

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992017** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.02.25

(51) Int. Cl. *C07B 37/06* (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.02.22

(54) **ПРОТОДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ α -ГАЛОГЕНАКРИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ, КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ПЕРЕХОДНЫМ МЕТАЛЛОМ**

(31) 62/465398; 62/512777

(72) Изобретатель:

(32) 2017.03.01; 2017.05.31

Волчков Иван Н., Ривз Джонатан
Тимоти (US), Данг Май Тхи Куинь,

(33) US

Хампель Томас Армин, Кох Зандра
(DE), Нордстром Фредрик Ларс (US),

(86) PCT/EP2018/054428

Райхель Карстен, Шёрер Марвин,

(87) WO 2018/158140 2018.09.07

Штанге Кристиан (DE), Чжун Ли

(71) Заявитель:

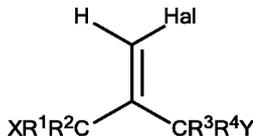
(US), Циммерманн Уве Йоханнес (DE)

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу синтеза галогенолефинов формулы (I)



(I)

где Hal, R¹, R², R³, R⁴, X и Y определены согласно п.1, или их солей, включающему стадию протодекарбоксилирования производного α -галогенакриловой кислоты в присутствии каталитического количества меди и/или серебра.

A1

**201992017
710266102**

201992017

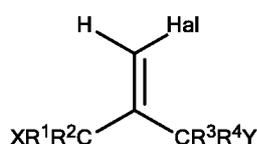
A1

ПРОТОДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
 α -ГАЛОГЕНАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ПЕРЕХОДНЫМ
 МЕТАЛЛОМ

5

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу синтеза галогенолефинов формулы (I)

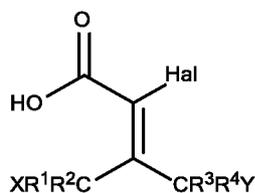


(I)

10

где заместители Hal, R¹, R², R³, R⁴, X и Y определены, как указано ниже, или их солей,

включающему стадию протодекарбоксилирования производного α -галогенакриловой кислоты формулы (II)



(II)

15

которое проводится в присутствии каталитического количества меди и/или серебра.

Настоящее изобретение также относится к промежуточным соединениям, применяемым в способе по данному изобретению.

20

Предпосылки создания изобретения

Терминальные галогенолефины являются не только полезными синтетическими промежуточными соединениями в органической химии, но и ценными целевыми соединениями сами по себе: существует давняя история их

применения в качестве мономеров в науке о полимерах (Marvel и др., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3241-3244), но в последнее время они также привлекли интерес в медико-биологических науках (например, Kolb и др., *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 267-272; Nunnery и др., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4198-4208; Akiyama и др., *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6560-6564). Например, сообщалось, что в медицинской химии терминальные соединения галогеналлиламина действуют как ингибиторы аминоксидаз (WO 2005/082343, WO 2006/094201, WO 2007/120528, WO 2013/163675).

Терминальные галогенолефины синтетически доступны с помощью ограниченного числа подходов (van Steenis и др., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2117-2133; Landelle и др., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867-2908; Koh и др., *Nature* **2016**, *531*, 459-465, Nguyen и др., *Science* **2016**, *352*, 569), например, путем элиминации, присоединения, электрофильного или нуклеофильного галогенирования, олефинирования (например, типа Виттига) или реакций перекрестного метатезиса. Однако одной из основных задач часто является получение терминальных галогенолефинов с высокой стереоселективностью.

Недавние подходы к образованию терминального галогенолефина в контексте синтеза ингибитора аминоксидазы включают реакцию Виттига, начиная с кетонов, с последующим разделением E/Z-изомеров с помощью хроматографических методик или перекристаллизации (WO 2005/082343, WO 2007/120528, WO 2013/163675). Кроме того, было описано галогенирование-дегидрогалогенирование олефинов, а также индуцированная основанием декарбоксилирующая элиминация галогена производных сложных галогенметилзамещенных малоновых эфиров (McDonald и др., *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 186-193; McDonald и др., *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 3807-3810; WO 2005/082343, WO 2006/094201).

Еще одним подходом к образованию терминальных галогенолефинов является протодекарбоксилирование производных α -галогенакриловой кислоты, которые доступны, например, по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, начиная с карбонильных соединений. Однако объем этого протодекарбоксилирования ограничен использованием конкретных субстратов, таких как перфторированные акриловые кислоты или акриловые кислоты с ненасыщенными β -заместителями: сообщалось о том, что соли натрия(I), серебра(I) и меди(II) перфторированных производных акриловой кислоты подвергались протодекарбоксилированию при

существенном нагревании (Cherstkov и др., *Izvestiya Akademii nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1986**, *1*, 119-122; Cherstkov и др., *Izvestiya Akademii nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1989**, *6*, 1336-1340). Аналогично, протодекарбоксилирование мукогалогеновых кислот ((*Z*)-2-3-дигалоген-4-оксо-
5 2-бутеновых кислот, то есть несущих карбонильный заместитель в β -положении) с получением (*Z*)- α,β -дигалогенакролеина, может быть осуществлено путем чрезмерного нагрева (Duczek и др., *Synthesis* **1992**, *10*, 935-936). Производные акриловой кислоты с β -пиримидинильными заместителями могут подвергаться протодекарбоксилированию путем подкисления при повышенных температурах
10 (DD 259803). Акриловые кислоты с β -фенильными заместителями (то есть производными коричной кислоты) могут быть декарбоксилированы путем применения меди(0)/меди(II)/хинолина и нагревания до температуры выше 200°C (Elkik, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, *5*, 1569-71), с использованием избыточного количества меди(II) в присутствии молекулярного сита в
15 ДМА/ДМСО при 140°C (Rousée и др., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15000-15004) или путем кофакторного катализа (Payne и др., *Nature* **2015**, *522*, 497-501).

Напротив, не сообщалось ни об одном применении стадии протодекарбоксилирования производных акриловой кислоты с двумя
20 вицинальными насыщенными углеродными заместителями. В дополнение к ограниченному объему субстрата, применение стехиометрических количеств металлов и нагревание до высоких температур представляют собой дополнительные недостатки таких преобразований, о которых сообщалось до настоящего времени, что препятствовало более широкому применению этой
реакции.

25 **Краткое описание фигур**

Фиг 1:

XRPD картина Формы I (I-k)

Фиг 2:

XRPD картина Формы II (I-k)

30 Фиг 3:

DSC кривая Формы I (I-k)

Фиг 4:

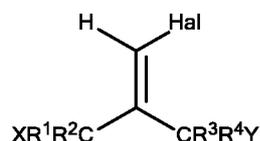
¹³C CPMAS ssNMR спектр Формы I (I-k)

Фиг 5:

¹⁹F ssNMR спектр Формы I (I-k)

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу синтеза
5 галогенолефинов формулы (I)



(I)

где

Hal выбран из группы Hal-G1, состоящей из

F, Cl, Br и I, и

10 R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из группы Rⁱ-G1, состоящей из

H, галогена, CN, замещенного или незамещенного C₁₋₁₀-алкила,

замещенного или незамещенного C₃₋₁₀-циклоалкила, замещенного или

незамещенного C₂₋₁₀-алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₁₀-алкинила,

замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арил-

15 C₁₋₆-алкилена-, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или
незамещенного гетероарил-C₁₋₆-алкилена-, и

X и Y независимо выбраны из групп X-G1 и Y-G1, соответственно, каждая
из которых состоит из

Rⁱ, OR^X, SR^X, S(O)R^X, SO₂R^X, NR^{Y1}R^{Y2}, N(O)R^{Y1}R^{Y2}, PR^{Y1}R^{Y2} и P(O)R^{Y1}R^{Y2},

20 где R^X выбран из группы R^X-G1, состоящей из Rⁱ, и

где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G1a, состоящей из

Rⁱ, C(O)Rⁱ и C(O)ORⁱ или

R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y-G1b, в которой

R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N или P, к которому они

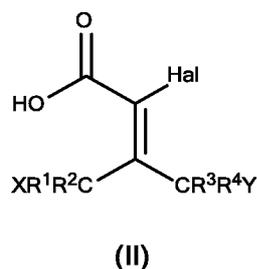
25 присоединены, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного
или незамещенного гетероциклила, и

Rⁱ выбран из группы Rⁱ-G1, как определено выше;

или их солей,

включающему стадию (S1)

(S1): протодекарбоксилирование производного α -галогенакриловой кислоты формулы (II)



где Hal, R¹, R², R³, R⁴, X и Y определены, как указано выше, и

5 где (S1) проводится в присутствии каталитического количества меди и/или серебра.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, которые включены в способ согласно первому аспекту изобретения.

10 Другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными для специалиста в данной области техники непосредственно из предшествующего и последующего описания.

Общие термины и определения

15 Если не указано иное, группы, остатки и заместители, особенно Hal, R, R⁰, R¹, R², R³, R⁴, Rⁱ, R^X, R^{Y1}, R^{Y2}, R^{N1}, R^{N2}, R^{ar}, X и Y определены, как указано выше и ниже. Если группы, остатки или заместители встречаются несколько раз в соединении или схеме реакции, они могут иметь одинаковые или разные значения.

20 Термины, конкретно не определенные в настоящей заявке, будут иметь значения, указанные специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста. Следующие термины, используемые в настоящем описании, однако, если не указано иное, имеют указанные значения, и соблюдаются следующие условные обозначения.

25 В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывается перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Как правило, для групп, содержащих две или более подгруппы, последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель

"арил-С₁₋₃-алкилен-" означает арильную группу, которая связана с С₁₋₃-алкилен-группой, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

5 Термин "С_{1-n}-алкил", где n представляет собой целое число от 2 до n, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает одновалентный ациклический, насыщенный, линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 1 до n С атомов. Например, термин С₁₋₄-алкил включает радикалы Н₃С-, Н₃С-СН₂-, Н₃С-СН₂-СН₂-, Н₃С-СН(СН₃)-, Н₃С-СН₂-СН₂-СН₂-, Н₃С-СН₂-СН(СН₃)-, Н₃С-СН(СН₃)-СН₂-, Н₃С-С(СН₃)₂-.

10 Термин "С_{1-n}-алкилен", где n является целым числом от 2 до n, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает двухвалентный ациклический, насыщенный, линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 1 до n С атомов. Например, термин С₁₋₄-алкилен включает радикалы-СН₂-, -СН₂-СН₂-, -СН(СН₃)-, -СН₂-СН₂-СН₂-,

15 -С(СН₃)₂-, -СН(СН₂СН₃)-, -СН(СН₃)-СН₂-, -СН₂-СН(СН₃)-, -СН₂-СН₂-СН₂-СН₂-,

-СН₂-СН₂-СН(СН₃)-, -СН(СН₃)-СН₂-СН₂-, -СН₂-СН(СН₃)-СН₂-, -СН₂-С(СН₃)₂-

20 -С(СН₃)₂-СН₂-, -СН(СН₃)-СН(СН₃)-, -СН₂-СН(СН₂СН₃)-, -СН(СН₂СН₃)-СН₂-, -СН(СН₂СН₂СН₃)-, -СН(СН(СН₃))₂- и -С(СН₃)(СН₂СН₃)-.

Термин "С_{2-n}-алкенил", где n является целым числом от 3 до n, обозначает радикал, как определено для "С_{1-n}-алкила" по крайней мере, с двумя С атомами, где по меньшей мере два атома углерода связаны друг с другом двойной связью.

25 Термин "С_{2-n}-алкинил", где n является целым числом от 3 до n, обозначает радикал, как определено для "С_{1-n}-алкила" по крайней мере, с двумя С атомами, где по меньшей мере два атома углерода связаны друг с другом тройной связью.

30 Термин "С_{3-n}-циклоалкил", где n является целым числом от 4 до n, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает циклический насыщенный неразветвленный углеводородный радикал, содержащий от 3 до n С атомов. Например, термин С₃₋₇-циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "арил", либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая может быть дополнительно

конденсирована со второй 5- или 6-членной карбоциклической группой, которая может быть ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает, но не ограничивается ими, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

5 Термин "гетероциклил", либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает насыщенную или ненасыщенную моно- или полициклическую кольцевую систему, включая ароматические кольцевые системы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r=0, 1 или 2, состоящую из 3 - 14 кольцевых атомов, в которых ни
10 один из гетероатомов не является частью ароматического кольца. Термин "гетероциклил" включает все возможные изомерные формы.

Термин "гетероарил", либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r = 0, 1 или 2,
15 состоящую из 5 - 14 кольцевых атомов, где по меньшей мере один из гетероатомов является частью ароматического кольца. Термин "гетероарил" включает все возможные изомерные формы.

Термин галоген обычно обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "замещенный", который используется в данном документе,
20 обозначает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме, радикале или фрагменте замещены другим радикалом или фрагментом ("заместителем"), при условии, что нормальные валентности атомов не превышены, и что замещение приводит к приемлемо стабильному соединению. "Заместителями" могут быть, но не ограничиваются ими, галоген, гидроксид,
25 оксо, необязательно галогенированный алкокси, амино, нитро, амидинил, гуанидинил, сульфанил, сульфо, сульфонил, сульфонамидо, силил, необязательно галогенированный или гидроксильный алкил или циклоалкил или алкенил, необязательно галогенированный или гидроксильный арил или гетероарил или гетероциклил, циано, карбонил,
30 ацил, алкоксикарбонил, амидо, карбамат и их комбинации.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли

минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное.

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами, образованными из аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанолола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем введения в реакцию свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смеси.

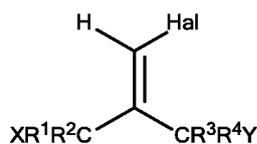
Соли других кислот, отличных от упомянутых выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, соли трифторацетата), также составляют часть изобретения.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение раскрывает способ синтеза галогенолефинов, включающий стадию протодекарбоксилирования производных

α -галогенакриловой кислоты в присутствии каталитического количества меди и/или серебра.

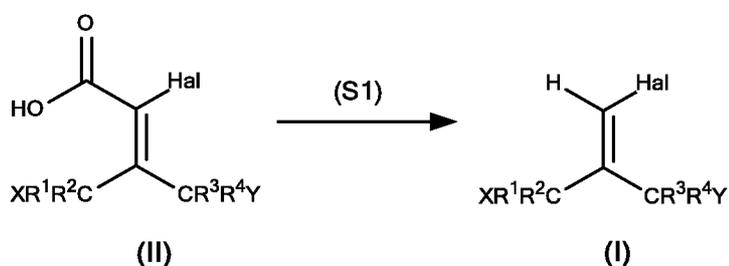
В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу синтеза галогенолефинов формулы (I)



(I)

где Hal, R¹, R², R³, R⁴, X и Y определены, как указано выше или ниже, или их солей, включающему стадию (S1)

- 5 (S1): протодекарбоксилирование производного α-галогенакриловой кислоты формулы (II)



Кроме того, аналогичным образом, настоящее изобретение относится к синтезу *E/Z* изомера (I) из соответствующего *E/Z* изомера (II). С целью упрощения последующего описания, подробно описан только синтез соединения (I), как изображено выше. Это, однако, не должно рассматриваться как ограничение объема изобретения.

В частности, изобретение обеспечивает способ, который проводят в относительно мягких и каталитических условиях.

- 15 В этом аспекте обнаружено, что протодекарбоксилирование производного α-акриловой кислоты может быть осуществлено стереоспецифическим способом в присутствии каталитических количеств переходных металлов меди и/или серебра.

20 Результаты соответствующих исследований представлены в разделе "Примеры и экспериментальные данные" и приведены ниже:

Для стадии протодекарбоксилирования лучшие результаты в пересчете на каталитическую активность, например, высокие конверсии при низких загрузках катализатора, короткое время реакции и некоторые ограничения в отношении

выбора растворителя, получены в присутствии серебра(I). В качестве высокоэффективных катализаторов могут быть использованы как оксиды, так и соли серебра(I), в частности оксид серебра(I), ацетат серебра(I), нитрат серебра(I) и карбонат серебра(I), обеспечивающие получение галогенолефинов с высокими выходами и чистотой.

Хорошие результаты также получены с медью(I), применяемой в форме ее оксидов и/или солей, также в комплексах с монодентатными лигандами, в качестве катализаторов протодекарбоксилирования. Неограничивающими примерами являются оксид меди(I), ацетат меди(I) и тиофен-2-карбоксилат меди (I) (CuTc).

Реакция также может протекать в присутствии меди(II).

Каталитически активные соединения меди (I) и серебра(I) также могут образовываться *in situ* из других степеней окисления.

Таким образом, в соответствии с одним вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения протодекарбоксилирование производного α -акриловой кислоты проводят в присутствии меди и/или серебра.

Предпочтительно, медь и/или серебро используются в виде оксида меди(I), солей меди(I), оксида серебра(I) и/или солей серебра(I). Более предпочтительно используют оксид серебра(I) или соли серебра(I), еще более предпочтительно ацетат и/или нитрат и/или карбонат серебра(I), наиболее предпочтительно ацетат и/или нитрат серебра(I).

Преимущественно, медь и/или серебро могут использоваться в субстехиометрических количествах, чтобы протодекарбоксилирование быстро протекало с полным превращением. Очень успешно используются загрузки катализатора 50 мол.% и ниже ("мол.%" обозначает количество каталитически активных атомов меди и/или серебра по отношению к молекулам соединения формулы (II)). Также обнаружено, что, например, путем регулирования объема растворителя и температуры реакции и в зависимости от условий реакции загрузку катализатора можно снизить еще больше, по меньшей мере, до диапазона низких молярных%, выражаемых однозначными числами. Фактически оптимальное каталитическое количество будет, конечно, зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как структурные характеристики исходных веществ, дополнительные условия и параметры реакции, приемлемое время реакции и потенциальные побочные реакции.

Таким образом, в соответствии с другим вариантом осуществления медь и/или серебро в протодекарбоксилировании используют в каталитических количествах, то есть в количествах не более 50 мол%, например, в диапазоне от 2.5 мол% до 50 мол%, предпочтительно не более 20 мол%, более 5 предпочтительно, не более 10 мол%, наиболее предпочтительно, не более 7.5 мол%. Предпочтительные нижние пределы каталитического диапазона могут составлять 7.5 мол%, 5 мол%, 2.5 мол% или 1 мол%. Наиболее предпочтительно, диапазон составляет от 5 мол% до 10 мол%.

10 Протодекарбоксилирование по настоящему изобретению преимущественно проводят в диполярных апротонных растворителях: например, могут успешно применяться *N*-метилпирролидион (NMP), *N,N*-диметилацетамид (DMA), пиридин и/или ацетонитрил. Для производительности катализатора и результата реакции полезны работа в безводных условиях и защита от кислорода и света.

15 Таким образом, согласно другому варианту осуществления, протодекарбоксилирование проводят в среде, которая содержит один или несколько диполярных апротонных растворителей, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, *N,N*-диметилацетамида, пиридина или NMP, наиболее предпочтительно NMP.

20 Протодекарбоксилирование по настоящему изобретению может проводиться без необходимости чрезмерного нагревания. Температуры ниже 150°C являются достаточными для протекания реакции, наиболее предпочтительным является диапазон 120-130°C. Полное превращение может быть достигнуто также при значительно более низких температурах, например, ниже 100°C, которые могут быть выгодно использованы для чувствительных к 25 температуре соединений, если потенциально более длительное время превращения неприемлемо. Фактически оптимальная температура реакции, конечно, будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как структурные характеристики исходных веществ, дополнительные условия и параметры реакции, приемлемое время реакции и потенциальные 30 побочные реакции.

