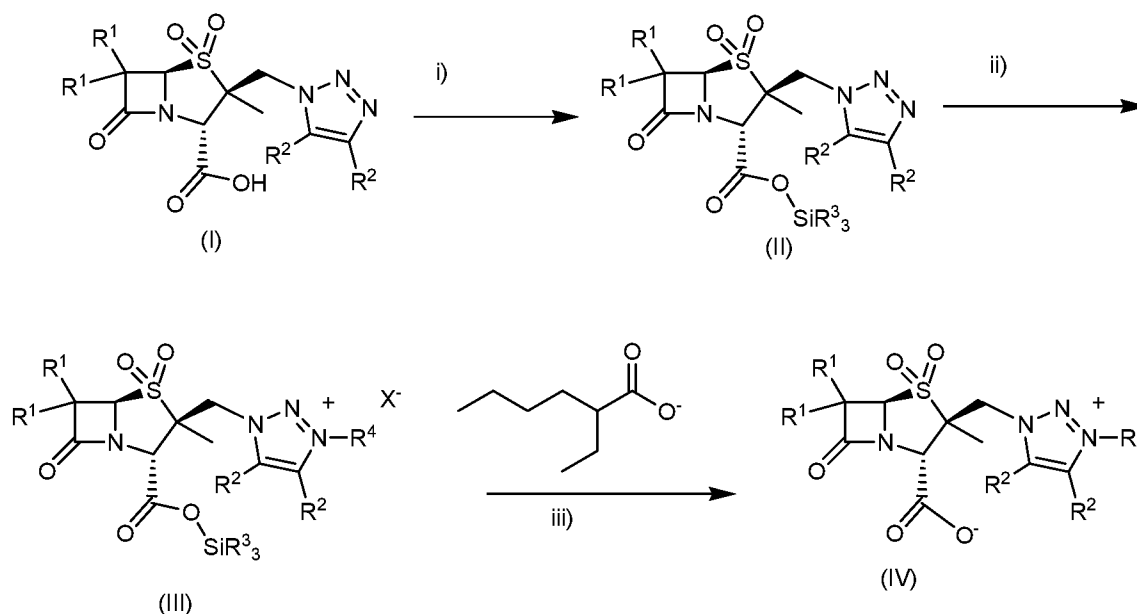
На фиг. 2 представлен рамановский спектр кристаллического соединения, полученного способом в соответствии с одним воплощением изобретения.

На фиг. 3 представлен снимок сканирующей электронной микроскопии кристаллического соединения, полученного способом в соответствии с одним воплощением изобретения; и

На фиг. 4 представлен LCMS-спектр продукта реакции между (2*S*,3*S*,5*R*)-3-метил-3-((3-метил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ий-1-ил)метил)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилатом 4,4-диоксидом и N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом.

Осуществление изобретения

Способ получения соединений формулы (IV) представлен на схеме 1.

Схема 1

где: R^1 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, амино, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила;

R^2 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, амино, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила;

R^3 в каждом случае независимо выбран из C_{1-10} -гидрокарбила и C_{1-5} -алкокси, необязательно C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкокси, фенила и фенил- C_{1-4} -алкила;

R^4 означает C_{1-5} -алкил; а

X означает анион.

Предпочтительно каждый R^1 означает H.

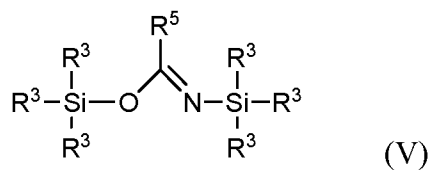
Предпочтительно каждый R^2 означает H.

Предпочтительно R^4 означает метил.

Далее каждая из стадий (i) – (iii) будет описана более подробно.

Стадия (i). Силилирование

Карбоксильная группа соединения формулы (I) подвергается силилированию на стадии (I). Предпочтительно силилирование проводится с использованием амида формулы (V):



где R^3 в каждом случае независимо выбран из C_{1-10} -гидрокарбила или C_{1-5} -алкокси, необязательно C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкокси, фенила и фенил- C_{1-4} -алкила, а R^5 выбран из C_{1-5} -алкила.

Предпочтительно каждый R^3 означает метил. Предпочтительно каждый R^5 означает метил.

Предпочтительным соединением формулы (V) является N,O-бис(триметилсилил)-ацетамид.

Реакцию можно проводить в полярном апротонном растворителе, необязательно хлорированном растворителе типа дихлорметана.

Соединение формулы (I) может подвергаться реакции по меньшей мере с одним молярным эквивалентом соединения формулы (V), необязательно с молярным избытком соединения формулы (V).

Однако авторы настоящего изобретения вне ожидания обнаружили, что при силилировании соединения формулы (I) можно использовать обе силильные группы соединения формулы (V).

Соответственно, в предпочтительном воплощении соединение формулы (I) подвергается реакции менее чем с одним молярным эквивалентом соединения формулы (V), необязательно не более 0,9 молярных эквивалентов, необязательно не более 0,8, 0,7 или 0,6 молярных эквивалентов.

Соединение формулы (V) можно вносить в реакционную смесь за один раз или же в виде двух или нескольких порций.

Стадия (ii). Алкилирование

Алкилирование на стадии (ii) может представлять собой C_{1-5} -алкилирование, предпочтительно метилирование.

Алкилирование может проводиться с любой подходящей алкилирующей группой, предпочтительно соединением формулы (VI):

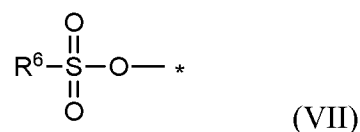


где R^4 означает C_{1-5} -алкил, а X означает уходящую группу.

Предпочтительно R^4 означает метил.

Необязательно X выбран из группы, состоящей из хлорида, бромид, иодида и сульфонов.

Примерами сульфонов являются группы формулы (VII):



где R^6 выбран из арила, необязательно фенила, который может быть незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, и C_{1-5} -алкила, причем один или несколько атомов H у C_{1-5} -алкильной группы могут быть заменены на F, а * обозначает

связь с R^1 . Примеры групп формулы (VII) включают трифторметансульфонат (трифлат) и *n*-толуолсульфонат (тозилат).

Предпочтительно при этом R^6 означает C_{1-5} -алкил, у которого один или несколько атомов H у C_{1-5} -алкильной группы заменены на F. Более предпочтительно R^6 означает трифторметил.

Реакция может проводиться при любой температуре вплоть до температуры кипения реакционной смеси при атмосферном давлении. Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что при использовании фторированного алкила R^6 стадия алкилирования может протекать при низкой температуре, необязательно при температуре менее 20°C, необязательно менее 10°C, необязательно при около 0°C. Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что при использовании фторированных алкилов R^6 реакция протекает значительно быстрее, чем при использовании галогеновых групп R^6 .

Проведении реакции при низкой температуре с использованием фторированных алкилов R^6 позволяет уменьшить или устранить испарение летучих алкилирующих реагентов, к примеру, метилйодида.

Предпочтительно силилированное соединение, образующееся на стадии (i), не выделяют перед стадией алкилирования. Соединения (II) и (III) на схеме 1 несут силильную защитную группу, блокирующую карбоксильную группу у этих соединений, однако следует иметь в виду, что защитной группой для стадии реакции (ii) может служить и другая защитная группа PG. Специалистам должны быть известны другие защитные группы, пригодные для защиты карбоксильной группы у соединений формулы (II) на стадии алкилирования (ii). Примеры других защитных групп PG, чем группа SiR^3_3 , включают аллил, который после алкилирования можно удалить с помощью 2-этилгексаноата металла и Pd(0); группы, которые можно удалить путем гидрогенолиза, например, бензил, бензидрил и *n*-нитробензил; и группы, которые можно удалить с помощью основания, например, фторенилметил. Другие защитные группы для защиты карбоксила описаны в Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., содержание которой включено сюда путем ссылки.

Стадия (iii). Снятие защиты

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что силильная группа соединений формулы (III) может быть удалена путем обработки 2-этилгексаноатами с получением твердого продукта, а обработка 2-этилгексаноатами может давать кристаллы соединений формулы (IV). Это неожиданно, так как авторы настоящего изобретения обнаружили, что обработка метанолом, этанолом или изопропанолом либо основаниями – гидроксидом

натрия или ацетатом натрия дает нетвердый продукт типа масла, камеди или геля, который с трудом преобразуется в твердую форму.

Примерами 2-этилгексаноатов являются 2-этилгексаноаты металлов. Подходящие металлы включают щелочные и щелочно-земельные металлы, например, литий, натрий, калий, кальций и магний.

Предпочтительно соединение формулы (III) не выделяют до стадии десилилирования.

Соединение формулы (III) можно вносить в раствор 2-этилгексаноата металла, получая кристаллы соединения формулы (IV). Примеры растворителей для раствора – спирты, предпочтительно этанол.

Кристаллизация

Соединения формулы (IV) могут быть аморфными или кристаллическими. Кристаллические соединения формулы (IV) могут быть проще в обращении и более стабильными, чем аморфные соединения.

Способы получения кристаллических соединений формулы (IV) включают, без ограничения, растворение или диспергирование аморфного соединения формулы (IV) в растворителе или смеси растворителей и индуцирование образования кристаллов добавлением в раствор или дисперсию одного или нескольких антирастворителей; охлаждение раствора или дисперсии; и/или добавление кристалла соединения формулы (IV), чтобы обеспечить центр зародышеобразования для кристаллизации. При этом “антирастворитель” означает жидкость, в которой соединение формулы (IV) имеет меньшую растворимость, чем растворитель в том растворе или дисперсии, в которые добавляется антирастворитель.

Методы кристаллизации описаны в GB 1319776.9, содержание которого включено сюда путем ссылки.

Применения

Соединения формулы (IV) могут применяться в фармацевтических композициях с одним или несколькими антибиотиками, которые могут содержать один или несколько стандартных фармацевтически приемлемых наполнителей.

Соединения формулы (IV) могут вводиться в сочетании с антибиотиком или же антибиотик и соединение формулы (IV) могут вводиться по отдельности.