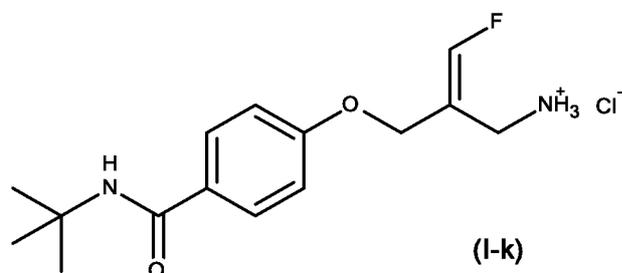
Таким образом, в соответствии с другим вариантом осуществления протодекарбоксилирование проводят при температуре не более 150°C, предпочтительно не более 140°C, наиболее предпочтительно не более 130°C, например, при температуре приблизительно 130°C, приблизительно 120°C,

приблизительно 100°C или приблизительно 80°C. Наиболее предпочтительно диапазон температур составляет от 120°C до 140°C.

5 Не обязательно, стадия (S1) может включать известные специалисту в данной области меры и стадии введения, удаления или манипуляции защитными группами в соединениях формулы (II) и/или (I). Такие меры и стадии могут считаться необходимыми для специалиста в данной области в зависимости от значения заместителей, в частности X и Y, например, с целью предотвращения побочных реакций.

10 Не обязательно, стадия (S1) может включать известные специалисту в данной области меры и стадии превращения соединения формулы (I) в его соль, предпочтительно в фармацевтически приемлемую соль, наиболее предпочтительно в гидрохлоридную соль. Такие меры и стадии могут считаться пригодными специалистом в данной области в зависимости от значения заместителей, в частности Y, например, для улучшения физических и/или
15 химических свойств соединения (I), в частности, для получения соединения формулы (I) в подходящей твердой, например, кристаллической форме, которая пригодна для применения в фармацевтической разработке.

Например, предпочтительная твердая форма соединения (I-k)



20 представляет собой “Форму I”, кристаллическую тугоплавкую стабильную Форму (I-k), которая не склонна к полиморфным превращениям. Обнаружено, что Форма I содержит воду: молярное соотношение (I-k) относительно H₂O находится в диапазоне от 3:1 до 5:1, более конкретно оно составляет 4:1; Форма I, следовательно, может рассматриваться как тетартогидрат.

25 Пики рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) Формы I приведены в разделе Примеры и экспериментальные данные. Следовательно, в частности, Форма I характеризуется картиной XRPD, содержащей пики при 3.82, 7.63, 13.55 и 15.29 градусах 2θ,

в частности, содержащей пики при 3.82, 7.63, 13.55, 15.29, 16.03 и 17.80 градусах 2θ ,

более конкретно содержащей пики при 3.82, 7.63, 11.46, 13.55, 15.29, 16.03, 17.80 и 19.02 градусах 2θ , еще более конкретно содержащей пики при 3.82, 7.63, 11.46, 13.55, 15.29, 16.03, 17.80, 19.02 19.69, 20.80, 22.64, 23.03, 23.63, 26.93, 27.30 и 27.79 градусах 2θ (для всех упомянутых выше пиков: ± 0.2 градуса 2θ , с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$),

еще более конкретно содержащей пики при градусах 2θ , как указано в разделе Примеры и экспериментальные данные (пункт (7)) или как показано на фиг.1 настоящей заявки.

Форма I, кроме того, характеризуется температурой плавления примерно $181^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ (определяется с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC); оценивается как начальная температура; скорость нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$). Кривая DSC Формы I изображена на фиг.3.

Кроме того, характерные данные твердотельного ядерного магнитного резонанса (ssNMR) для Формы I представлены в терминах химических сдвигов ^{13}C и ^{19}F в разделе Примеры и экспериментальные данные. Следовательно, в частности, Форма I характеризуется спектром ^{13}C ,

содержащим пики при 161.1, 162.5 и 167.9 м.д.,

в частности, содержащим пики при 148.4, 149.0, 151.4, 154.0, 156.6, 161.1, 162.5 и 167.9 м.д.,

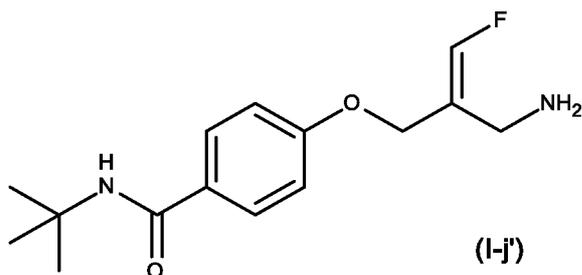
более конкретно содержащим пики при 128.3, 129.2, 130.1, 131.3, 148.4, 149.0, 151.4, 154.0, 156.6, 161.1, 162.5 и 167.9 м.д.,

еще более конкретно содержащим пики при 29.0, 29.9, 128.3, 129.2, 130.1, 131.3, 148.4, 149.0, 151.4, 154.0, 156.6, 161.1, 162.5 и 167.9 м.д. (для всех пиков, упомянутых выше: ± 0.2 м.д.),

еще более конкретно содержащим пики, как указано в разделе Примеры и экспериментальные данные (пункт (9)) или как показано на фиг. 4 настоящей заявки.

Форма I, кроме того, характеризуется химическим сдвигом ^{19}F -115.1 м.д. (± 0.2 м.д.).

Форма I (I-k) может быть получена из соединения (I-j')



способом, включающим следующие стадии:

(a) добавление по меньшей мере одного молярного эквивалента HCl к раствору (I-j'),

5 (b) необязательно, выполнение и/или поддержание осаждения (I-k),

(c) обеспечение возможности кристаллизации (I-k),

(d) необязательное выделение осадка на стадиях (a) и/или (b) и/или (c),

(e) необязательная перекристаллизация осадка на стадиях (a) и/или (b) и/или (c) и/или (d),

10 (f) выделение Формы I (I-k).

На стадии (a), упомянутый раствор может быть получен путем растворения (I-j') в любой форме, которую можно получить, в частности в твердой форме, например кристаллической или аморфной, в растворителе или смеси растворителей, как описано ниже. В качестве альтернативы, стадия (a) может
15 непосредственно присоединяться к синтезу (I-j'), то есть без выделения или очистки (I-j'). Например, упомянутый раствор может быть получен путем разбавления концентрированного раствора (I-j'), который был получен путем выделения продукта из реакционной смеси, в которой образовался (I-j'), например, согласно WO 2013/163675 или настоящей заявки.

20 Предпочтительно раствор (I-j'), полученный на стадии (a), представляет собой насыщенный или почти насыщенный раствор при заданной температуре. Термины "насыщенный" или "почти насыщенный" относятся к исходному веществу (I-j'), используемому на стадии (a). В частности, концентрация (I-j') в растворе стадии (a) может находиться в диапазоне от примерно 150 ммоль/л до
25 примерно 600 ммоль/л, например, примерно 175 ммоль/л, примерно 270 ммоль/л, примерно 315 ммоль/л, примерно 370 ммоль/л или примерно 500 ммоль/л.

Раствор (I-j'), используемый на стадии (a), предпочтительно содержит, по меньшей мере, два разных растворителя для обеспечения как достаточной

растворимости для (I-j'), так и требуемых характеристик кристаллизации для (I-k) на последующих стадиях способа. Следовательно, среда содержит по меньшей мере один протонный растворитель, предпочтительно выбранный из спиртов, более предпочтительно из этанола и изопропилового спирта, наиболее предпочтительно изопропилового спирта. Кроме того, среда предпочтительно содержит по меньшей мере один апротонный растворитель, предпочтительно выбранный из алканов, ароматических растворителей, простых и сложных эфиров, более предпочтительно из гептана, толуола, 2-метилтетрагидрофурана (2-Ме-ТГФ), метил-*трет*-бутилового эфира (МТВЕ) и этилацетата, наиболее предпочтительно из гептана, толуола и этилацетата.

В частности, среда может состоять из двух разных растворителей, один из которых является протонным растворителем. Одной предпочтительной смесью растворителей является изопропиловый спирт/этилацетат, где объемное соотношение изопропилового спирта и этилацетата находится в диапазоне от примерно 1:1 до 1:3, например, объемное соотношение составляет примерно 1:2.

Кроме того, среда может, в частности, состоять из трех различных растворителей, один из которых является протонным растворителем. Одной предпочтительной смесью растворителей является изопропиловый спирт/гептан/толуол, в которой объемное соотношение изопропилового спирта и гептана находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:1.5 и где объемное соотношение изопропилового спирта и толуола находится в диапазоне примерно от 1:3 до примерно 1:5, например, объемное соотношение трех компонентов составляет примерно 1:1.2:3.4. Другой предпочтительной смесью растворителей является изопропиловый спирт/2-Ме-ТГФ/этилацетат, где объемное соотношение изопропилового спирта и 2-Ме-ТГФ находится в диапазоне от примерно 1:0.3 до примерно 1:1 и где объемное соотношение изопропилового спирта и этилацетата находятся в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:2, например, объемное соотношение трех компонентов составляет примерно 1:0.5:1.2, примерно 1:0.4:1.3, примерно 1:0.6:1.5 или примерно 1:0.5:1.8.

Раствор можно нагреть до температуры кипения смеси растворителей или до температуры в диапазоне от примерно 65 °С до примерно 80 °С, например, до

примерно 68 °С, до примерно 70 °С или до примерно 75 °С. Раствор можно отфильтровать, например, на угле.

На стадии (а), HCl предпочтительно добавляют в виде раствора, например, в изопропиловый спирт в концентрациях примерно 5-6 мол/л или в диэтиловый эфир в концентрациях примерно 1-2 мол/л. Для полного превращения (I-j') в (I-k), необходимо добавить, по меньшей мере 1.0 молярный эквивалент (экв.) HCl предпочтительно от 1.0 до 1.5 экв., например, примерно 1.2 экв. Температура во время добавления HCl может быть комнатной, то есть примерно 20-30 °С, например, примерно 25°С, или примерно 60-75°С, например, примерно 68°С, в зависимости, среди прочего, от используемой системы растворителей.

На необязательной стадии (b), могут быть предприняты меры для того, чтобы произвести и/или поддержать осаждение (I-k), например, для облегчения зародышеобразования. Такие способы хорошо известны специалисту в данной области и включают, но не ограничиваются ими, добавление затравочных кристаллов, охлаждение, испарение растворителя, добавление антирастворителей и механическое вмешательство, например, царапание или растирание. Предпочтительно затравочные кристаллы (I-k) добавляют к раствору, полученному на стадии (а), необязательно после стадии фильтрации. Масса затравочных кристаллов по отношению к общей массе (I-k) может находиться в диапазоне примерно до 5 %, более предпочтительно, примерно от 0.001 % до 1 %. Затравочные кристаллы предпочтительно добавляют при температуре в диапазоне от примерно 50°С до 80°С, наиболее предпочтительно от примерно 60 до 75°С, например, при 68°С.

На стадии (с) могут быть предприняты меры для обеспечения кристаллизации, предпочтительно до полного завершения, например, для обеспечения дальнейшего роста кристаллов. Такие способы хорошо известны специалисту в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, охлаждение, необязательно выдерживание суспензии в покое при перемешивании и добавление дополнительных растворителей, в частности, для снижения растворимости растворенного вещества, например добавление антирастворителя.

Предпочтительно добавляют МТВЕ, например, примерно вдвое больше общего объема изопропилового спирта, используемого на стадии (а).

Предпочтительно температуру понижают до комнатной температуры, если это применимо, для получения высокого выхода осажденной формы (I-k). Продолжительность стадии (с) может находиться в диапазоне от примерно 3 часов до примерно 12 часов, в течение которых предпочтительно следует
5 применять перемешивание. Как известно специалисту в данной области техники, размер, форма и качество полученных кристаллов могут варьироваться в зависимости от периода времени и разности температур на стадии (с).

На необязательных стадиях (d) и (e), кристаллы, образованные на стадиях (b) и/или (с) могут быть выделены и перекристаллизованы для улучшения
10 чистоты и качества кристаллов. Методики, используемые на этих стадиях, хорошо известны специалистам в данной области.

Способы выделения подробно описаны ниже для стадии (f).

Перекристаллизация в соответствии со стадией (e) может преимущественно выполняться с использованием систем растворителей, которые соответствуют
15 тем, которые описаны или являются результатом стадий (a) - (с). Таким образом, система растворителей содержит, по меньшей мере, один протонный растворитель и, по меньшей мере, один апротонный растворитель. Предпочтительно один или несколько протонных растворителей выбирают из воды и спиртов, более предпочтительно из воды, метанола, этанола и
20 изопропилового спирта, наиболее предпочтительно это изопропиловый спирт. Один или несколько апротонных растворителей предпочтительно выбирают из алканов, кетонов, простых и сложных эфиров, более предпочтительно из гептана, ацетона, 2-метилтетрагидрофурана (2-Ме-ТГФ), метил-*трет*-
25 бутилового эфира (МТВЕ), изопропилацетата и этилацетата, наиболее предпочтительно из МТВЕ и этилацетата. Предпочтительные системы растворителей выбраны из группы, состоящей из воды/этанола/этилацетата, воды/изопропилового спирта/этилацетата, изопропилового спирта/этилацетата/МТВЕ, метанола/этилацетата, воды/изопропилацетата/ацетона и воды/изопропилового спирта/гептана,
30 предпочтительно выбраны из воды/этанола/этилацетата, воды/изопропилового спирта/этилацетата и изопропилового спирта/этилацетата/МТВЕ; более предпочтительно система растворителей представляет собой изопропиловый спирт/этилацетат/МТВЕ, где объемное соотношение изопропилового спирта и этилацетата находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:0.75, и где

объемное соотношение изопропилового спирта и МТВЕ находится в диапазоне от примерно 1:0.9 до примерно 1:0.65, например, объемное соотношение трех компонентов составляет 9:8:7.

На стадии (f) Форму I (I-k) выделяют из раствора с помощью средств, известных специалисту в данной области техники, которые включают, но не ограничиваются ими, центрифугирование и фильтрацию. В частности, стадия (f) включает фильтрацию, промывку фильтрационного осадка и сушку под вакуумом. Полученные кристаллы предпочтительно промывают растворителем или смесью растворителей, причем растворитель предпочтительно выбирают из МТВЕ и 3:1 (об./об.) смеси гептан/изопропиловый спирт с последующим добавлением гептана. Наиболее предпочтительным растворителем является МТВЕ. Предпочтительно, оставшийся растворитель (растворители) предпочтительно удаляют из кристаллов на стадии сушки под вакуумом, например, при температуре примерно 60°C в течение примерно от 5 до 12 часов. Для снижения содержания одного или нескольких остаточных растворителей ниже заданного значения могут быть выбраны температура, давление и продолжительность стадии сушки.

Альтернативно, Форма I (I-k) может быть получена из “Формы II”, безводной Формы (I-k).

Форму II можно получить путем чрезмерной сушки (I-k) или из раствора (I-k) путем выпаривания растворителя, например, из раствора (I-k) в ацетоне при медленном испарении растворителя в условиях окружающей среды или из 50 мг/мл раствора (I-k) в метаноле при быстром испарении растворителя, то есть в течение 15 минут при 60°C под вакуумом, предпочтительно с сухим азотом или сухим воздухом в качестве отходящего газа в вакуумной печи.

Форма I может быть получена из Формы II путем перекристаллизации в соответствии с методиками, описанными в настоящем документе или известными специалистам в данной области, например, из воды/этанола/этилацетата, воды/изопропилового спирта/этилацетата, изопропилового спирта/этилацетата/МТВЕ, метанола/этилацетата, воды/изопропилацетата /ацетона и воды/изопропилового спирта/гептана, гептана, этилацетата, изопропилацетата, изопропилового спирта, анизол, метилэтилкетона, α,α,α -трифтортолуола и их смесей, предпочтительно из гептана, этилацетата, изопропилацетата, анизол, этилацетата/изопропилового

спирта 1:1 и α,α,α -трифтортолуола/метилэтилкетона 1:1. Кроме того, можно использовать процедуру перекристаллизации, описанную выше на стадии (е).

Кроме того, Форму I можно получить путем восстановления Формы II, то есть путем воздействия на Форму II относительной влажностью не менее 15%.

5 Дифференциация между Формой I и Формой II и, следовательно, мониторинг полноты превращения могут быть достигнуты путем сбора данных рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) и/или дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и/или твердотельного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), насколько они характерны для различных кристаллических
10 форм.

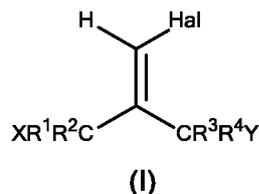
В качестве дополнительной альтернативы Форма I (I-k) может быть образована из сольватов этанола (I-k).

Сольваты этанола (I-k), в частности в молярном соотношении 1:1 могут быть извлечены из систем растворителей этанол и этанол/гептан, например, с
15 объемными соотношениями этанол:гептан 2:1, 1:1, и 1:2, предпочтительно из этанола или этанола/гептана 1:1, при испарении при комнатной температуре.

Форма I может быть получена из сольватов этанола путем перекристаллизации в соответствии с методиками, описанными здесь или известными специалистам в данной области, например, из
20 воды/этанола/этилацетата, воды/изопропилового спирта/этилацетата, изопропилового спирта /этилацетата/МТВЕ, метанола/этилацетата, воды/изопропилацетата/ацетона и воды/ изопропилового спирта/гептана, гептана, этилацетата, изопропилацетата, изопропилового спирта, анизола, метилэтилкетона, α,α,α -трифтортолуола и их смесей, предпочтительно из
25 гептана, этилацетата, изопропилацетата, анизола, этилацетата/изопропилового спирта 1:1 и α,α,α -трифтортолуола/метилэтилкетона 1:1. Кроме того, можно использовать процедуру перекристаллизации, описанную выше на стадии(е).

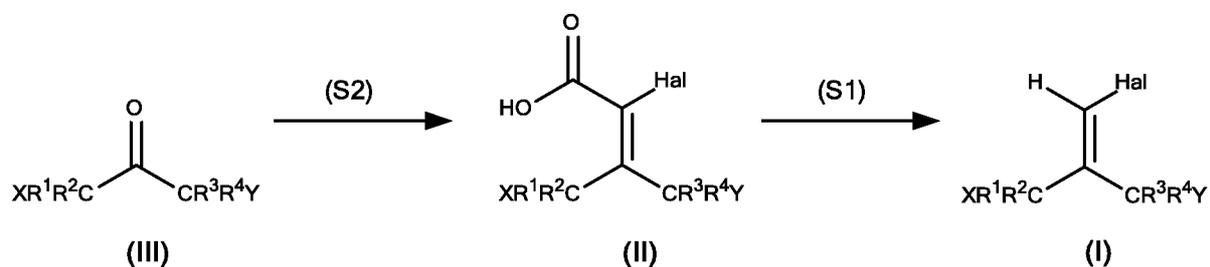
Кроме того, Форма I может быть получена из сольватов этанола (I-k) путем десольватации при сушке в условиях окружающей среды или нагревании до
30 температур в диапазоне от примерно 75°C до примерно 110°C.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ синтеза галогенолефинов формулы (I)



где Hal, R¹, R², R³, R⁴, X и Y определены, как указано выше или ниже, включающий стадии

- 5 (S2): образование производного α -галогенакриловой кислоты формулы (II) из кетона (III) и (S1), как определено выше или ниже,



10 В частности, обеспечивается способ стереоселективного превращения кетона формулы (III) в галогенолефин формулы (I).

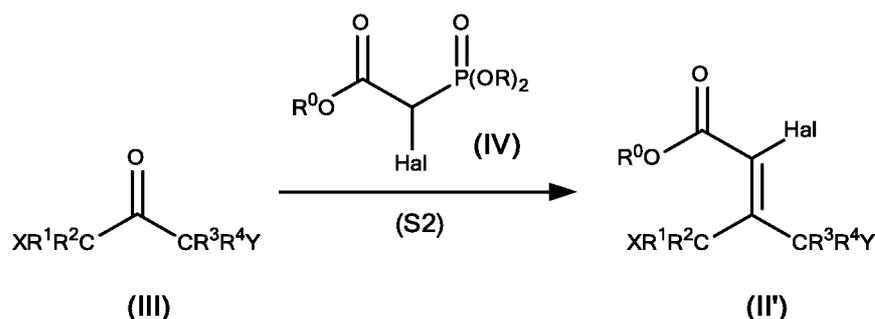
15 Предыдущие подходы к образованию терминального галогенолефина (I) из кетонов (III) обычно проходили с помощью реакций Виттига, которые часто обеспечивают плохую селективность *E/Z* и, следовательно, требуют дополнительных потенциально громоздких стадий разделения и влияют на общий выход реакции (van Steenis и др., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2117–2133; Landelle и др., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867-2908).

20 Протодекарбоксилирование (S1) по настоящему изобретению, напротив, прокладывает путь для указанного превращения (III) в (I), осуществляемого с помощью производных α -галогенакриловой кислоты формулы (II). Соединения формулы (II) легко получить из кетонов (III) путем реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, которая при правильном выборе основания может обеспечить улучшенную селективность *E/Z* по сравнению с олефинациями Виттига. Эта улучшенная селективность сохраняется при стереоспецифическом протодекарбоксилировании (II) с образованием олефина (I). В целом, включение

протодекарбоксилирования в указанное превращение (III) в (I) таким образом, позволяет получить улучшенную селективность *E/Z*, установленную в образовании (II) (стадия (S2)) и поддерживаемую в его протодекарбоксилировании (стадия (S1)). Эта более подходящая изомерная чистота, в свою очередь, может помочь упростить или избежать дальнейшего разделения изомеров, например, путем кристаллизации или хроматографии, и улучшить выход реакции. Кроме того, в этой последовательности реакций обеспечивается возможность проводить разделение изомеров - дополнительно или только - на стадии промежуточного соединения (II), которое, в зависимости от конкретных обстоятельств, может быть более эффективным и/или действенным, чем на стадии продукта (I).

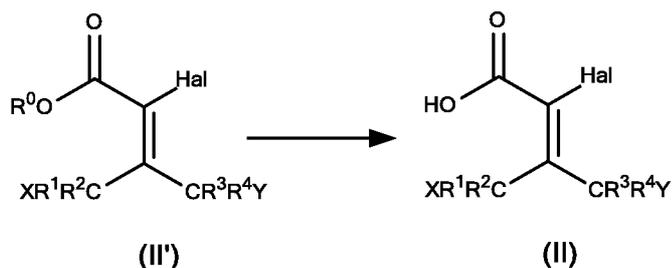
Стадия (S2) более подробно объясняется далее:

Производное α -галогенакриловой кислоты формулы (II') в принципе может быть получено из кетонов (III) по протоколам Хорнера-Уодсворта-Эммонса, известным в данной области техники (например, Marjanoff и др., *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927; Al Jasem и др., *J. Chem. Res.* **2014**, *38*, 453-463; Sano и др., *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 6248-6251), например, с использованием фосфонатов формулы (IV) в качестве реагентов в присутствии основных добавок:



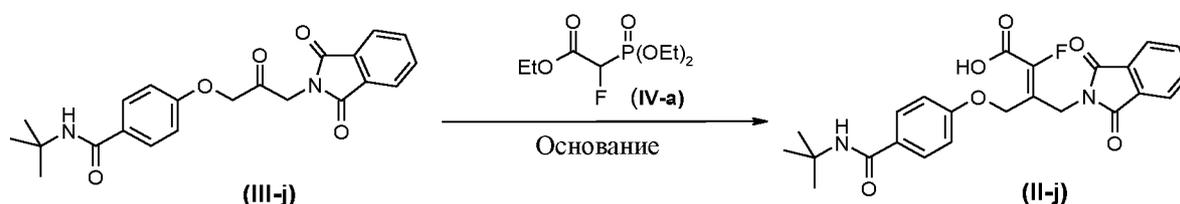
где Hal, R, R⁰, R¹, R², R³, R⁴, X и Y определены, как указано выше или ниже.

В случае, когда R⁰ не является H, (S2) предпочтительно также включает омыление сложного эфира акриловой кислоты (II') до акриловой кислоты (II), например омыление *in situ*, в соответствии с процедурами, известными специалисту в данной области техники.



Омыление можно проводить либо до, либо после разделения и/или выделения *E/Z*-изомеров. Образование акриловой кислоты путем омыления также может быть полезным для разделения *E* и *Z*-изомеров либо
 5 хроматографическими способами, либо путем кристаллизации.

Пример синтеза согласно стадии (S2) представляет собой:



Обнаружено, что превращение (III) в (II) в присутствии (IV), в частности (III-j) в (II-j) в присутствии (IV-a), что благоприятно для очень хороших выходов
 10 реакции, может быть достигнуто с рядом различных оснований, например, *n*-BuLi, NaHMDS, NaNH, *t*-BuONa, *t*-BuOK, (*t*-BuO)₂Mg и *n*-Bu₂Mg. Однако наилучшие результаты с точки зрения соотношения *E/Z* продукта наблюдаются, когда в качестве оснований используются магнийорганические галогениды, такие как MeMgCl, MeMgBr, MeMgI, EtMgBr и *i*-PrMgCl. Предпочтительно
 15 используют магнийорганические бромиды или йодиды, такие как MeMgBr, MeMgI и EtMgBr.

Таким образом, согласно одному варианту осуществления способ синтеза галогенолефинов формулы (I) включает стадии (S2) и (S1):

(S2): введение в реакцию кетона формулы (III) с фосфонатом формулы (IV)
 20 в присутствии по меньшей мере одной основной добавки, предпочтительно магнийорганического галогенида, более предпочтительно C₁₋₄-алкилмагнийхлорида или C₁₋₄-алкилмагнийбромиды, например, MeMgBr, MeMgCl, EtMgBr или *i*-PrMgCl, наиболее предпочтительно EtMgBr; и

омыление сложного эфира акриловой кислоты формулы (II') (в случае,
 25 когда R⁰ не является H), и

(S1): протодекарбоксилирование производного α -галогенакриловой кислоты формулы (II), которое проводится в присутствии каталитического количества меди и/или серебра.

Кроме того, (S2) может необязательно включать меры и стадии, известные специалисту в данной области, для разделения *E* и *Z* изомеров для улучшения чистоты продукта, например, хроматографическими способами или кристаллизацией. Например, разделение *E/Z* может быть выполнено путем кристаллизации соединения (II), например, после омыления (II') до (II).

Таким образом, согласно другому варианту осуществления, (S2) дополнительно включает *E/Z* очистку соединения формулы (II).

Согласно другому варианту осуществления, галогенолефин формулы (I) образуется из кетона (III) с селективностью *E/Z* не менее 80:20, предпочтительно не менее 90:10, наиболее предпочтительно не менее 95:5, через стадии (S2), включающую омыление в случае, когда R⁰ не является H, и необязательно включающую очистку *E/Z*, и (S1).

Согласно другому варианту осуществления, (S2) проводится при температурах в диапазоне от -20°C до 70°C, предпочтительно в диапазоне от -10°C до 40°C.

Согласно другому варианту осуществления, (S2) проводится в апротонной среде, предпочтительно выбранной из группы, состоящей из тетрагидрофурана (ТГФ), 2-метил-ТГФ, диметилсульфоксида (ДМСО), диметилового эфира (ДМЭ), толуола (PhMe) и их смесей, предпочтительно из ТГФ, 2-метил-ТГФ и их смесей.

Согласно другому варианту осуществления, соединение формулы (IV) на (S2) используется в количестве от 1 до 2.5 эквивалентов по отношению к соединению (III), предпочтительно в количестве от 1.1 до 1.5 эквивалентов, наиболее предпочтительно в количестве примерно 1.2 эквивалента.

Необязательно, стадия (S2) может включать известные специалисту в данной области меры и стадии введения, удаления или манипуляции защитными группами в соединениях формулы (III) и/или (II). Такие меры и стадии могут считаться необходимыми для специалиста в данной области в зависимости от значения заместителей, в частности X и Y, например, с целью предотвращения побочных реакций.

В способах согласно данному изобретению следующие значения групп, остатков и заместителей являются предпочтительными. Любое и каждое из приведенных выше и ниже определений групп, остатков и заместителей может быть объединено друг с другом:

- 5 Согласно одному варианту осуществления,
Hal выбран из группы Hal-G1, состоящей из F, Cl, Br и I.
Согласно другому варианту осуществления,
Hal выбран из группы Hal-G2, состоящей из F и Cl.
Согласно другому варианту осуществления,
10 Hal выбран из группы Hal-G3, состоящей из F.
Согласно другому варианту осуществления,
R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из группы Rⁱ-G1, состоящей из
H, галогена, CN, замещенного или незамещенного C₁₋₁₀-алкила,
замещенного или незамещенного C₃₋₁₀-циклоалкила, замещенного или
15 незамещенного C₂₋₁₀-алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₁₀-алкинила,
замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арил-
C₁₋₆-алкилена-, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или
незамещенного гетероарил-C₁₋₆-алкилена-.
- Согласно другому варианту осуществления,
20 R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из группы Rⁱ-G2, состоящей из
H, галогена, CN, метила, этила, *n*-пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *втор*-
бутила, *изо*-бутила, *трет*-бутила и циклопропила, где указанные метил, этил, *n*-
пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил или
циклопропил могут быть частично или полностью галогенированными,
25 предпочтительно фторированными.
- Согласно другому варианту осуществления,
R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из группы Rⁱ-G3, состоящей из
H, галогена, CN и метила, где указанный метил может быть частично или
полностью галогенированным, предпочтительно фторированным.
- 30 Согласно другому варианту осуществления,
R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из группы Rⁱ-G4, состоящей из H.
Согласно другому варианту осуществления,
X выбран из группы X-G1, состоящей из
Rⁱ, OR^X, SR^X, S(O)R^X, SO₂R^X, NR^{Y1}R^{Y2}, N(O)R^{Y1}R^{Y2}, PR^{Y1}R^{Y2} и P(O)R^{Y1}R^{Y2},

где R^i , R^X , R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

X выбран из группы X-G2, состоящей из

OR^X , SR^X , $S(O)R^X$ и SO_2R^X ,

5 где R^X определен, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

X выбран из группы X-G3, состоящей из

OR^X ,

где R^X определен, как указано выше или ниже.

10 Согласно другому варианту осуществления,

R^i выбран из группы R^i -G1, как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления,

R^i выбран из группы R^i -G2, как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления,

15 R^i выбран из группы R^i -G3, как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления,

R^i выбран из группы R^i -G4, как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления,

R^X выбран из группы R^X -G1, состоящей из

20 R^i , как определено выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

R^X выбран из группы R^X -G2, состоящей из

H, замещенного или незамещенного C_{1-10} -алкила, замещенного или незамещенного C_{3-10} -циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{2-10} -алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-10} -алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арил- C_{1-6} -алкилена-, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарил- C_{1-6} -алкилена-.

Согласно другому варианту осуществления,

30 R^X выбран из группы R^X -G3, состоящей из

арила и гетероарила, все из которых замещены R^{ar} ,

где R^{ar} определен, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

R^X выбран из группы R^X -G4, состоящей из фенила, замещенного R^{ar}

где R^{ar} определен, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{ar} выбран из группы $R^{ar}-G1$, состоящей из

$C(O)NR^{N1}R^{N2}$ и $SO_2NR^{N1}R^{N2}$,

5 где R^{N1} и R^{N2} определены, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{ar} выбран из группы $R^{ar}-G2$, состоящей из

$C(O)NR^{N1}R^{N2}$,

где R^{N1} и R^{N2} определены, как указано выше или ниже.

10 Согласно другому варианту осуществления,

R^{ar} выбран из группы $R^{ar}-G3$, состоящей из

$C(O)NHt-Bu$.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из группы R^N-G1 , состоящей из

15 H, замещенного или незамещенного C_{1-6} -алкила и замещенного или незамещенного C_{3-7} -циклоалкила.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из группы R^N-G2 , состоящей из

20 H и замещенного или незамещенного метила, этила, *n*-пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, *изо*-бутила и *трет*-бутила.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из группы R^N-G3 , состоящей из

H и *трет*-бутила.

Согласно другому варианту осуществления,

25 Y выбран из группы Y-G1, состоящей из

R^i , OR^X , SR^X , $S(O)R^X$, SO_2R^X , $NR^{Y1}R^{Y2}$, $N(O)R^{Y1}R^{Y2}$, $PR^{Y1}R^{Y2}$ и $P(O)R^{Y1}R^{Y2}$,

где R^i , R^X , R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

Y выбран из группы Y-G2, состоящей из

30 $NR^{Y1}R^{Y2}$, $PR^{Y1}R^{Y2}$ и $P(O)R^{Y1}R^{Y2}$,

где R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

Y выбран из группы Y-G3, состоящей из

$NR^{Y1}R^{Y2}$,

где R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

Y выбран из группы Y-G4, состоящей из

$NR^{Y1}R^{Y2}$,

5 где R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y -G1a, состоящей из

R^i , $C(O)R^i$ и $C(O)OR^i$, где R^i определен, как указано выше, или

R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y -G1b, в которой

10 R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N или P, к которому они присоединены, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного гетероцикла.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y -G2a, состоящей из

15 H, замещенного или незамещенного C_{1-10} -алкила, замещенного или незамещенного C_{3-10} -циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{2-10} -алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арил- C_{1-6} -алкилена-, замещенного или незамещенного C_{1-10} -алкила- $C(O)$ -, замещенного или незамещенного арил- $C(O)$ -, замещенного или
20 незамещенного арил- C_{1-6} -алкилен- $C(O)$ -, замещенного или незамещенного C_{1-10} -алкил- $OC(O)$ -, замещенного или незамещенного арил- $OC(O)$ - и замещенного или незамещенного арил- C_{1-6} -алкилен- $OC(O)$ - или

R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y -G2b, в которой

R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N или P, к которому они

25 присоединены, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного гетероцикла.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y -G3a, состоящей из

30 H, замещенного или незамещенного C_{1-6} -алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} -алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арил- C_{1-4} -алкилена-, замещенного или незамещенного C_{1-6} -алкил- $C(O)$ -, замещенного или незамещенного арил- $C(O)$ -, замещенного или незамещенного арил- C_{1-4} -алкилен- $C(O)$ -, замещенного или

незамещенного C₁₋₆-алкил-OC(O)-, замещенного или незамещенного арил-OC(O)- и замещенного или незамещенного арил-C₁₋₄-алкилен-OC(O)-, или

R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y-G3b, в которой

5 R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N или P, к которому они присоединены, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного гетероциклила.

Согласно другому варианту осуществления,

R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G4a, состоящей из

10 H, замещенного или незамещенного Ac (ацетила), замещенного или незамещенного Boc (*tert*-бутилоксикарбонила), замещенного или незамещенного Cbz (карбоксивензила), замещенного или незамещенного Fmoc (флуоренилметилоксикарбонила), замещенного или незамещенного Alloc (аллилоксикарбонила), замещенного или незамещенного *t*-Bu (*tert*-бутила), замещенного или незамещенного Bn (бензила) и замещенного или
15 незамещенного фталоила, или

R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y-G4b, в которой

R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N, к которому они присоединены, замещенного или незамещенного фталимида или замещенного или незамещенного пиррола.

20 Согласно другому варианту осуществления,

R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G5a, состоящей из

H и замещенного или незамещенного фталоила или

R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y-G5b, в которой

25 R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N, к которому они присоединены, замещенного или незамещенного фталимида.

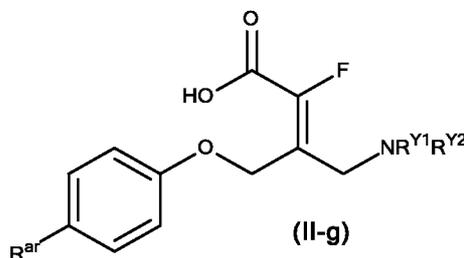
Согласно другому варианту осуществления,

R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G6, состоящей из H.

Дополнительные субродовые варианты соединений формулы (I) представлены как варианты (I-a) - (I-f) в следующей таблице, в которой
30 используются вышеупомянутые определения заместителей (R¹, R², R³ и R⁴, а также R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из данной группы; R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из данной подгруппы, обозначенной "а", или выбраны из данной подгруппы, обозначенной "b"):

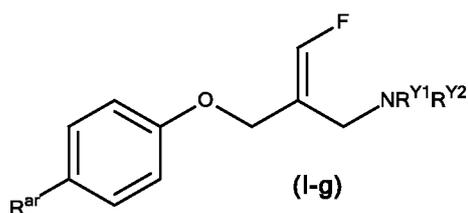
Вариант	Заместители							
	Hal	R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴	X	R ^X	R ^{ar}	R ^{N1} , R ^{N2}	Y	R ^{Y1} , R ^{Y2}
(I-a)	Hal-G2	R ⁱ -G2	X-G2	R ^X -G2	R ^{ar} -G1	R ^N -G1	Y-G3	R ^Y -G4a или R ^Y -G4b
(I-b)	Hal-G2	R ⁱ -G3	X-G3	R ^X -G3	R ^{ar} -G1	R ^N -G2	Y-G4	R ^Y -G4a или R ^Y -G4b
(I-c)	Hal-G2	R ⁱ -G3	X-G3	R ^X -G4	R ^{ar} -G1	R ^N -G2	Y-G4	R ^Y -G4a или R ^Y -G4b
(I-d)	Hal-G2	R ⁱ -G3	X-G3	R ^X -G4	R ^{ar} -G2	R ^N -G2	Y-G4	R ^Y -G5a или R ^Y -G5b
(I-e)	Hal-G3	R ⁱ -G3	X-G3	R ^X -G4	R ^{ar} -G2	R ^N -G2	Y-G4	R ^Y -G5a или R ^Y -G5b
(I-f)	Hal-G3	R ⁱ -G4	X-G3	R ^X -G4	R ^{ar} -G2	R ^N -G2	Y-G4	R ^Y -G5a или R ^Y -G5b

Согласно одному варианту осуществления,
на стадии (S1), соединение формулы (II) представляет собой соединение
(II-g)



5 где R^{ar}, а также R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже,
предпочтительно R^{ar} выбран из группы R^{ar}-G1, как определено выше, более
предпочтительно из группы R^{ar}-G2, как определено выше, где
R^{N1} и R^{N2} предпочтительно независимо выбраны из группы R^N-G2, как
10 определено выше, более предпочтительно из группы R^N-G3, как определено
выше, и
предпочтительно R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G4a, как
определено выше или выбраны из группы R^Y-G4b, как определено выше, более
предпочтительно независимо выбраны из группы R^Y-G5a, как определено выше
15 или выбраны из группы R^Y-G5b, как определено выше,

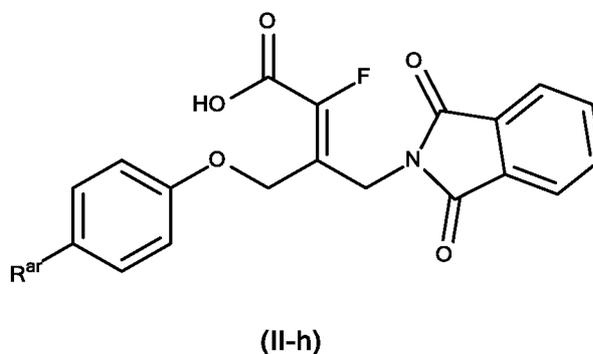
и соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-g)



где R^{ar} также как R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше.