Фармацевтическая композиция, как описано здесь, может иметь вид формы для инъекций для внутривенного введения. Композиция может содержать стабилизирующие средства. Композиция может иметь вид подходящей стерильной твердой формы, готовой для восстановления с образованием раствора для инъекций, к примеру, солевого раствора.

Примерами антибиотиков являются β -лактамы антибиотики, в частности пенициллины и цефалоспорины, которые могут быть выбраны из амоксициллина, ампициллина, апалциллина, азлоциллина, бакампациллина, карбенациллина, клоксациллина, диклоксациллина, флуклоксациллина, ленампициллина, мециллинама, метациллина, мезлоциллина, нафциллина, оксациллина, пенициллина G, пенициллина V, пиперациллина, темоциллина, тикарциллина, азтреонама, BAL30072, карумонама, РТХ2416, тигемонама, цефаклора, цефадроксима, цефалексина, цефалотина, цефамандола, цефапирина, цефазолина, цефбуперазона, цефдинира, цефепима, цефетамета, цефиксима, цефменоксима, цефматозола, цефнинокса, цефоницида, цефоперазона, цефотаксима, цефотетана, цефотиама, цефтиофура, цефовецина, цефокстина, цефподоксима, цефпрозила, цефквинома, цефрадина, цефминокса, цефсулодина, цефтаролина, цефтазидима, цефтезола, цефтибутена, цефтизоксима, цефтобипрола, цефтолозана, цефтриаксона, цефуроксима, цефузонама, цефалексина, цефалотина, фломоксефа, латамоксефа, локарабефа, имипенема, меропенема, дорипенема, эртапенема, биапанема, папиенема, фаропенема или их производных.

Антибиотик может быть выбран из аминогликозидов: амикацина, арбекацина, апрамицина, дибекацина, гентамицина, изепамицина, канамицина, неомицина, нетилмицина, плазомицина, сизомицина, спектиномицина, стрептомицина, тобрамицина или их производных.

Антибиотик может быть выбран из хинолонов: циноксацина, ципрофлоксацина, енофлоксацина, гатифлоксацина, гемифлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина, налидиксовой кислоты, норфлоксацина, оксафлоксацина или их производных.

Антибиотик может быть из выбор антимикробных пептидов, к примеру, колистина, полимиксина В или их производных.

Фармацевтическая композиция, как описано здесь, может содержать только один или более одного антибиотика.

Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение формулы (I), может содержать или вводиться вместе с препаратом бактерицидного/повышающего проницаемость (BPI) белка или с ингибиторами откачивающих насосов для повышения активности против грамотрицательных бактерий и бактерий, устойчивых к антимикробным средствам. Противовирусные, противопаразитарные, противогрибковые препараты также могут вводиться в сочетании с ингибиторными соединениями.

Фармацевтическая композиция может содержать комплексообразующие вещества или антикоагулянты, антиоксиданты, стабилизаторы, аминогликозиды, фармацевтически приемлемые соли и пр., либо их смеси.

В частности, фармацевтическая композиция может содержать β -лактамные антибиотики, предпочтительно пенициллины, цефалоспорины, карбапенем, монобактамы, более предпочтительно пиперациллин, цефепим, цефтриаксон, меропенем, азтреонам.

Фармацевтическая композиция может содержать буферы, к примеру, цитрат натрия, ацетат натрия, тартрат натрия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, морфолинопропансульфоновую кислоту, фосфатные и другие буферы, и хелатирующие вещества, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), диэтилентриаминпентауксусная кислота, гидроксипентаметилэтилендиаминтриуксусная кислота, нитрилтриуксусная кислота, 1,2-диаминоциклогексантетрауксусная кислота, бис(2-аминоэтил)этиленгликольтетрауксусная кислота, 1,6-гексаметилендиаминтетрауксусная кислота и др., либо их фармацевтически приемлемые соли.

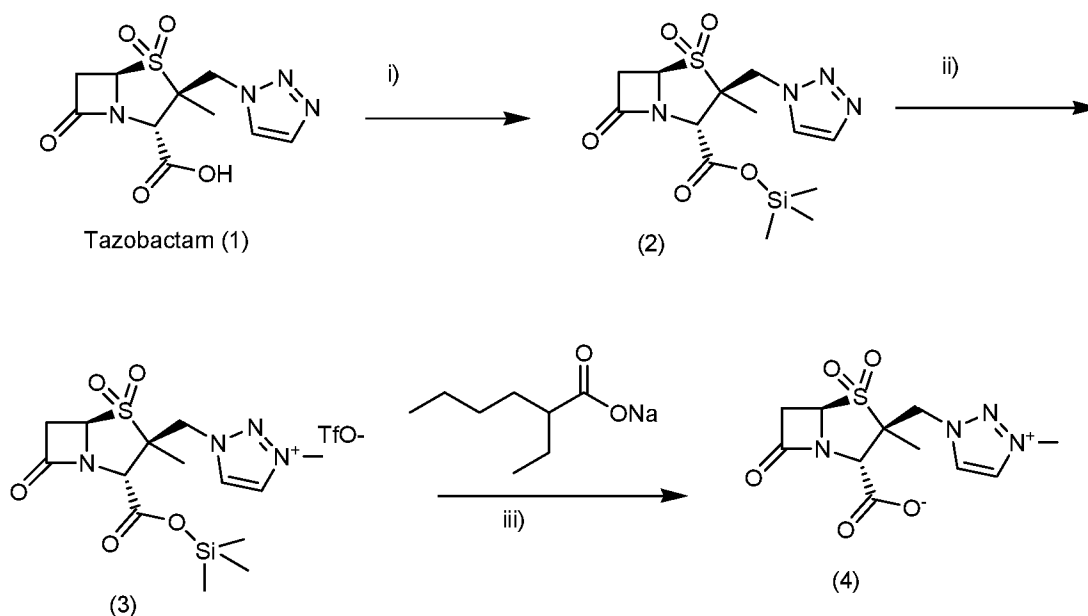
Фармацевтическая композиция, как описано здесь, может вводиться людям или теплокровным животным любым подходящим способом, предпочтительно путем внутривенной инъекции.