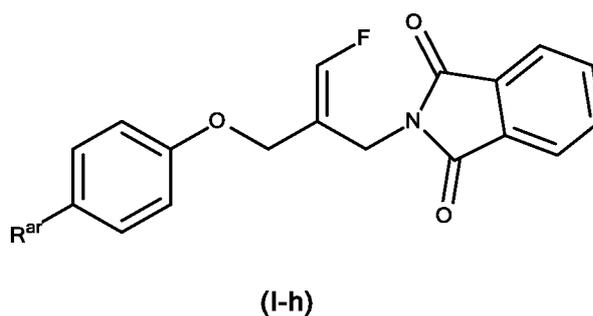
Согласно другому варианту осуществления,

5 на стадии (S1), соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-h)



где R^{ar} выбран из группы R^{ar} -G2, как определено выше в связи с R^N -G2 как определено выше,

10 и соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-h)

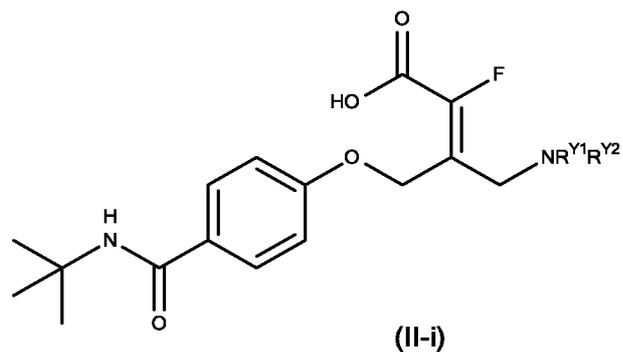


где R^{ar} определен, как указано выше.

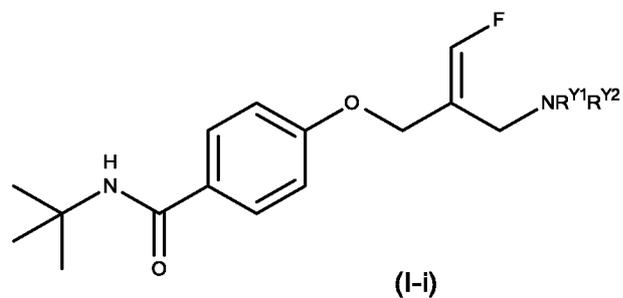
Согласно другому варианту осуществления,

на стадии (S1), соединение формулы (II) представляет собой соединение

15 (II-i)



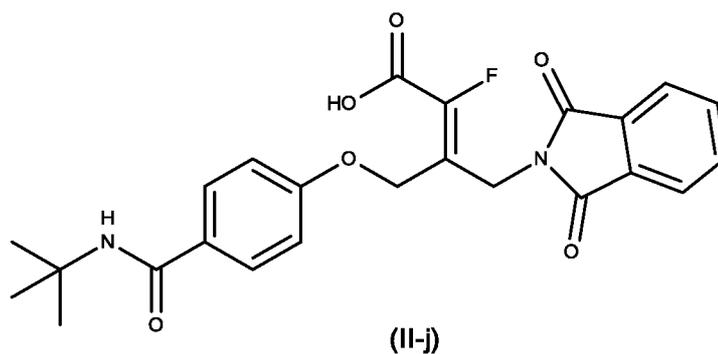
где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y -G4a, как определено выше или выбраны из группы R^Y -G4b, как определено выше, и соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-i)



5

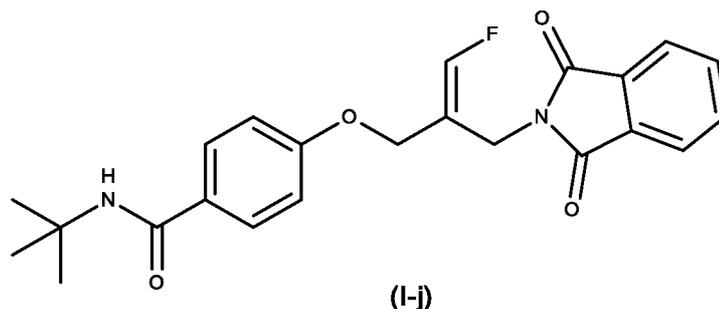
где R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше.

Согласно другому варианту осуществления, на стадии (S1), соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-j)

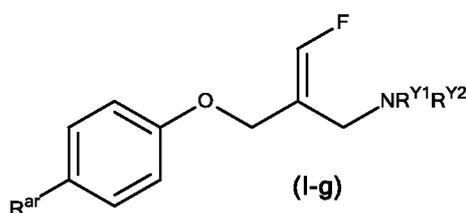


10

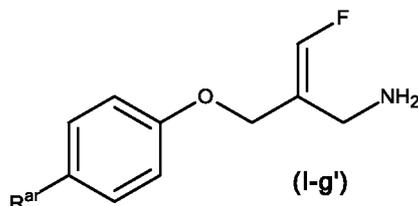
и соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-j)



Согласно одному варианту осуществления,
стадия (S1) включает снятие защиты с соединения (I-g)

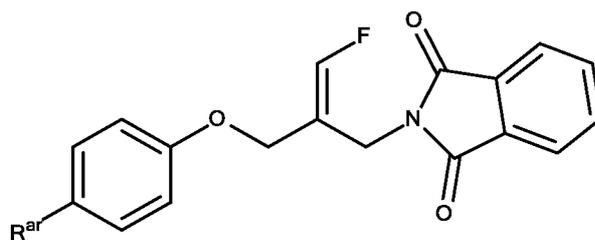


- 5 где R^{ar} а также R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже,
предпочтительно R^{ar} выбран из группы R^{ar} -G1, как определено выше, более
предпочтительно из группы R^{ar} -G2, как определено выше, где
 R^{N1} и R^{N2} предпочтительно независимо выбраны из группы R^N -G2, как
определено выше, более предпочтительно из группы R^N -G3, как определено
10 выше, и
предпочтительно R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y -G4a, как
определено выше или выбраны из группы R^Y -G4b, как определено выше, более
предпочтительно независимо выбраны из группы R^Y -G5a, как определено выше
или выбраны из группы R^Y -G5b, как определено выше,
15 с получением соединения (I-g')



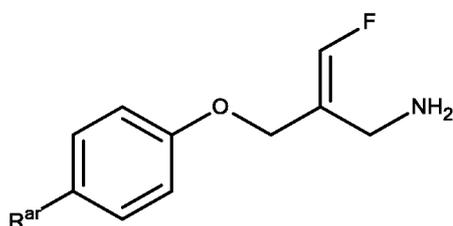
где R^{ar} определен, как указано выше.

Согласно другому варианту осуществления,
стадия (S1) включает снятие защиты с соединения (I-h)



(I-h)

где R^{ar} выбран из группы R^{ar} -G2, как определено выше в связи с R^N -G2, как определено выше,
с получением соединения (I-h')

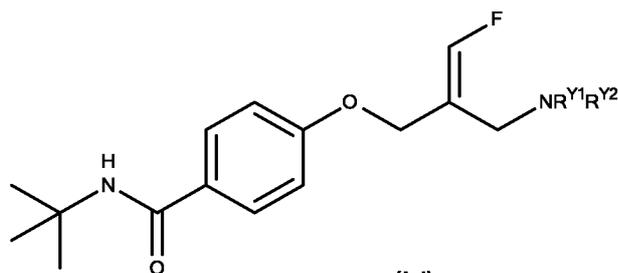


(I-h')

5

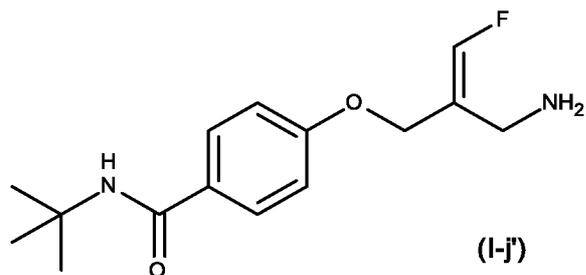
где R^{ar} определен, как указано выше.

Согласно другому варианту осуществления,
стадия (S1) включает снятие защиты с соединения (I-i)

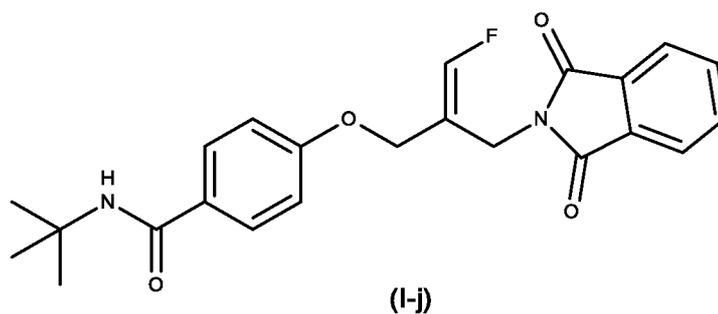


(I-i)

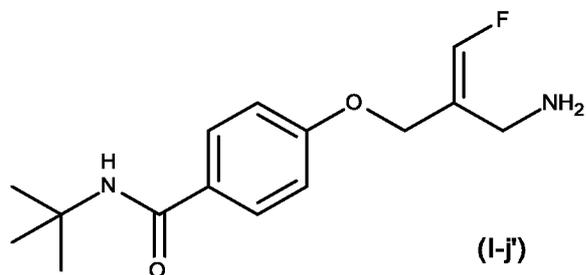
10 где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y -G4a, как определено выше или выбраны из группы R^Y -G4b, как определено выше,
с получением соединения (I-j')



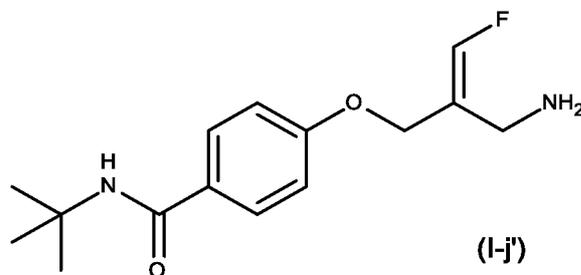
Согласно другому варианту осуществления,
стадия (S1) включает снятие защиты с соединения (I-j)



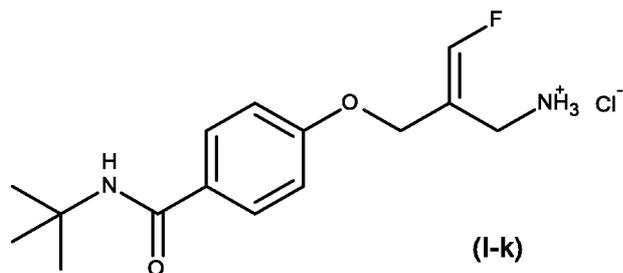
5 с получением соединения (I-j')



Согласно другому варианту осуществления,
стадия (S1) включает превращение соединения (I-j')

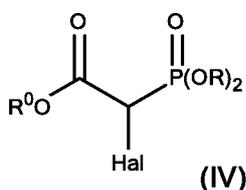


10 с получением соединения (I-k)



Согласно другому варианту осуществления, соединение (I-k) получают как Форму I.

Предпочтительные заместители соединения формулы (IV)



5

где Hal определен, как указано выше или ниже, на стадии (S2) являются следующими:

Согласно одному варианту осуществления, R выбран из группы R-G1, состоящей из

10 H, метила, этила, *n*-пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, *изо*-бутила, *трет*-бутила и фенила, где указанные метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил и фенил могут быть частично или полностью галогенированными, предпочтительно фторированными.

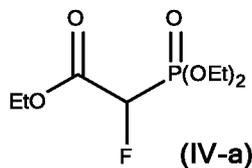
15 Согласно другому варианту осуществления, R выбран из группы R-G2, состоящей из H и этила.

Согласно одному варианту осуществления, R⁰ выбран из группы R⁰-G1, состоящей из H и C₁₋₆-алкила.

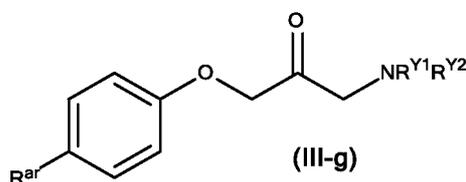
20 Согласно другому варианту осуществления, R⁰ выбран из группы R⁰-G2, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, *изо*-бутила и *трет*-бутила.

Согласно другому варианту осуществления, R⁰ выбран из группы R⁰-G3, состоящей из этила.

Согласно другому варианту осуществления,
на стадии (S2), соединение формулы (IV) представляет собой соединение
(IV-a)



5 Согласно одному варианту осуществления,
на стадии (S2), соединение формулы (III) представляет собой соединение
(III-g)

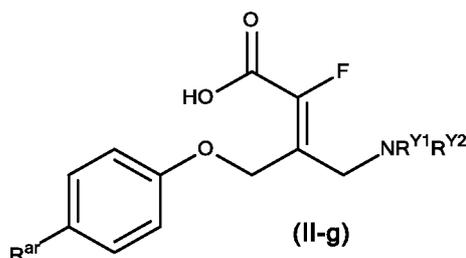


где R^{ar} а также R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже,
10 предпочтительно R^{ar} выбран из группы R^{ar} -G1, как определено выше, более
предпочтительно из группы R^{ar} -G2, как определено выше, где

R^{N1} и R^{N2} предпочтительно независимо выбраны из группы R^N -G2, как
определено выше, более предпочтительно из группы R^N -G3, как определено
выше, и

15 предпочтительно R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y -G4a, как
определено выше или выбраны из группы R^Y -G4b, как определено выше, более
предпочтительно независимо выбраны из группы R^Y -G5a, как определено выше
или выбраны из группы R^Y -G5b, как определено выше

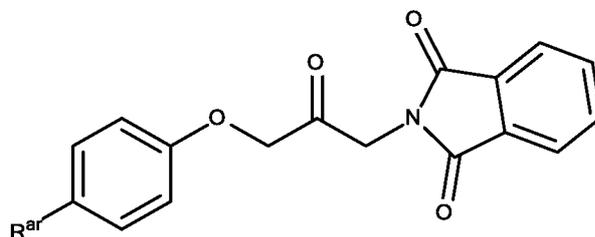
и соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-g)



20

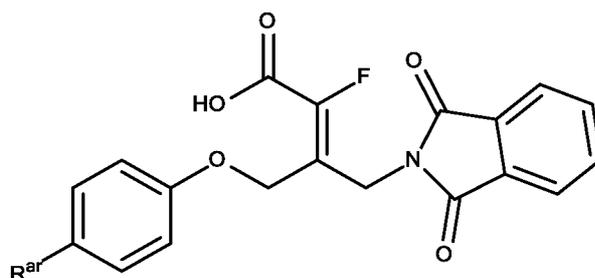
где R^{ar} , а также R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше.

Согласно другому варианту осуществления,
на стадии (S2), соединение формулы (III) представляет собой соединение
(III-h)



(III-h)

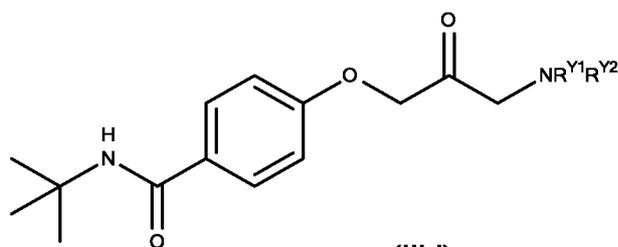
5 где R^{ar} выбран из группы R^{ar}-G2, как определено выше в связи с R^N-G2, как определено выше,
и соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-h)



(II-h)

где R^{ar} определен, как указано выше.

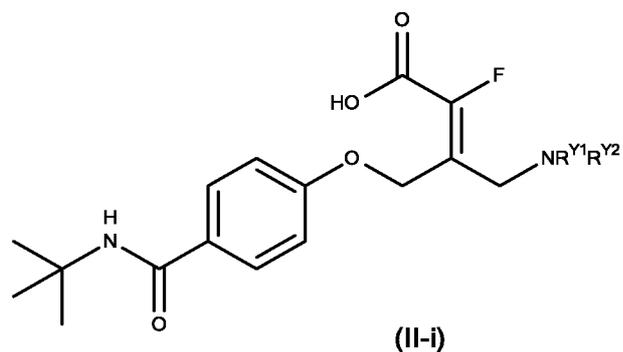
10 Согласно другому варианту осуществления,
на стадии (S2), соединение формулы (III) представляет собой соединение
(III-i)



(III-i)

15 где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G4a, как определено выше
или выбраны из группы R^Y-G4b, как определено выше,

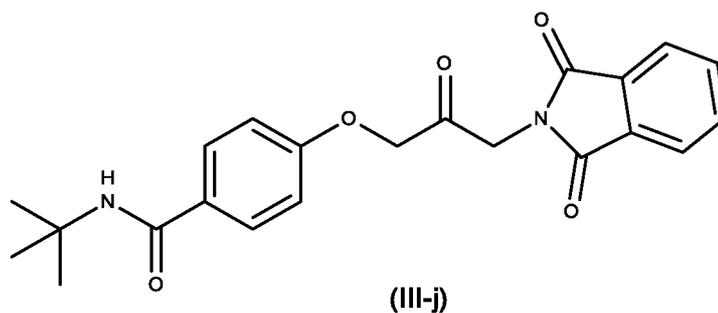
и соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-i)



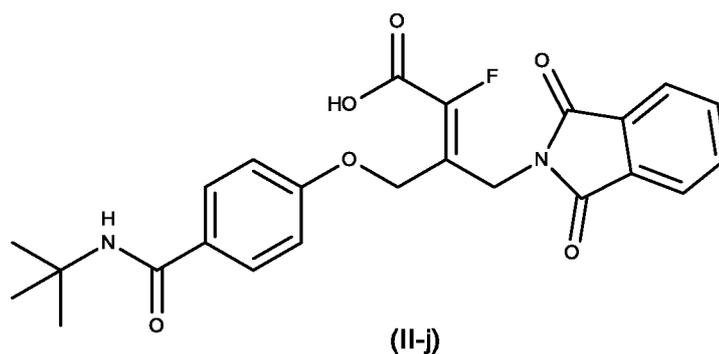
где R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше.

Согласно другому варианту осуществления,

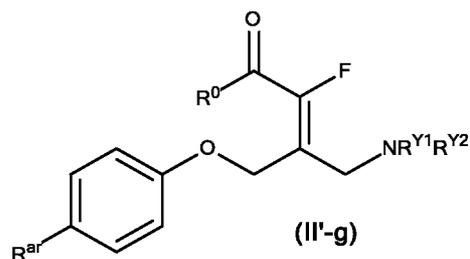
5 на стадии (S2), соединение формулы (III) представляет собой соединение (III-j)



и соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-j)



10 Согласно одному варианту осуществления, стадия (S2) включает омыление соединения (II'-g)



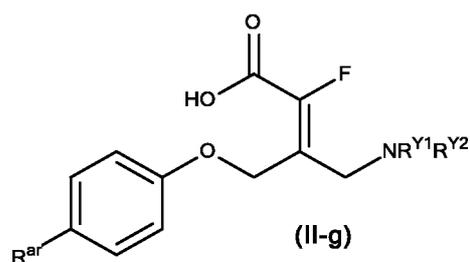
где R^0 , R^{ar} , а также R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше или ниже, предпочтительно R^0 выбран из группы R^0 -G2, как определено выше, более предпочтительно из группы R^0 -G3, как определено выше, и

5 предпочтительно R^{ar} выбран из группы R^{ar} -G1, как определено выше, более предпочтительно из группы R^{ar} -G2, как определено выше, где

R^{N1} и R^{N2} предпочтительно независимо выбраны из группы R^N -G2, как определено выше, более предпочтительно из группы R^N -G3, как определено выше, и

10 предпочтительно R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y -G4a, как определено выше или выбраны из группы R^Y -G4b, как определено выше, более предпочтительно независимо выбраны из группы R^Y -G5a, как определено выше или выбраны из группы R^Y -G5b, как определено выше

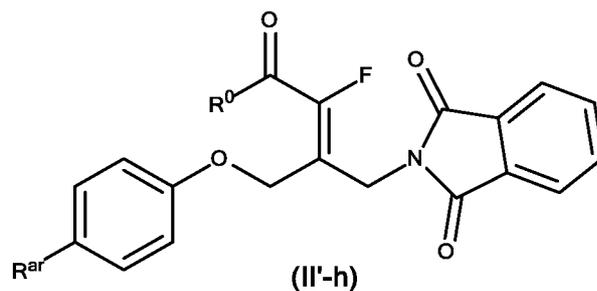
с получением соединения (II-g)



15

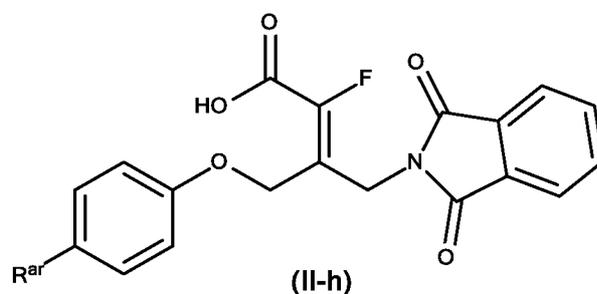
где R^{ar} а также R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше.

Согласно другому варианту осуществления, стадия (S2) включает омыление соединения (II'-h)



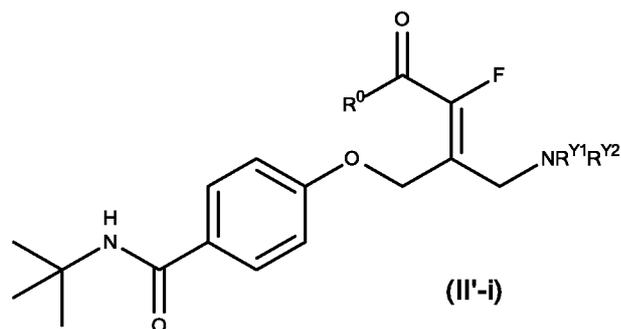
где R⁰ выбран из группы R⁰-G2, как определено выше, и
R^{ar} выбран из группы R^{ar}-G2, как определено выше в связи с R^N-G2, как
определено выше,

5 с получением соединения (II-h)

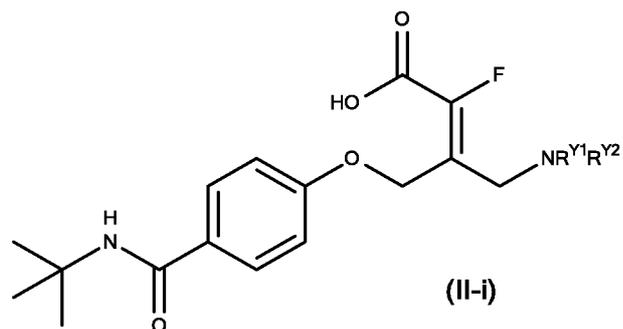


где R^{ar} определен, как указано выше.

Согласно другому варианту осуществления,
стадия (S2) включает омыление соединения (II' -i)

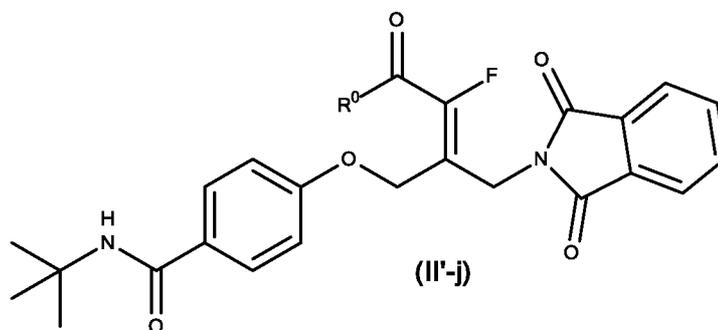


10 где R⁰ выбран из группы R⁰-G2, как определено выше, и
R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G4a, как определено выше или
выбраны из группы R^Y-G4b, как определено выше,
с получением соединения (II-i)



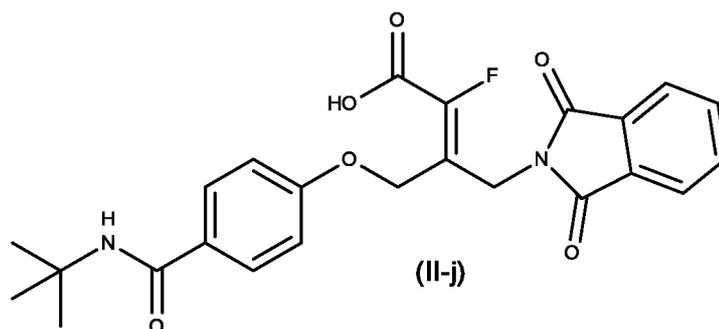
где R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше.

Согласно другому варианту осуществления, стадия (S2) включает омыление соединения (II'-j)

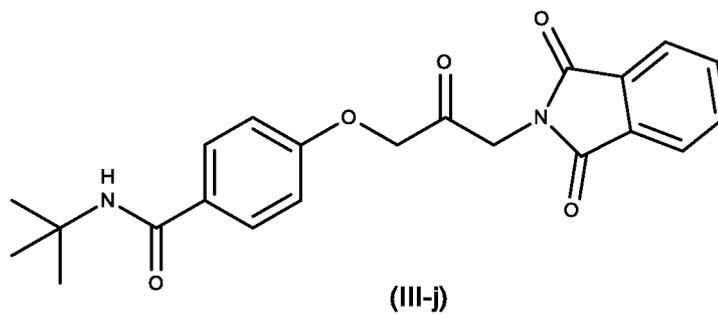


5

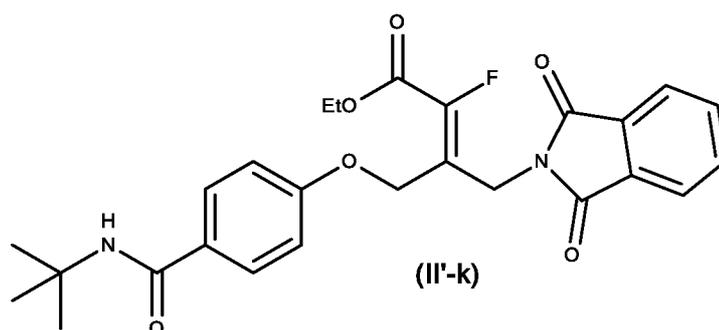
где R⁰ выбран из группы R⁰-G2, как определено выше, с получением соединения (II-j)



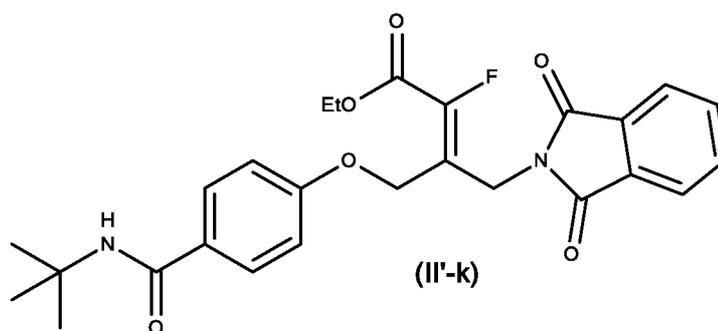
10 Согласно другому варианту осуществления, на стадии (S2), соединение формулы (III) представляет собой соединение (III-j)



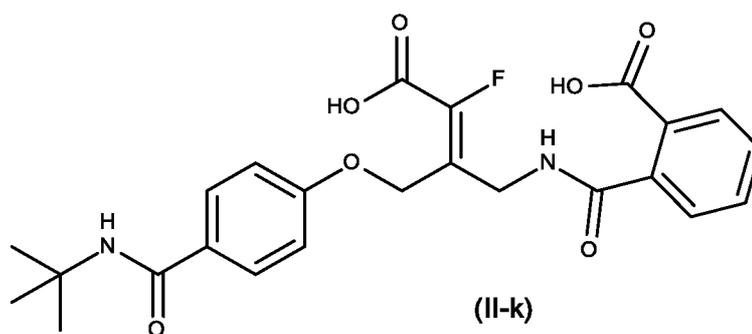
и соединение формулы (II') представляет собой соединение (II'-k)



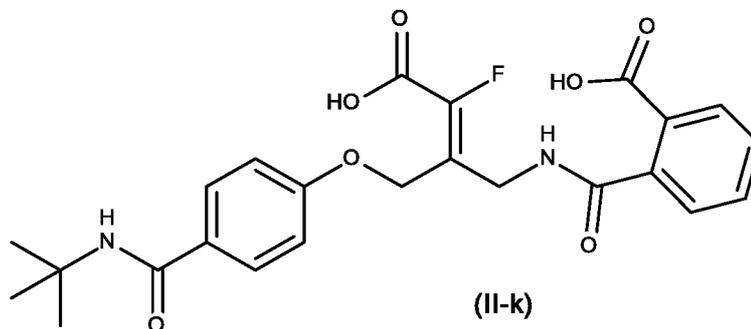
5 Согласно другому варианту осуществления, стадия (S2) включает омыление соединения (II'-k)



с получением соединения (II-k)

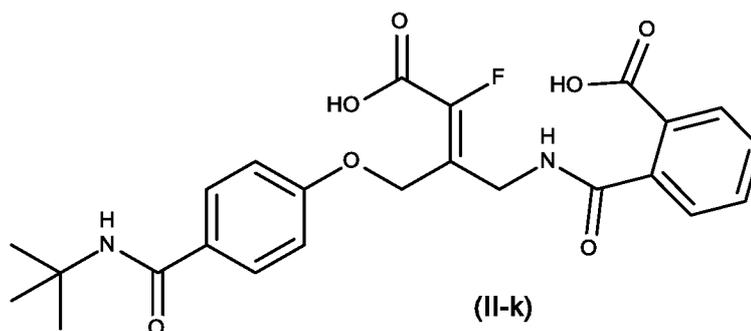


Согласно другому варианту осуществления,
стадия (S2) включает кристаллизацию соединения (II-k)

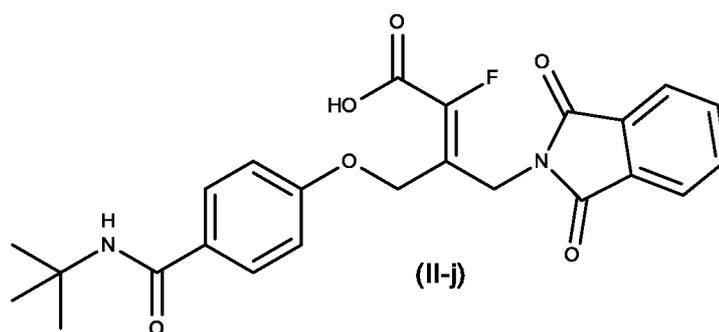


для улучшения селективности *E/Z*.

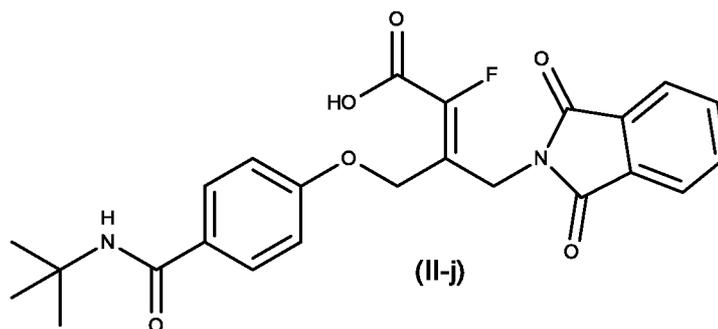
5 Согласно другому варианту осуществления,
стадия (S2) включает превращение соединения (II-k)



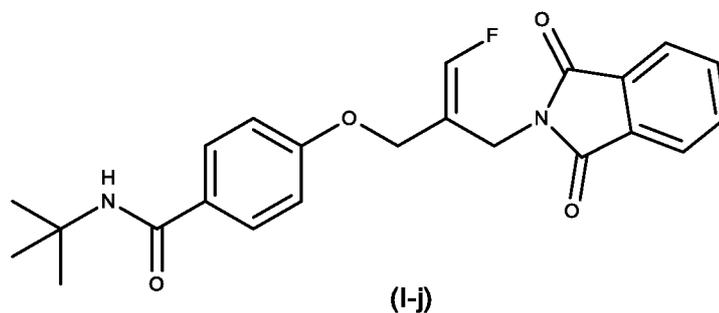
с получением соединения (II-j)



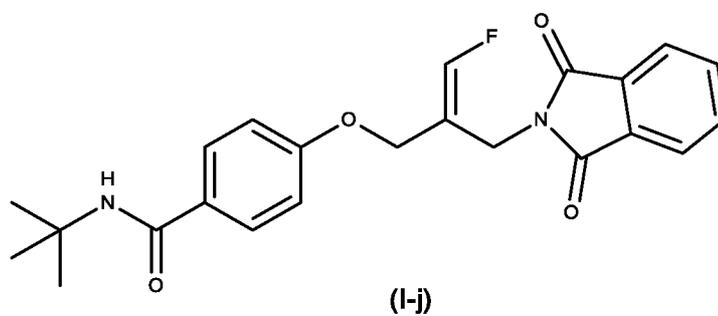
10 Согласно другому варианту осуществления,
на стадии (S1), соединение формулы (II) представляет собой соединение
(II-j)



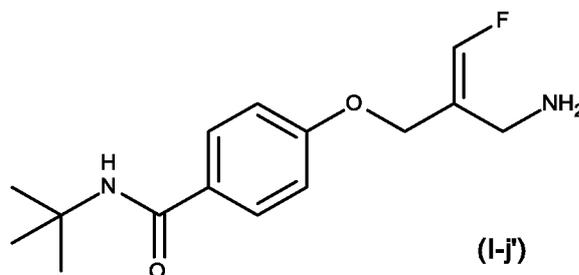
и соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-j)



5 Согласно другому варианту осуществления, стадия (S1) включает снятие защиты с соединения (I-j)

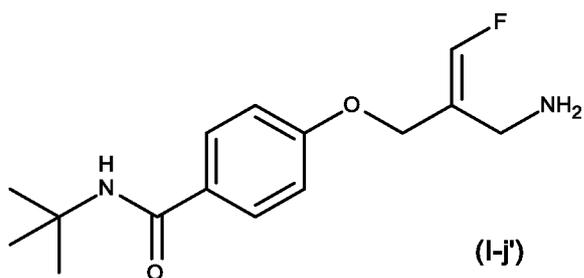


с получением соединения (I-j')

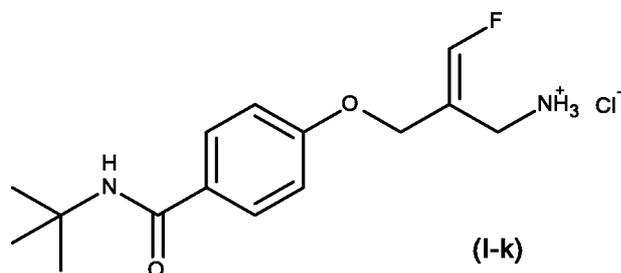


Согласно другому варианту осуществления,

стадия (S1) включает превращение соединения (I-j')

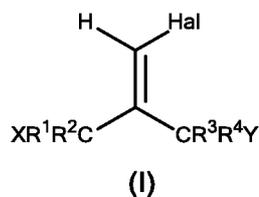
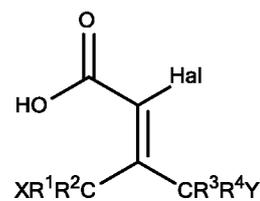
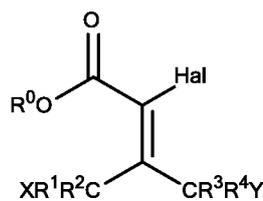
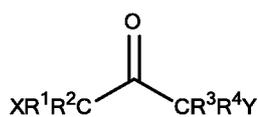


с получением соединения (I-k)



5 Во втором аспекте настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, которые включены в способ согласно первому аспекту изобретения.

Таким образом, изобретение относится к промежуточным продуктам формул (III), (II'), (II), и (I)



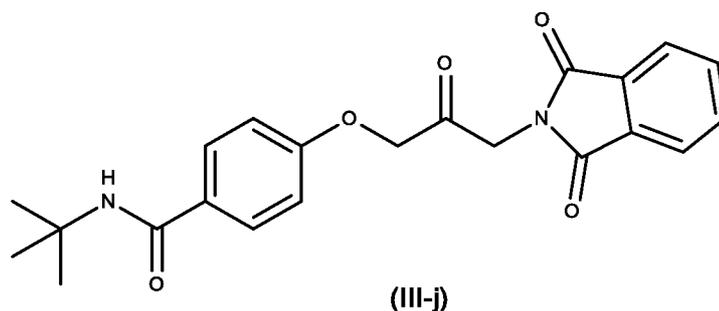
10

в частности, к промежуточным соединениям формул (II') и (II),

где Hal, R, R⁰, R¹, R², R³, R⁴, X и Y определены как для первого аспекта настоящего изобретения.

В частности, изобретение относится к тем промежуточным соединениям формул (III), (II'), (II) и (I), которые описаны выше в вариантах осуществления
5 первого аспекта изобретения.

Согласно одному варианту осуществления, промежуточное соединение формулы (III) представляет собой соединение (III-j)



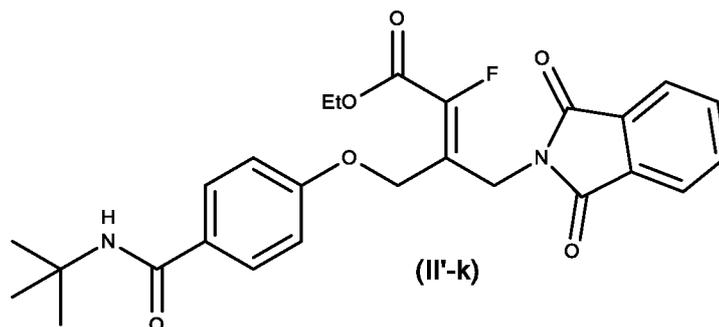
10 Согласно одному варианту осуществления, промежуточное соединение формулы (II') представляет собой соединение (II'-g), как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления, промежуточное соединение формулы (II') представляет собой соединение
15 (II'-h), как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления, промежуточное соединение формулы (II') представляет собой соединение (II'-i), как определено выше.