Примеры

Синтез (2*S*,3*S*,5*R*)-3-метил-3-((3-метил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ий-1-ил)метил)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата 4,4-диоксида (4)

Соединение (4) получали в соответствии со схемой 2.

Схема 2



i) N,O-бис(триметилсилил)ацетамид, CH_2Cl_2 ; ii) CH_3OTf ; iii) 2-этилгексаноат натрия

В круглодонную колбу в атмосфере азота вносили 100 г кислоты Tazobactam (1) и 500 мл дихлорметана. Доводили температуру до + 30/35°C, а затем вносили 37 г N,O-бис(триметилсилил)ацетамида в течение 15-20 мин, поддерживая температуру в пределах

+ 35/42°C. Смесь нагревали с обратным холодильником (+ 40/42°C) в течение 60 мин. Если раствор не становился прозрачным, то вносили N,O-бис(триметилсилил)ацетамид небольшими порциями (по 0,5-1,0 г), каждый раз выжидая 15 минут, пока не получится прозрачный раствор, содержащий промежуточное соединение (2). Использовали 0,55 моль N,O-бис(триметилсилил)ацетамида, с добавлением еще 0,1-0,2 эквивалентов, если реакция не дошла до завершения.

Затем температуру понижали до 0/+5°C и вносили 70 г метил-трифторметансульфоната в течение 60-90 мин, поддерживая температуру при 0/+5°C. Через 30 минут реакцию отслеживали по HPLC, контролируя исчезновение промежуточного продукта (2) и образование промежуточного продукта (3). Реакцию отслеживали через каждые 30 мин вплоть до её завершения.

В круглодонную колбу в атмосфере азота вносили 500 мл этанола и 55 г 2-этилгексаноата натрия и доводили температуру до + 20/25°C, после чего добавляли реакционный раствор, содержащий промежуточное соединение (3), в течение 60-90 мин, поддерживая температуру при + 20/25°C с интенсивным перемешиванием. Суспензию перемешивали в течение 30 мин, а затем фильтровали и промывали 300 мл этанола, а затем 500 мл дихлорметана в атмосфере азота. Неочищенный продукт (4) высушивали в токе азота до постоянного веса (150 г). Неочищенный продукт – соединение (4) выделяли в виде твердого продукта (анализ по HPLC = 70%, выход = 80%).

Очистка (2*S*,3*S*,5*R*)-3-метил-3-((3-метил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ий-1-ил)метил)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата 4,4-диоксида (4)

В круглодонную колбу вносили 800 мл диметилформаида, доводили температуру до +20/25°C, а затем вносили неочищенное соединение 4 (150 г), полученное выше, используя 100 мл диметилформаида для облегчения переноса. Смесь перемешивали в течение 5 минут и получали раствор, а затем через несколько минут происходила кристаллизация. Суспензию перемешивали около 3 часов, а затем охлаждали до 0/+5°C и перемешивали еще 3 часа.

Твердое вещество отфильтровывали и промывали 300 мл диметилформаида, предварительно охлажденного до 0/+5°C. Затем соединение 4 суспендировали в 700 мл этилацетата и доводили температуру до +40/45°C. Суспензию перемешивали в течение 30 минут, а затем отфильтровывали твердое вещество и промывали 150 мл этилацетата, предварительно нагретого до +40/45°C. Промывание суспензии этилацетатом повторяли дважды. Наконец, соединение 4 высушивали под вакуумом при +40°C до постоянного веса (66 г, анализ по HPLC = 99%, выход = 76%).