20 Согласно другому варианту осуществления, промежуточное соединение формулы (II') представляет собой соединение (II'-j), как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления, промежуточное соединение формулы (II') представляет собой соединение (II'-k)

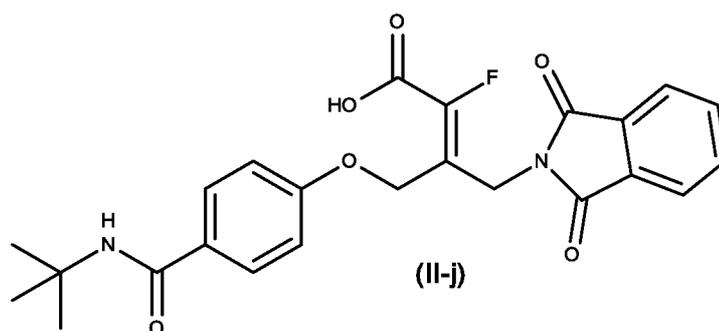


Согласно одному варианту осуществления,
промежуточное соединение формулы (II) представляет собой соединение
(II-g), как определено выше.

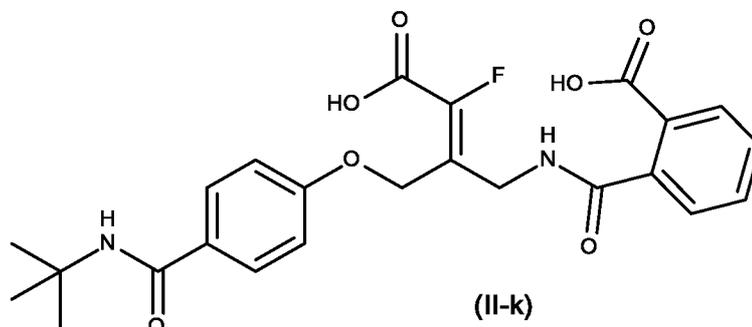
5 Согласно другому варианту осуществления,
промежуточное соединение формулы (II) представляет собой соединение
(II-h), как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления,
промежуточное соединение формулы (II) представляет собой соединение
10 (II-i), как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления,
промежуточное соединение формулы (II) представляет собой соединение
(II-j)



Согласно другому варианту осуществления,
промежуточное соединение формулы (II) представляет собой соединение
(II-k)



(II-k)

5 Согласно одному варианту осуществления,
промежуточное соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-
g), как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления,

10 промежуточное соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-
g'), как определено выше.

Согласно другому варианту осуществления,

промежуточное соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-
h), как определено выше.

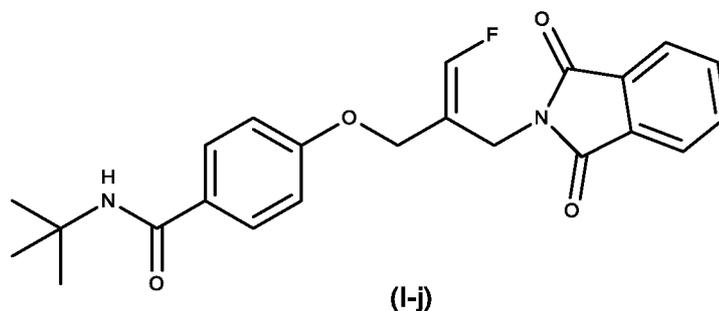
Согласно другому варианту осуществления,

15 промежуточное соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-
h'), как определено выше.

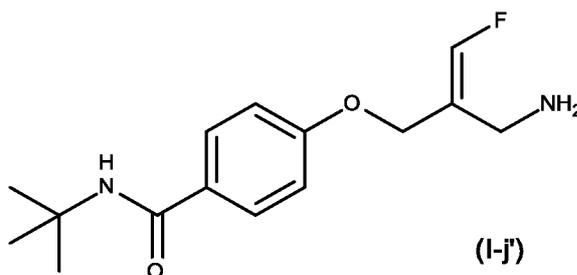
Согласно другому варианту осуществления,

промежуточное соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-
i), как определено выше.

Согласно одному варианту осуществления,
промежуточное соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-
j)



5 Согласно другому варианту осуществления,
промежуточное соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-
j')



10 Примеры и экспериментальные данные

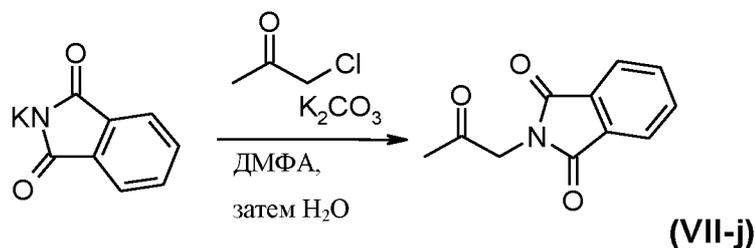
Выше и ниже используются следующие сокращения:

Ac	ацетил
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
Bu	бутил
15 экв.	молярные эквиваленты
Et	этил
DBU	1,8-диазабцикло(5.4.0)ундец-7-ен
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMЭ	диметиловый эфир
20 DMФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия

	EtOAc	этилацетат
	ч	час
	HMDS	гексаметилдисилазид(бис(триметилсилил)амид)
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
5	Реакция HWE	реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса
	IPC	технологический контроль
	<i>i</i> -Pr	<i>изо</i> -пропил
	MCH	метилциклогексан
	Me	метил
10	2-MeТГФ	2-метилтетрагидрофуран
	MTBE	метил <i>трет</i> -бутиловый эфир
	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -бутил
	NMP	<i>N</i> -метилпирролидион
	Ph	фенил
15	ssNMR	твердотельный ядерный магнитный резонанс
	<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
	Tc	тиофен-2-карбоксилат
	Tf	трифлил (трифторметансульфонил)
	ТГФ	тетрагидрофуран
20	XRPD	порошковая рентгеновская дифракция

(1) Способ образования (III-j)

а) Получение (VII-j) (путь А)



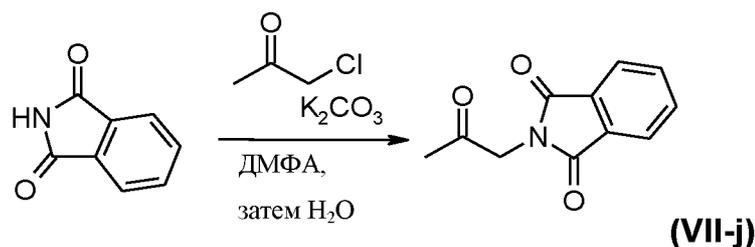
25 Смесь фталимида калия (100.0 г, 539.9 ммоль, 1.0 экв.), карбоната калия (11.2 г, 81.0 ммоль, 0.15 экв.) и *N,N*-диметилформамида (ДМФА) (200 мл) обрабатывали хлорацетоном (47.3 мл, 54.9 г, 593.9 ммоль, 1.1 экв.) со скоростью, позволяющей поддерживать внутреннюю температуру не более 40 °С. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение примерно

30 12 часов при температуре примерно 20-25 °С. Воду (333 мл) загружали в

реакционную смесь со скоростью, позволяющей поддерживать внутреннюю температуру не более 30 °С. Смесь перемешивали при температуре примерно 20-25 °С в течение примерно 1 часа, и затем смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (200 мл), и продукт сушили при температуре примерно

5 70-80 °С под вакуумом потоком азота в течение примерно 12 часов. Получали продукт фталимидоацетон (VII-j) в виде белого твердого вещества (90.2 г, чистота 97.3 мас.%, выход 80%).

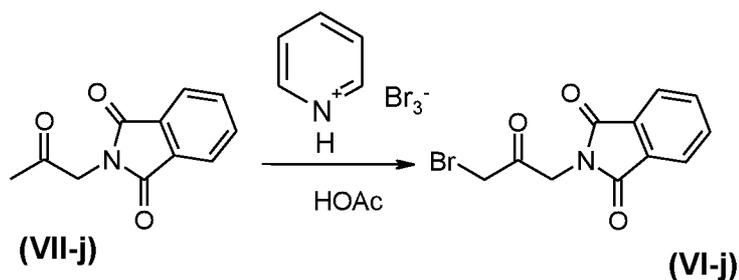
b) Получение (VII-j) (путь В)



10 Смесь фталимида (110.4 кг, 750.5 моль, 1.0 экв.), карбоната калия (59.2 кг, 428.4 моль, 0.57 экв.) и ДМФА (195 кг) нагревали до 60-70 °С и перемешивали при этой температуре не менее 10 минут. Раствор охлаждали до 50-60 °С и добавляли хлорацетон (80.0 кг, 864.9 моль, 1.15 экв.) в течение 1 часа при температуре 50-70 °С. Реакционную смесь нагревали до 80-86 °С и перемешивали при этой температуре не менее 90 минут. Контрольный образец (ИРС) отбирали при 80-86 °С для измерения превращения (критерий ≤ 3.0 % площади фталимида, результат 0.0 % площади через 3 часа). Реакционную смесь переносили во второй реактор, и первый реактор промывали в последний с помощью ДМФА (60 кг). Затем реакционную смесь нагревали до 30-70 °С и добавляли воду (576 л) для поддержания внутренней температуры примерно

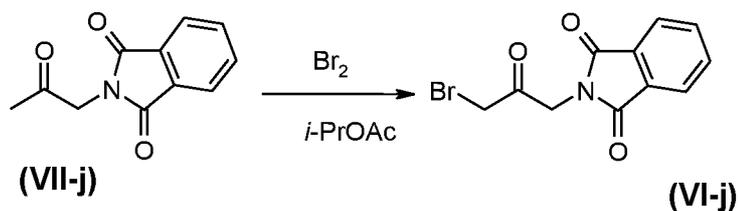
20 50 °С. Суспензию охлаждали до 0-10 °С и перемешивали при этой температуре не менее 1 ч, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (4 x 50 л) и продукт сушили при температуре примерно 70-80 °С под вакуумом в течение примерно 12 часов. Получали продукт фталимидоацетон (VII-j) в виде белого кристаллического твердого вещества (147.0 кг, органическая чистота ВЭЖХ: площадь 99.8%, выход: 96.5%).

с) Получение (VI-j) (путь А)



Смесь фталимидацетона (100.0 г, 492.2 ммоль, 1.0 экв.), гидробромида перброма пиридиния (192.4 г, чистота 90 мас.%, 541.4 ммоль, 1.1 экв.) и уксусной кислоты (400 мл) перемешивали примерно 12 часов при температуре примерно 20-25 °С. Воду (400 мл) загружали в реакционную смесь со скоростью, позволяющей поддерживать внутреннюю температуру не более 30 °С. Смесь перемешивали примерно при 20-25 °С в течение примерно 2 часов, и затем смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (400 мл), и продукт сушили примерно при 50-60 °С под вакуумом потоком азота в течение примерно 12 часов. Сырой продукт затем перекристаллизовывали в толуоле (400 мл) нагревали до примерно 90 °С в течение 30 минут, охлаждали до 20-25 °С и выдерживали при этой температуре примерно 2 часа, и затем отфильтровывали твердое вещество, промывая его толуолом/гептаном, 1:2 об./об. (100 мл) и гептаном (100 мл), и, наконец, сушили в 20-30 °С под вакуумом для получения очищенного продукта (VI-j) в виде белого твердого вещества (94.0 г, чистота 96.0 мас.%, выход 65%).

д) Получение (VI-j) (путь В)



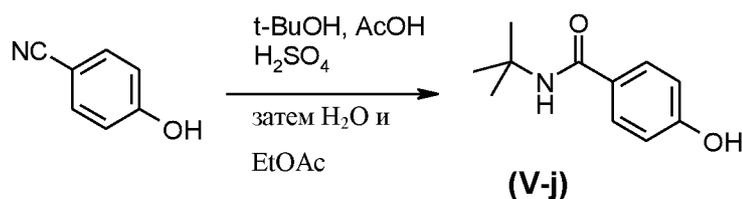
Смесь фталимидацетона (140.0 кг, 689.0 моль, 1.0 экв.) и *i*-PrOAc (957 кг) нагревали до 30-50 °С. Добавляли бром (110.1 кг, 689.0 моль, 1.0 экв.) для поддержания внутренней температуры 30-50 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 6-14 ч при 30-50 °С. Реакционную смесь охлаждали до 15-25 °С и перемешивали при этой температуре в течение 12-18 ч. Реакционную смесь переносили во второй реакционный сосуд и промывали *i*-PrOAc (261 кг). Реакционную смесь нагревали до 60-70 °С и добавляли предварительно

нагретую воду (50-70 °С) (420 кг) в реакционную смесь для поддержания ее внутренней температуры 50-70 °С. Реакционную смесь нагревали до 65-71 °С и перемешивали в течение 10 мин при этой температуре. Водную фазу отделяли от органической фазы при 65-71 °С. К органической фазе добавляли предварительно нагретую воду (50-70 °С) (420 кг) при 50-70 °С. Двухфазную смесь нагревали до 65-71 °С и перемешивали в течение 10 мин при этой температуре. Водную фазу отделяли от органической фазы при 65-71 °С. Органическую фазу нагревали до 70-80 °С и растворитель (980 л) отгоняли под вакуумом при 70-85 °С. Раствор остаточного продукта нагревали до 67-73 °С и добавляли затравочные кристаллы (200 г). Тонкую суспензию продукта перемешивали при 67-73 °С за 30-120 мин до того, как она остынет до -15 - -5 °С в течение 120 мин и перемешивали при этой температуре в течение 60-180 мин, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали метилциклогексаном (МСН) (354 кг) и продукт сушили примерно при 60 °С под вакуумом около 2-3 ч. Получали продукт 2-(4-бром-3-оксобутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (VI-j) в виде белого кристаллического твердого вещества (153.7 кг, органическая чистота ВЭЖХ: площадь 94.5 %, выход: 75.3%).

Необязательная методика перекристаллизации для 2-(4-бром-3-оксобутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона:

Смесь 2-(4-бром-3-оксобутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (20.0 г, 71.7 ммоль, 1.0 экв.) и толуола (80 мл) нагревали до 105 °С и перемешивали в течение 10-20 мин при этой температуре. Когда температура образовавшегося раствора снижалась до 90 °С, добавляли затравочные кристаллы. Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 25-35 мин при 90 °С. Суспензию охлаждали до 15-25 °С в течение 90 минут и перемешивали при 15-25 °С в течение еще 90 минут, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью толуол/МСН (29.6 мл/32 мл) и затем МСН (32 мл) и продукт сушили примерно при 60 °С под вакуумом примерно 5 часов. Продукт получали в виде белого кристаллического твердого вещества. (18.2 г, органическая чистота ВЭЖХ: площадь 98.0 %, выход: 91 %).

е) Получение (V-j)



Смесь 4-гидроксibenзонитрила (200.0 г, 1.68 моль, 1.0 экв.) и ледяной уксусной кислоты (420.4 г, 7.00 моль, 4.2 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли *трет*-бутанол (236.5 г, 3.19 моль, 1.9 экв.) (слегка эндотермический) и смесь перемешивали при 15-25 °С в течение 30 мин.

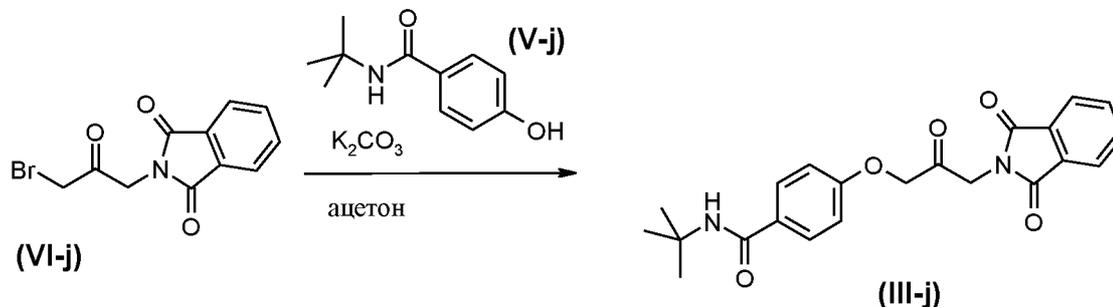
Добавляли концентрированную серную кислоту (247.0 г, 2.52 моль, 1.5 экв.) в течение примерно 130 минут при внутренней температуре 18-30 °С. Реакционную смесь нагревали до 40 °С примерно 30 минут и перемешивали при этой температуре в течение 60 мин. Образец ИРС отбирали при 40 °С для измерения превращения (критерий ≤ 1.0 % площади 4-гидроксibenзонитрила, результат 0.61% площади через 1 час). К реакционной смеси добавляли этилацетат (300 мл) при 40 °С с последующим добавлением воды (440 мл) в течение 20 мин и перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Добавляли затравочные кристаллы. Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 10 мин при 40 °С. Полученную суспензию охлаждали до 20 °С в течение 90 мин. К суспензии добавляли воду (360 мл) при этой температуре в течение 15 мин. Суспензию охлаждали до -5 - 5 °С и перемешивали в течение 120 мин при этой температуре, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (3 x 400 мл) и продукт сушили примерно при 70 °С под вакуумом примерно 26 часов. Получали продукт (V-j) в виде белого кристаллического твердого вещества (278.5 г, органическая чистота ВЭЖХ: площадь 99.9 %, выход: 85.8%).

Необязательная методика перекристаллизации для (V-j):

Смесь (V-j) (20.0 г, 0.10 моль, 1.0 экв.) и ацетонитрила (110 мл) нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 15 мин при этой температуре. Температуру образовавшегося раствора снижали до 70 °С и добавляли затравочные кристаллы. Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 30 мин при 70 °С. Суспензию охлаждали до 20 °С в течение 120 минут. Суспензию охлаждали до 5 °С в течение 30 минут и перемешивали в течение еще 60 минут, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали холодным ацетонитрилом

(3 x 30 мл) и продукт сушили примерно при 60 °С под вакуумом примерно 12 часов. Получали продукт (V-j) в виде белого кристаллического твердого вещества (18.0 г, органическая чистота ВЭЖХ: площадь 99.97 %, выход: 90.1 %).

f) Получение (III-j) (путь А)

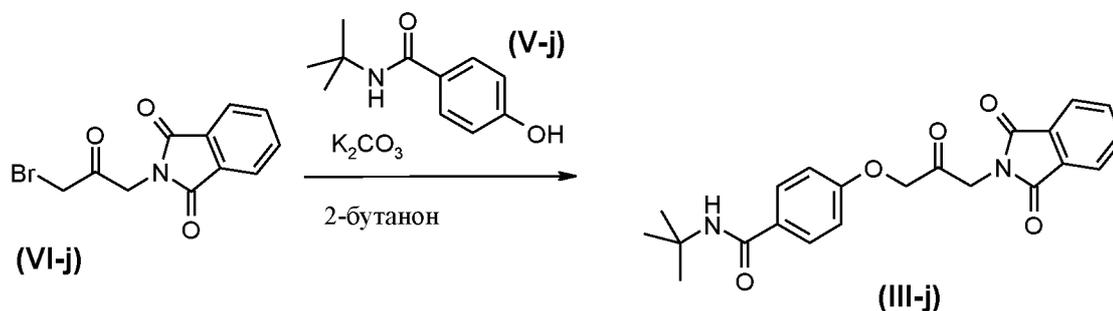


5

Смесь (VI-j) (100.0 г, 354.5 ммоль, 1.0 экв.), (V-j) (75.4 г, 389.9 ммоль, 1.1 экв.), карбоната калия (53.9 г, 389.9 ммоль, 1.1 экв., 325 меш) и ацетона (600 мл) перемешивали примерно 12 часов при температуре примерно 20-25 °С. Воду (600 мл) загружали в реакционную смесь со скоростью, позволяющей поддерживать внутреннюю температуру не более 30 °С. Смесь перемешивали примерно при 20-25 °С в течение примерно 1 часа, и затем смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (200 мл) с последующим добавлением гептана (200 мл) и продукт сушили примерно при 80-90 °С под вакуумом потоком азота в течение примерно 12 часов. Получали продукт (III-j) в виде желтовато-коричневого твердого вещества (109.5 г, чистота 95.8 мас.%, выход 75%).

15

g) Получение (III-j) (путь В)



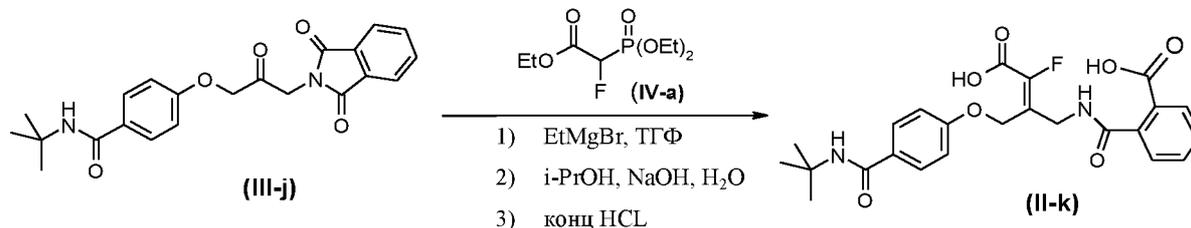
20

Смесь соединения (V-j) (107.9 г, 558.0 ммоль, 1.05 экв.), соединения (VI-j) (150.0 г, 532.0 ммоль, 1.0 экв.) и карбоната калия (77.5 г, 561.0 ммоль, 1.05 экв.) в 2-бутаноне (1200 мл) перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре перед тем, как ее нагревали до 70 °С в течение 180 мин. После

достижения 70 °С отбирали образец ИРС для измерения превращения (критерий ≤ 2.5 % площади (VI-j), результат 0.9% площади). После охлаждения до 30-45 °С к суспензии добавляли воду (620 мл) и перемешивали в течение примерно 5 минут. Водную фазу отделяли от органической фазы. Из органической фазы отгоняли растворитель (520 мл). Добавляли метанол (MeOH) (1000 мл) и снова отгоняли растворитель (885 мл) под вакуумом. Добавляли MeOH (800 мл) второй раз и отгоняли растворитель (780 мл) под вакуумом. Добавляли метил *трет*-бутиловый эфир (MTBE) (615 мл) при температуре не менее 50 °С и смесь охлаждали до -5 °С и перемешивали в течение 90 мин при этой температуре. Затем суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (65 мл) и затем MTBE (2 x 130 мл) и продукт сушили примерно при 65 °С под вакуумом примерно 12 часов. Получали продукт (III-j) в виде белого кристаллического твердого вещества (168.3 г, органическая чистота ВЭЖХ: площадь 99.3 %, выход: 80.2%).

15 **(2) Способ образования (II-j) (Реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса (HWE))**

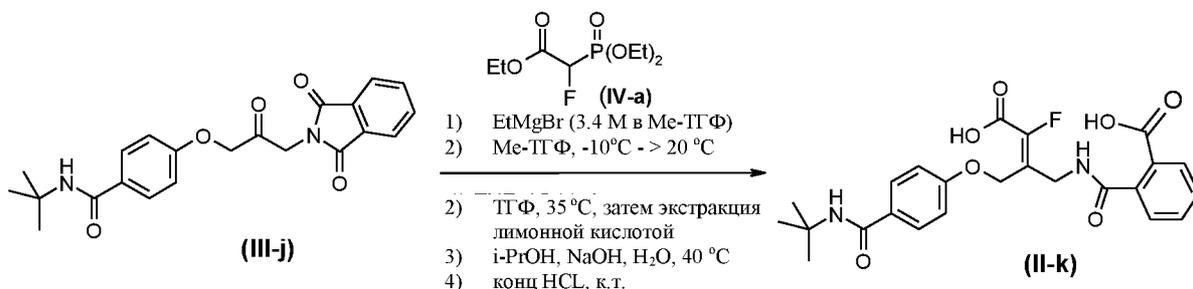
а) Получение (II-k) (путь А)



20 Раствор (IV-a) (104.4 г, 431.0 ммоль, 1.7 экв.) и ТГФ охлаждали до примерно -10 °С и обрабатывали раствором EtMgBr (431.0 мл, 431.0 ммоль, 1.7 экв., 1.0 М раствор в ТГФ) со скоростью, позволяющей поддерживать температуру ниже 10 °С. В отдельный реактор загружали (III-j) (100.0 г, 253.5 ммоль, 1.0 экв.) и ТГФ (1000 мл) и полученную суспензию нагревали до
25 примерно 40 °С. Раствор аниона (IV-a) в ТГФ добавляли в теплую взвесь (III-j) в ТГФ со скоростью, чтобы поддерживать температуру порции продукта между 40-55 °С. После того, как добавление завершали, порцию выдерживали примерно 1 час при температуре примерно 40 °С. Примерно 1200 мл ТГФ затем отгоняли, и добавляли изопропанол (800 мл). Отгонку продолжали для удаления
30 примерно 600 мл растворителя. Добавляли изопропанол (400 мл), с

последующим добавлением раствора гидроксида натрия (60.85 г, 1521.2 ммоль, 6 экв.) в воде (450 мл). Реакционную смесь перемешивали примерно при 25 °С примерно 1 час. Добавляли концентрированную соляную кислоту (147.8 мл, 1799.9 ммоль, 7.1 экв.) со скоростью, позволяющей поддерживать температуру ниже 35 °С. Полученную суспензию перемешивали при температуре примерно 20-25 °С в течение примерно 12 ч, и затем смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью изопропанола и воды, 2:1 по объему (300 мл) и продукт сушили примерно при 50-65 °С под вакуумом потоком азота в течение примерно 12 часов. Получали продукт (II-k) в виде белого твердого вещества (82.8 г, чистота 94.0 мас.%, выход 65%, соотношение E/Z = 97:3).

b) Получение (II-k) (путь В)



2-Метил-ТГФ (40 мл) охлаждали до -10 °С под азотом и добавляли EtMgBr (40% в 2-метил-ТГФ, 25.3 г, 76.1 ммоль, 1.5 экв.) для поддержания внутренней температуры ниже 10 °С. Реакционную смесь охлаждали до -10 °С и добавляли (IV-a) для поддержания внутренней температуры ниже 10 °С. Смесь нагревали до примерно 20 °С и перемешивали при этой температуре в течение не менее 30 мин. Во второй реактор добавляли (III-j) 2-метил-ТГФ (40 мл) и ТГФ (10 мл) и суспензию нагревали до примерно 35 °С. При этой температуре добавляли содержание первого реактора (депротонированного (IV-a)) при 35 ± 5°С (ниже 40 °С / предпочтительно 35°С) и первый реактор промывали 2-метил-ТГФ (10 мл) во второй реактор.

Раствор перемешивали не менее 30 мин при примерно 35 °С. Отбирали образец ИРС для измерения превращения (критерий ≤ 1.0 % площади (III-b), результат 0.42% площади). Добавляли лимонную кислоту (10% водный раствор, 60 мл) примерно при 35 °С. После 15 мин перемешивания примерно при 35 °С, водную фазу отделяли от органической фазы. Добавляли вторую порцию лимонной кислоты (10% водный раствор, 60 мл) примерно при 35 °С и через 15

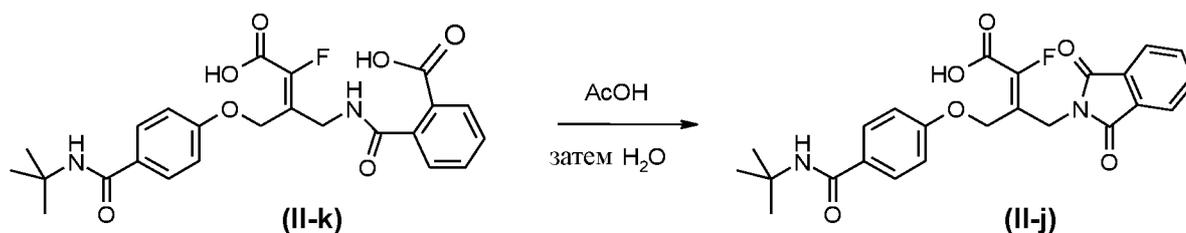
мин. перемешивания водную фазу снова отделяли от органической фазы. Растворитель (75 мл) отгоняли под вакуумом из органической фазы. Добавляли изопропанол (80 мл) и растворитель (75 мл) снова отгоняли под вакуумом. Добавляли изопропанол (80 мл), воду (40 мл) примерно при 35 °С с последующим добавлением гидроксида натрия при 40 ± 5 °С (ниже 45 °С / предпочтительно 40 °С) (45% водный раствор, 18.0 г, 203 ммоль, 4.0 экв.).

Добавляли воду (10 мл) примерно при 45 °С. Образец ИРС отбирали для измерения превращения (критерий ≤ 1.0% площади сложного этилового эфира (II-k), результат < 0.1 % площади). Реакционную смесь охлаждали до примерно 20 °С и добавляли соляную кислоту (36%, 15.4 г, 152.1 ммоль, 3.0 экв.). Добавляли затравочные кристаллы при 20 °С и полученную суспензию перемешивали в течение 60 мин при этой температуре.

Добавляли соляную кислоту (36%, 7.7 г, 76.1 ммоль, 1.5 экв.) и воду (16 мл) и перемешивали в течение еще 60 минут при 20 °С, затем суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (40 мл) и два раза изопропанолом (40 мл каждое промывание) и продукт сушили примерно при

60 °С под вакуумом примерно 12 часов. Продукт получали в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (16.2 г, органическая чистота: 96.1% площади, E/Z соотношение: 96.4 / 3.6% площади, выход: 67.7%).

с) Получение (II-j) (путь А)

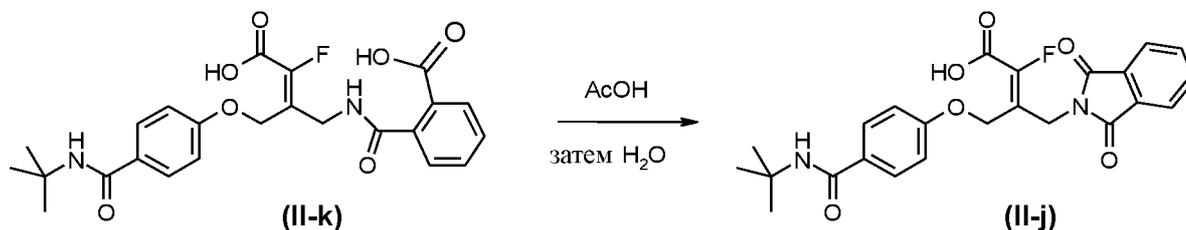


Смесь (II-k) (100.0 г, 211.7 ммоль, 1.0 экв.) и уксусной кислоты (400 мл) нагревали примерно при 110 °С примерно 7 часов. Примерно 200 мл уксусной кислоты затем отгоняли под небольшим вакуумом, и затем смесь охлаждали до примерно 25 °С. Воду (400 мл) загружали в реакционную смесь примерно 1 час со скоростью, позволяющей поддерживать внутреннюю температуру не более

25 °С. Смесь перемешивали примерно при 20-25 °С в течение примерно 3 часов, и затем смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (400 мл) с последующим добавлением гептана (200 мл) и продукт сушили примерно при 50-60 °С под вакуумом потоком азота в течение примерно 12 часов. Получали

продукт (II-j) в виде желтовато-коричневого твердого вещества (89.3 г, чистота 97.0 мас.%, выход 90%).

d) Получение (II-j) (путь В)



5 Смесь (II-k) (80.0 г, 169.0 ммоль, 1.0 экв.) и уксусной кислоты (320 мл) быстро нагревали до 115 °С и перемешивали при этой температуре в течение, по меньшей мере, 3.5 ч. Добавляли воду (320 мл) в течение 30 минут при температуре 90-115 °С. Суспензию охлаждали до комнатной температуры в течение 120 мин.

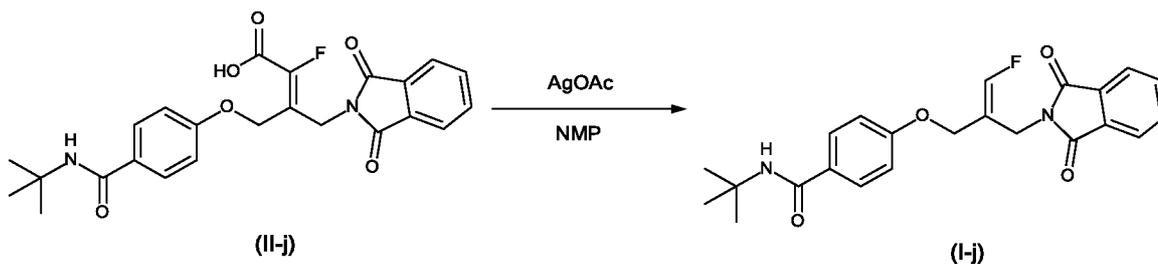
10 Суспензию продукта дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, и затем фильтровали.

Осадок на фильтре промывали водой (160 мл) и МТВЕ (160 мл) и продукт сушили примерно при 60 °С под вакуумом примерно 5 часов. Продукт получали в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (63.4 г, органическая чистота ВЭЖХ: 99.7% площади, выход: 82.4%).

15

(3) Способ образования (I-j)

а) Получение (I-j) (протодекарбоксилирование (II-j)) (путь А)

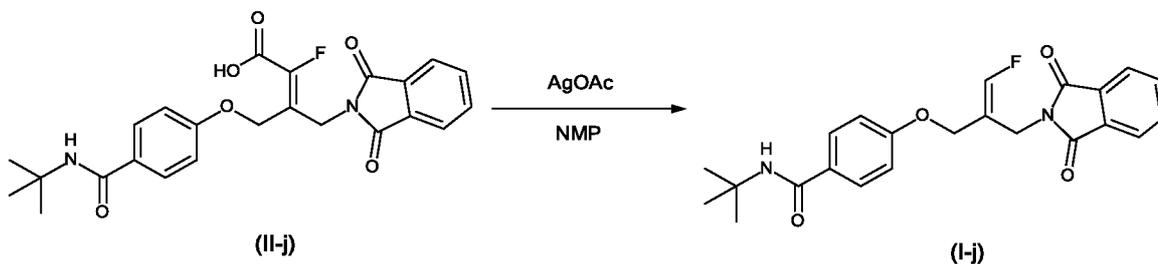


20 Смесь (II-j) (100.0 г, 220.0 ммоль, 1.0 экв.) и NMP (185 мл) нагревали до примерно 130 °С. Добавляли взвесь ацетата серебра(I) (1.84 г, 11.0 ммоль, 0.05 экв.) в NMP (15 мл) и реакционную смесь выдерживали примерно при 130 °С примерно 3 часа. Затем смесь охлаждали до примерно 20-25 °С. Добавляли этилацетат (250 мл) и диатомовую землю (Celite®) (10.0 г), и смесь перемешивали при 20-25 °С примерно 1 час. Затем смесь фильтровали через набивку из целита, и набивку промывали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные фильтраты отгоняли для удаления EtOAc (примерно 450 мл) примерно при 40-

25

45°C под вакуумом. Смесь охлаждали до примерно 20-25 °С. Добавляли раствор пентагидрата тиосульфата натрия (70.6 г) в воде (380 мл) в течение 1 часа, и смесь перемешивали при 20-25 °С в течение примерно 12 часов, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (3 x 300 мл) с последующим добавлением гептана (300 мл) и продукт сушили примерно при 50-60 °С под вакуумом потоком азота в течение примерно 12 часов. Получали продукт (I-j) в виде желтовато-коричневого твердого вещества (89.3 г, чистота 97.1 мас.%, выход 96%).

b) Получение (I-j) (протодекарбоксилирование (II-j)) (путь В)



Смесь (II-j) (35.0 г, 77.0 ммоль, 1.0 экв.) и ацетата серебра (I) (0.95 г, 6 ммоль, 0.075 экв.) суспендировали в NMP (52.5 мл), затем нагревали до примерно 130-140 °С. Реакционную смесь выдерживали примерно при 130-140 °С примерно 3 часа. Отбирали образец ИРС для измерения превращения (критерий $\leq 1.0\%$ площади (II-j)).

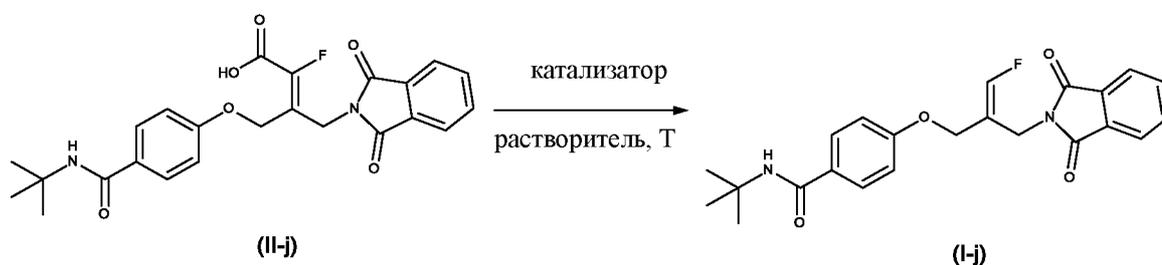
Смесь затем охлаждали до примерно 20-25 °С. Добавляли этилацетат (70 мл), диатомовую землю (Celite[®]) (0.85 г) и активированный уголь (0.85 г), и смесь перемешивали при 20-25 °С около 5 - 30 мин. Затем смесь фильтровали через фильтровальную пластину для глубокой фильтрации (KD 7), затем фильтр промывали EtOAc (35 мл). Объединенные фильтраты отгоняли для удаления EtOAc (примерно 105 мл) примерно при 80 °С под вакуумом. Смесь нагревали до примерно 60 °С, затем добавляли MeOH (52.5 мл) и воду (52.5 мл). Раствор охлаждали до 55-50 °С, затем затравляли (I-j) и охлаждали до 45-40 °С примерно 45 минут. Добавляли воду (52.5 мл) в течение примерно 30 минут и суспензию охлаждали до 5-10 °С и перемешивали в течение примерно 30 мин, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью воды (35 мл) и MeOH (35 мл) с последующим добавлением воды (35 мл) и продукт сушили примерно при 75 °С под вакуумом примерно 12 часов. Получали продукт (I-j) в виде

желтовато-коричневого твердого вещества (30.4 г, органическая чистота ВЭЖХ: 99.9%, выход 96.0%).

(4) Скрининг условий протодекарбоксилирования

Для протодекарбоксилирования (II-j), различные катализаторы меди и серебра тестировали в разных растворителях и при разных температурах.

В реакционный сосуд загружали соединение (II-j) (70 мг, 0.15 ммоль), частицы меди или серебра (50 моль%, если не указано иное) и реакционный растворитель (1 мл). Сосуд трижды инертизовали путем вакуумирования и устранения вакуума аргоном. Реакционный сосуд затем помещали в масляную баню, предварительно нагретую до температуры реакции. Реакционную смесь перемешивали в течение 1-22 ч при положительном давлении аргона.