Стерилизация фильтрованием и перекристаллизация соединения 4

В круглодонную колбу вносили 350 мл метанола, доводили температуру до +30/35°C, а затем вносили 100 г соединения 4, после чего колбу промывали 60 мл метанола. Через 5-10 минут получали раствор. Раствор разбавляли 330 мл ацетона с доведением температуры до +20/+25°C. Полученный раствор обрабатывали 2,2 г активированного угля в течение 20 мин, затем фильтровали через фильтр на 0,22 мкм, а фильтр промывали смесью 13 мл метанола и 110 мл ацетона. Температуру раствора доводили до +30/35°C и при интенсивном перемешивании вносили 830 мл ацетона в течение 15-20 минут. После перемешивания в течение 60 мин при температуре +30/35°C вносили еще 1170 мл ацетона в течение 45-60 минут. Затем доводили температуру до +20/25°C за 30-60 минут и поддерживали в течение 30 мин. Полученное кристаллическое вещество отфильтровывали и промывали 430 мл ацетона. Наконец, продукт высушивали под вакуумом при +40°C до постоянного веса (83 г соединения 4, анализ по HPLC = 98-99%, выход = 80%).

На фиг. 1 представлен спектр порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллического соединения (4), полученный в режиме пропускания на Rigaku Miniflex 600 при следующих условиях:

рентгеновское излучение	40 Квольт, 15 мА
длина волны	Cu/K α => λ 1.541862Å
ось сканирования	theta/2-theta
диапазон сканирования	5,0000 – 60,0000°
продолжительность	60 мин.

На фиг. 2 представлен рамановский спектр кристаллического соединения (4), снятый на Jasco RFT-600 (источник света: Nd-YAG; длина волны возбуждения: 1064 нм).

На фиг. 3 представлен снимок сканирующей электронной микроскопии кристаллического соединения (4) на сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM 5500 LV, работающем при 30 кВ при низком вакууме (30 Па) методом отраженных электронов.

Сравнительный пример 1

Стадию силилирования (i) на схеме 2 проводили при различных молярных соотношениях силилирующего реагента N,O-бис(триметилсилил)ацетамида (BSA).

Силилирование с использованием 1,2 эквивалента BSA при 20-25°C, как описано в WO 2008/010048, приводит к образованию неидентифицированного побочного продукта, наблюдаемого при LC-MS, как это видно из фиг. 4.

Обращаясь к таблице 1, количество этой примеси может сильно уменьшаться при

использовании более низкого молярного эквивалента BSA.

Таблица 1

Эквиваленты BSA	Температура	Соотношение % примеси / силилированный продукт
1,2	+30/35°C	24
1,8	0/5°C	73
0,5	+40/42°C	1,5

Сравнительный пример 2

Стадию метилирования (ii) на схеме 2 проводили с использованием йодметана, как изложено в WO 2008/010048, и метилтозилата. Обращаясь к таблице 2, реакции с использованием метилтрифлата протекают гораздо быстрее, дают больший выход, их можно проводить при более низких температурах и они требуют меньшего количества метилирующего реагента, чем метилтозилат или йодметан. Кроме того, использование метилтрифлата при сравнительно низкой температуре позволяет избежать проблем безопасности, возникающих из-за токсичности метилирующих реагентов, используемых при сравнительно высокой температуре, как-то при использовании йодметана в точке кипения или выше нее.

Таблица 2

Метилирующий реагент	Растворитель	Эквиваленты	Время реакции	Температура	Выход
Йодметан	ацетон	7,2	22 ч	+45/48°C	44,3%
MeOTs	ацетон	7,2	25 ч	+45/48°C	54,1%
MeOTf	ацетон	1,4	30 мин	0/+5°C	98,0%
MeOTf	ацетон	1,4	30 мин	+10/15°C	68,0%
MeOTf	THF	1,4	30 мин	+15/20°C	67,0%
MeOTf	CH ₂ Cl ₂	1,4	30 мин	0/+5°C	98,0%

Сравнительный пример 3

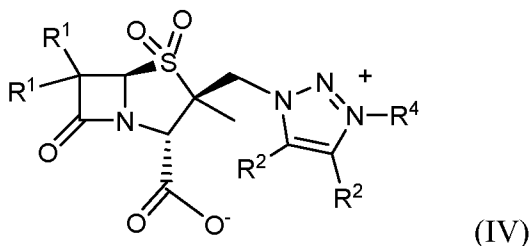
Стадию десилилирования (iii) на схеме 2 опробовали с использованием целого ряда спиртов типа метанола, этанола и 2-пропанола. Такой подход приводил к выделению продукта в виде масла или геля. Эти масла или гели обрабатывали различными растворителями типа ACN, THF и ацетона, что давало полное растворение, но твердое вещество не выделялось. Использование диэтилового эфира, толуола, гексана и гептана давало другие гели, но твердое вещество не выделялось. Опробовали основания, чтобы довести pH до нейтрального. Для этого протестировали растворы NaOH, AcONa (как таковые и в виде водных и органических растворов) и 2-этилгексаноат натрия (как таковой или в виде органических растворов). Применение гидроксида натрия в водном растворе давало гели и вязкие продукты. AcONa как таковой не вызывал выпадения

осадка твердого вещества. Твердый материал, содержащий соединение 4, был получен при использовании смеси 2-этилгексаноата натрия и этанола, как описано в приведенном выше примере.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано в виде конкретных воплощений, следует иметь в виду, что специалистам в данной области должны быть очевидны различные модификации, изменения и/или комбинации приведенных здесь признаков, не выходящие за рамки изобретения, которые изложены в нижеследующей формуле изобретения.

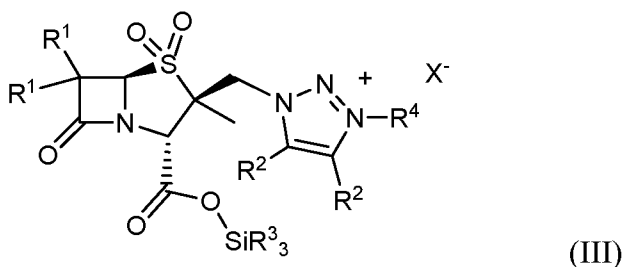
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (IV):



где R^1 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила; R^2 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила; а R^4 означает C_{1-5} -алкил;

который включает стадию взаимодействия соединения формулы (III) с солью 2-этилгексаноата:



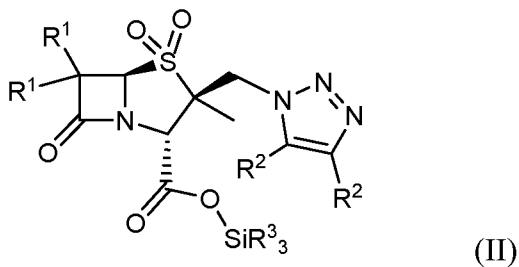
где X^- представляет собой анион, а каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-10} -гидрокарбила и C_{1-5} -алкокси.

2. Способ по п. 1, где соль 2-этилгексаноата представляет собой металл 2-этилгексаноат.

3. Способ по п. 2, где металл является щелочным металлом.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где соединение формулы (III) добавляют в раствор соли 2-этилгексаноата.

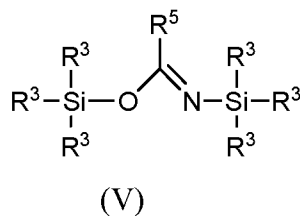
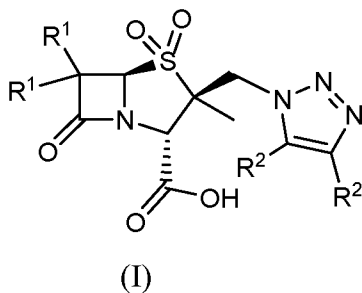
5. Способ получения соединения формулы (II):



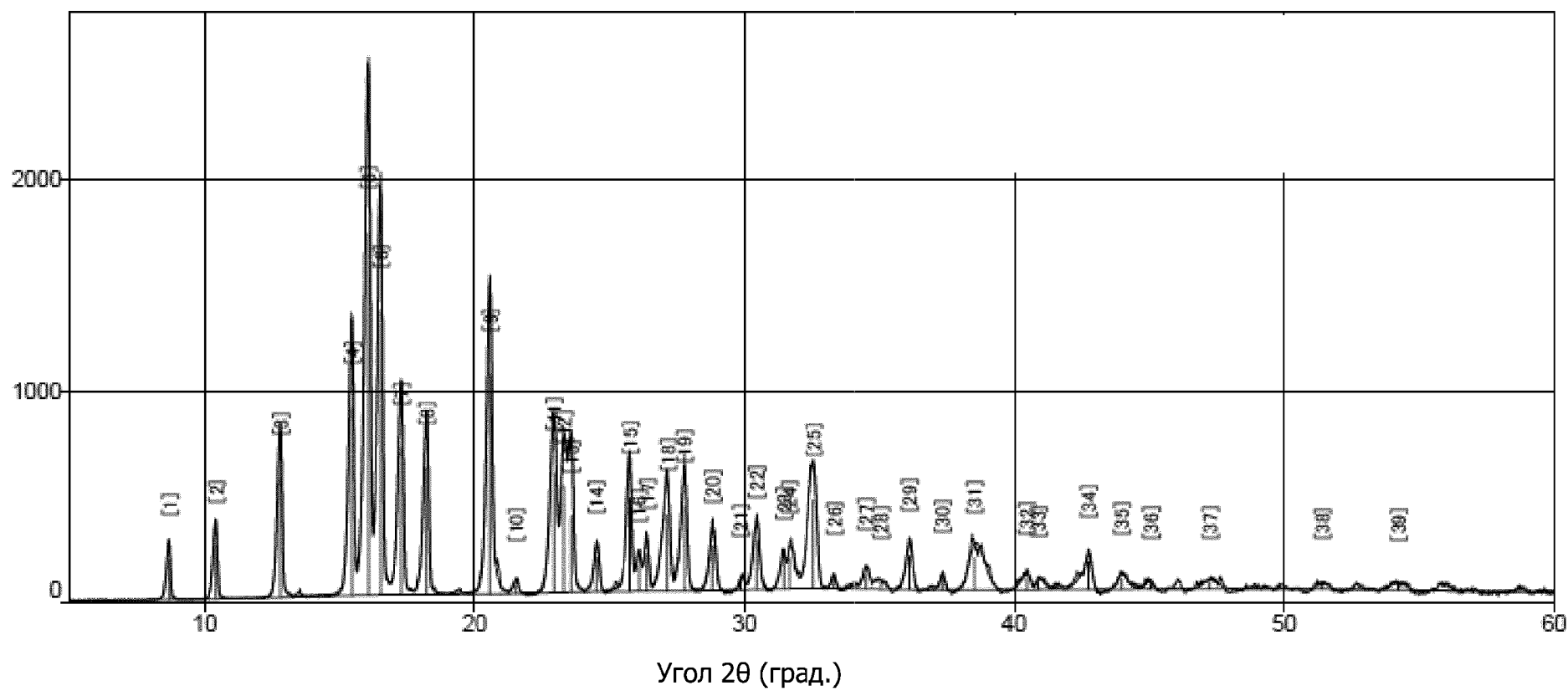
где R^1 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила; R^2 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, amino, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкенила и C_{1-5} -алкинила; а R^3 в каждом случае независимо выбран из

группы, состоящей из C₁₋₅-алкокси и C₁₋₁₀-гидрокарбила, необязательно C₁₋₅-алкокси, C₁₋₅-алкила, фенила и фенил-C₁₋₄-алкила;

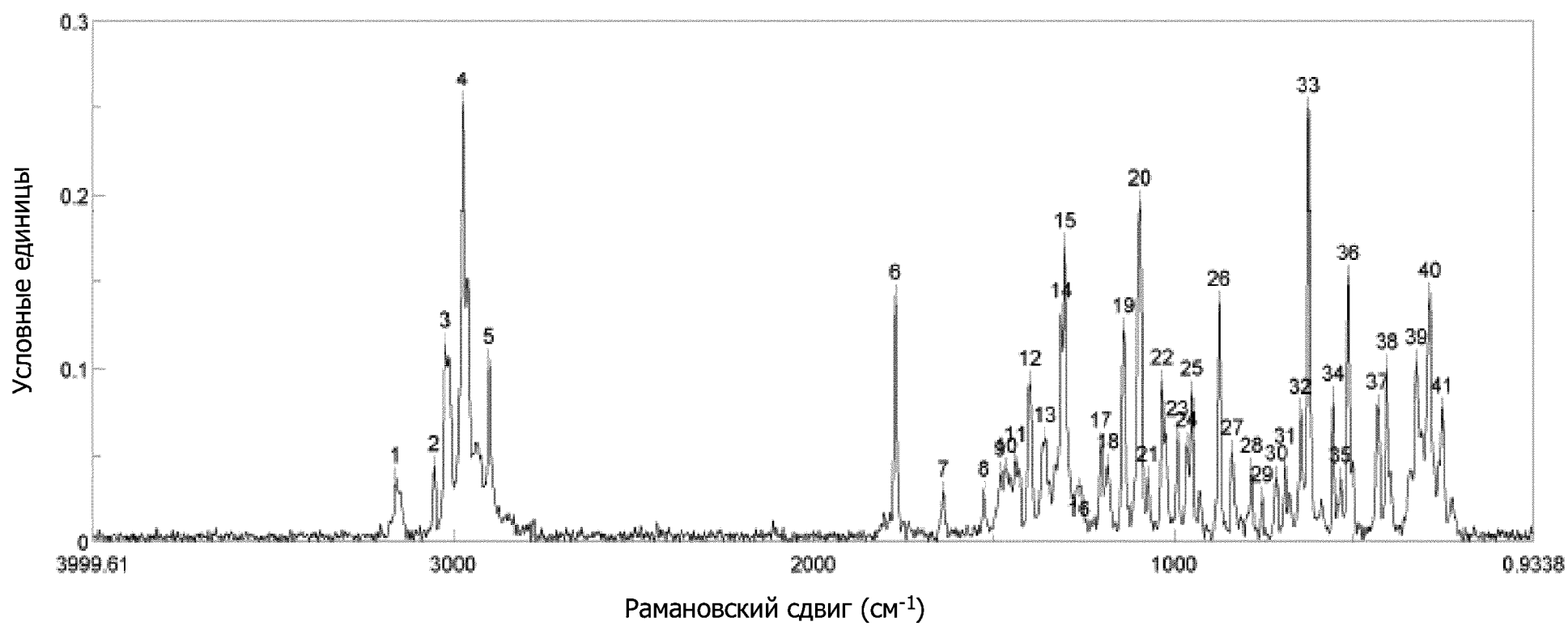
который включает стадию взаимодействия соединения формулы (I) с менее чем молярным эквивалентом соединения формулы (V):



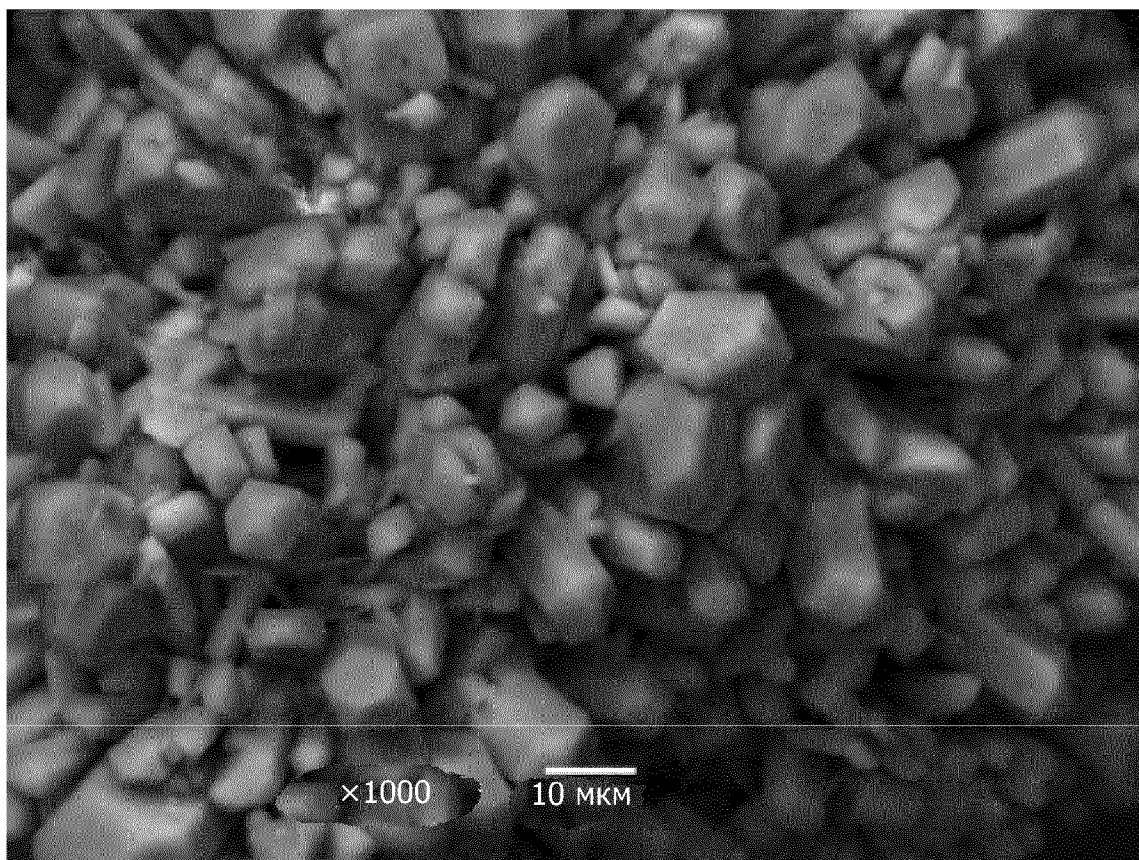
где R⁵ означает C₁₋₅-алкил.



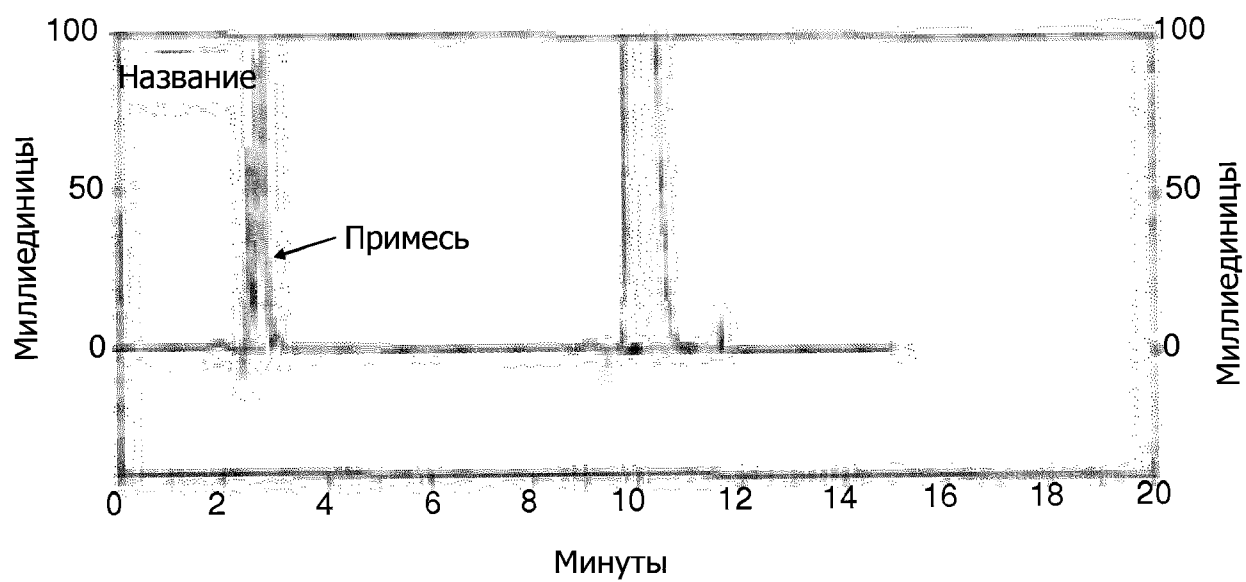
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4