а) скрининг катализаторов и растворителей

Катализатор	Растворитель	Т [°C]*	Превращение [%], (время)
Cu ₂ O	Пиридин	120	100 (5 ч)
Cu ₂ O	NMP	120	96 (22 ч)
CuOAc	Пиридин	120	65 (22 ч)
CuTc	Пиридин	120	91 (5 ч)
Ag ₂ CO ₃	Пиридин	120	100 (18 ч)
Ag ₂ CO ₃	NMP	120	100 (1.5 ч)
Ag ₂ CO ₃	ДМА	120	100 (1.5 ч)
Ag ₂ CO ₃	CH ₃ CN**	90	97 (24 ч)

15 * температура масляной бани

** запечатанный сосуд

б) скрининг катализаторов серебра

Катализатор	Растворитель	Т [°C]	Превращение [%] (время)
Ag ₂ O	NMP	120	100 (1 ч)
AgOAc	NMP	120	100 (1 ч)
AgNO ₃	NMP	120	100 (2.5 ч)

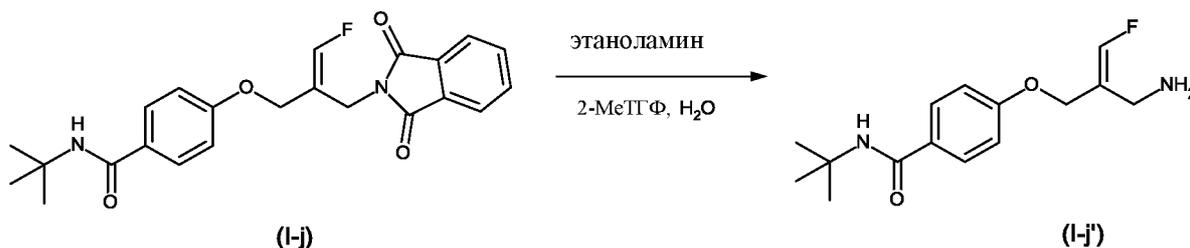
с) скрининг загрузки катализатора

Катализатор	Загрузка [моль %]	Растворитель	T [°C]	Превращение [%], (время)
Ag ₂ CO ₃	50	NMP	120	100 (1.5 ч)
Ag ₂ CO ₃	10	NMP	120	100 (3 ч)
Ag ₂ CO ₃	5	NMP	120	100 (4.0 ч)
AgOAc	50	NMP	120	100 (1 ч)
AgOAc	10	NMP	120	100 (2.5 ч)
AgOAc	5	NMP	120	53 (7 ч)
AgOAc	5	NMP*	130	100 (2.5 ч)
AgOAc	2.5	NMP	120	26 (7 ч)

* использовались только два объемных эквивалента NMP (вместо 4
5 объемных эквивалентов, как для других тестов)

(5) Способ образования (I-j')

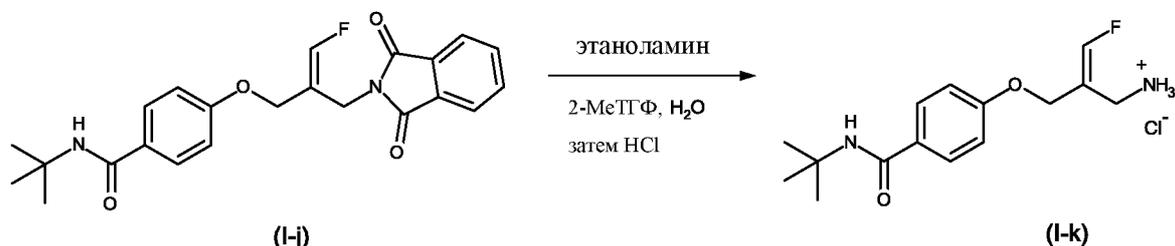
а) Получение (I-j') (снятие защиты с (I-j)) (путь А)



Смесь (I-j) (100.0 г, 243.6 ммоль, 1.0 экв.), этаноламина (200 мл), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТГФ) (200 мл) и воды (100 мл) нагревали до
10 примерно 70 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение примерно 4 ч примерно при 70 °С. Добавляли 10% водн. раствор NaCl (660 мл) и 2-МеТГФ (300 мл) и реакционную смесь охлаждали до примерно 25-30 °С. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 10% водн. раствором NaCl (440 мл). Примерно
15 300 мл 2-МеТГФ затем отгоняли под вакуумом примерно при 50 °С, и добавляли толуол (500 мл). Отгонку продолжали до удаления примерно 400 мл растворителя. Затем добавляли толуол (500 мл) и смесь нагревали до примерно 75-80 °С. Полученный раствор фильтровали и фильтр промывали 50 мл горячего (примерно 80 °С) толуола. Объединенные фильтраты охлаждали до примерно 40-
20 50 °С и медленно добавляли гептан (500 мл). Смесь охлаждали до примерно 20-

(6) Способ образования (I-k)

а) Получение Формы I (I-k) (снятие защиты с (I-j) и образование соли)
(путь А)



5 Смесь (I-j) (100.0 г, 243.6 ммоль, 1.0 экв.), этаноламина (200 мл), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТГФ) (200 мл) и воды (100 мл) нагревали до примерно 70 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение примерно 4 ч примерно при 70 °С. Добавляли 10% водн. раствор NaCl (660 мл) и 2-МеТГФ (300 мл) и реакционную смесь охлаждали до примерно 25-30 °С. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 10% водн. раствором NaCl (440 мл). Примерно 10 300 мл 2-МеТГФ затем отгоняли под вакуумом примерно при 50 °С, и добавляли толуол (500 мл). Отгонку продолжали до удаления примерно 400 мл растворителя. Затем добавляли толуол (500 мл) и смесь нагревали до примерно 75-80 °С. Полученный раствор фильтровали и фильтр промывали 50 мл горячего (примерно 80 °С) толуола. Объединенные фильтраты затем разбавляли изопропиловым спиртом (250 мл) и гептаном (300 мл), и раствор охлаждали до примерно 20-25 °С. Добавляли раствор хлористого водорода в изопропиловом спирте (5.64 М, 51.8 мл, 292.4 ммоль, 1.2 экв.) со скоростью, позволяющей поддерживать внутреннюю температуру не более 30 °С. Смесь перемешивали 15 примерно при 20-25 °С в течение примерно 12 часов, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью гептана и изопропилового спирта, 3:1 по объему (400 мл), с последующим добавлением гептана (200 мл). Продукт сушили примерно при 50-65 °С под вакуумом потоком азота в течение примерно 20 12 часов. Получали продукт (I-k) в виде не совсем белого твердого вещества 25 (69.2 г, чистота 98.2 мас.%, выход 88%).

b) Получение Формы I (I-k) (снятие защиты с (I-j) и образование соли)
(путь В-1)

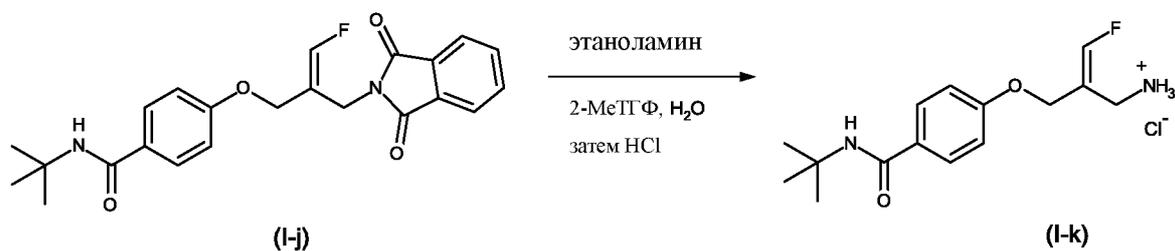


Смесь (I-j) (10.0 г, 24.0 ммоль, 1.0 экв.), этаноламина (20.2 г, 331.0 ммоль,
5 13.6 экв.), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТГФ) (20 мл) и воды (10 мл)
нагревали до 68-70 °С. После перемешивания раствора при этой температуре в
течение 3.5 ч [PС, продукт превращения > 95%], добавляли воду (40 мл).
Реакционную смесь охлаждали до 25-30 °С и добавляли метил *трет*-бутиловый
10 эфир (МТВЕ) (20 мл) и этилацетат (EtOAc) (40 мл). Полученные две фазы
разделяли и к органической фазе добавляли воду (60 мл). Две фазы снова
разделяли и органическую фазу нагревали до 65 °С и растворитель (60 мл)
отгоняли под вакуумом при этой температуре. Добавляли EtOAc (50 мл).
Органическую фазу нагревали до 65 °С и растворитель (50 мл) отгоняли под
15 вакуумом при этой температуре. Добавляли EtOAc (25 мл) и изопропиловый
спирт (20 мл) и раствор нагревали до 68 °С.

Добавляли раствор HCl в изопропиловом спирте (5 моль/л, 5.31 г, 29.0
ммоль, 1.2 экв.) в течение 30 минут при этой температуре. Добавляли
затравочные кристаллы и полученную суспензию перемешивали в течение 25-35
мин при 68 °С. Добавляли МТВЕ (50 мл) и суспензию охлаждали до комнатной
20 температуры в течение 25-35 минут.

Суспензию продукта дополнительно перемешивали в течение 2 ч при
комнатной температуре, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали
МТВЕ (40 мл) и продукт сушили примерно при 60 °С под вакуумом примерно 5
часов. Получали продукт (I-k) в виде не совсем белого кристаллического
25 твердого вещества (6.77 г, органическая чистота ВЭЖХ: 99.7% площади, выход:
87.7%).

с) Получение Формы I (I-k) (снятие защиты с (I-j), образование соли и перекристаллизация) (путь В-2)



Смесь (I-j) (200.0 г, 487.3 ммоль, 1.0 экв.), этаноламина (404.8 г, 662.7
5 ммоль, 13.6 экв.), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТГФ) (400 мл) и воды (200 мл)
нагревали до 68-70 °С. После перемешивания раствора при этой температуре в
течение 3.5 ч [РС, продукт превращения > 95%], добавляли воду (800 мл).
Реакционную смесь охлаждали до 40 °С и добавляли этилацетат (EtOAc) (1200
мл). Полученные две фазы разделяли и к органической фазе добавляли воду
10 (1200 мл). Две фазы снова разделяли и органическую фазу нагревали до 65 °С и
растворитель (1070 мл) отгоняли под вакуумом при этой температуре.
Добавляли EtOAc (1000 мл). Органическую фазу нагревали до 65 °С и
растворитель (980 мл) отгоняли под вакуумом при этой температуре. Добавляли
EtOAc (500 мл) и изопропиловый спирт (500 мл) и раствор нагревали до 68 °С.

15 Добавляли раствор HCl в изопропиловом спирте (5 моль/л, 106.3 г, 585
ммоль, 1.2 экв.) в течение 30 минут при этой температуре. Добавляли
затравочные кристаллы и полученную суспензию перемешивали в течение 25-
35 мин при 68 °С. Добавляли МТВЕ (1000 мл) и суспензию охлаждали до
комнатной температуры в течение 25-35 минут.

20 Суспензию продукта дополнительно перемешивали в течение 16 ч при
комнатной температуре, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали
МТВЕ (800 мл) и продукт сушили примерно при 60 °С под вакуумом примерно 5
часов. Получали продукт (I-k) в виде не совсем белого кристаллического
твердого вещества (134.9 г, органическая чистота ВЭЖХ: 99.6% площади,
25 выход: 87.4%).

Перекристаллизация Формы I (I-k)

*Изопропиловый спирт/этилацетат (EtOAc)/метил трет-бутиловый эфир
(МТВЕ) система растворителей:*

(I-k) (20 г, 63.1 ммоль) суспендировали в изопропиловом спирте (90 мл) и нагревали до 82 °С. Добавляли этилацетат (EtOAc) (80 мл) к раствору с обратным холодильником. После добавления затравочных кристаллов при температуре 75-80 °С смесь перемешивали в течение 5 минут. Полученную суспензию охлаждали до 56 °С в течение 1 часа. Добавляли метил трет-бутиловый эфир (МТБЕ) (70 мл) в течение 5 минут при температуре >50 °С. Суспензию продукта охлаждали до 0-5 °С, перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Осадок на фильтре промывали МТБЕ (40 мл) и продукт сушили при 75 °С примерно 12 часов под вакуумом. Получали продукт (I-k) в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (18.8 г, органическая чистота ВЭЖХ: 99.7% площади, выход: 93.9%).

или альтернативно

Этанол (EtOH)/вода/этилацетат (EtOAc) система растворителей:

(I-k) (11 г, 34.7 ммоль) суспендировали в этаноле (5.3 мл), H₂O (2.1 мл) и этилацетате (28.4 мл). Смесь нагревали до 70 °С для растворения (I-k). Полученный раствор охлаждали до ~55 °С, затравляли и выдерживали 1 час. Добавляли этилацетат (70.4 мл) в течение 1 часа при температуре ~55 °С, выдерживали 1 час и охлаждали до 15 °С в течение 1 ч. Суспензию продукта перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (24.7 мл) и продукт сушили при 65 °С примерно 12 часов в вакууме. Получали продукт (I-k) в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (10.1 г, органическая чистота ВЭЖХ: 99.9% площади, выход: 91.8%).

или альтернативно

Изопропиловый спирт/вода/этилацетат (EtOAc) система растворителей:

(I-k) (10 г, 31.5 ммоль) суспендировали в изопропиловом спирте (17.8 мл) и воде (2 мл). Смесь нагревали до 72 °С для растворения (I-k). Полученный раствор охлаждали до 50 °С, затравляли и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли этилацетат (118 мл) в течение 1 часа при температуре 50 °С и перемешивали в течение 1 ч. Суспензию охлаждали до 10 °С в течение 2 ч, перемешивали в течение 2 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (22.5 мл) и получали (I-k) в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (8.8 г, органическая чистота ВЭЖХ: 99.5% площади, выход: 88%)

d) Получение Формы II (I-k)

(I-k), например, как было получено с помощью способов, описанных здесь, растворяли в метаноле в концентрации около 50 мг/мл. Раствор нагревали до 60°C и быстро переносили в вакуумную печь при 60°C и сушили в течение 15 минут сухим воздухом или сухим азотом, используемым в качестве отходящего газа, с получением Формы II.

(7) Эксперименты XRPD

a) Сбор данных XRPD

Профили порошковой рентгеновской дифракции получали с использованием дифрактометра Bruker D8 Advance в режиме отражения, снабженного позиционно-чувствительным детектором, с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$ ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$). Для этой цели образец (I-k) должен характеризоваться чистотой выше 99 % как измерено с помощью ВЭЖХ, предпочтительно чистотой выше 99.5 %, еще более предпочтительно выше 99.7 %, наиболее предпочтительно выше 99.8 %.

Чтобы учесть погрешности эксперимента, значения 2θ , описанные здесь, следует рассматривать с точностью ± 0.2 градуса 2θ , в частности ± 0.1 градуса 2θ , еще более конкретно ± 0.05 градуса 2θ . То есть при оценке того, представляет ли собой данный образец кристаллов (I-k) кристаллическую форму, в соответствии с настоящим изобретением, значение 2θ , которое экспериментально наблюдается для образца, следует считать идентичным характеристическому значению, описанному здесь, если оно находится в пределах ± 0.2 градуса 2θ , в частности ± 0.1 градуса 2θ , еще более конкретно ± 0.05 градуса 2θ характеристического значения.

b) Данные XRPD Формы I (I-k) (получены путями А, В-1 и В-2)

Характеристические пики XRPD Формы I (I-k) приведены в следующей таблице.

Соответствующая картина XRPD представлена на фиг. 1.

Пик	2θ [°]
1	3.82
2	7.63
3	11.46
4	13.55
5	15.29
6	16.03
7	16.38
8	17.15
9	17.80
10	18.73
11	19.02
12	19.35
13	19.69
14	20.80
15	21.65
16	22.20
17	22.64
18	23.03
19	23.63
20	24.58
21	25.11
22	25.83
23	26.21
24	26.93
25	27.30
26	27.79
27	28.93
28	29.24
29	31.03
30	31.52
31	32.28
32	32.94
33	33.60
34	34.27

с) XRPD Данные Формы II (I-k)

Характеристические пики XRPD Формы II (I-k) приведены в следующей таблице.

Соответствующая картина XRPD представлена на фиг 2.

Пик	2 θ [°]
1	4.42
2	8.72
3	11.00
4	13.11
5	13.35
6	15.64
7	16.58
8	17.82
9	17.94
10	18.31
11	18.81
12	19.26
13	20.75
14	21.53
15	21.88
16	22.92
17	24.13
18	26.30
19	27.05
20	27.90
21	28.27
22	28.99
23	29.98
24	30.78
25	31.85
26	33.43

5

(8) Эксперименты DSC

Температуру плавления Формы I (I-k) определяли как $181\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ с помощью DSC в виде температуры начала плавления. Данные получали DSC с использованием TA Instruments Q2000 DSC при температуре от $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $225\text{ }^{\circ}\text{C}$ при скорости нагрева $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

10

Соответствующая кривая DSC изображена на фиг.3.

(9) Эксперименты ssNMR

а) Сбор данных ^{13}C ssNMR

Данные ssNMR получали на NMR-спектрометре Bruker Avance III (Bruker
5 Biospin, Inc., Billerica, MA) при 9.4 Т ($^1\text{H} = 400.46$ МГц, $^{13}\text{C} = 100.70$ МГц).
Образцы упаковывали в 4 мм O.D. циркониевые роторы с наконечниками
привода Kel-F®. Использовали датчик Bruker модели 4BL CP BB DVT для сбора
данных и вращения образца относительно магического угла (54.74°). Для
10 получения спектра образца применяли скорость вращения 12 кГц. Стандартную
последовательность импульсов кросс-поляризации применяли с линейным
согласованным импульсом Хартмана-Хана на протонном канале при
температуре и давлении окружающей среды. В последовательности импульсов
применяли импульс контакта 2 мс и время ожидания восстановления 5 с.
Двухимпульсное фазомодулированное (м.д.) разъединение также применяли к
15 последовательности импульсов. До преобразования Фурье свободного спада
индукции экспоненциальное уширение линий не применяли. На химические
сдвиги ссылались, используя вторичный стандарт адамантана, с резонансом
сильного поля, установленным на 29.5 м.д. Магический угол устанавливали с
использованием сигнала ^{79}Br порошка KBr при частоте вращения 5 кГц.

20 Для того, чтобы учесть погрешности эксперимента, химические сдвиги,
описанные здесь, следует рассматривать с точностью до ± 0.2 м.д., в частности
 ± 0.1 м.д. То есть при оценке того, представляет ли собой данный образец
(I-k) форму в соответствии с изобретением, химический сдвиг, который
экспериментально наблюдается для образца, следует считать идентичным
25 характеристическому значению, описанному в настоящем документе, если он
находится в пределах ± 0.2 м.д., в частности ± 0.1 м.д. характеристического
значения.

б) Данные ^{13}C ssNMR Формы I (I-k)

30 Пики ^{13}C NMR Формы I (I-k) приведены в следующей таблице (диапазон
погрешности см. пункт а)).

Соответствующий спектр ^{13}C CPMAS ssNMR изображен на фиг. 4.

Пик	¹³ C Химический сдвиг (м.д.)
1	167.9
2	162.5
3	161.1
4	156.6
5	154.0
6	151.4
7	149.0
8	148.4
9	131.3
10	130.1
11	129.2
12	128.3
13	119.3
14	113.1
15	112.0
16	110.9
17	67.4
18	65.2
19	51.9
20	35.2
21	29.9
22	29.0

с) Сбор данных ¹⁹F ssNMR

Данные ssNMR получали на Bruker Avance III NMR-спектрометре (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA) при 9.4 Т. Данные ¹⁹F ssNMR получали с использованием 3.2мм HFX DVT датчика тройного резонанса. Образцы упаковывали в 3.2 мм O.D. циркониевые роторы с наконечником привода Vespel®. Образец вращали вокруг магического угла (54.74°). Для получения спектра образца применяли скорость вращения 22 кГц. Использовали одиночный импульс с разъединением последовательности импульсов. Время ожидания восстановления устанавливали на 15 с и получали 256 импульсов. На химические сдвиги ссылались, используя вторичный стандарт поливинилдифторида, с основным резонансом CF₂, установленным на -92.1 м.д. Множественная спиновая заселённость присутствует из-за асимметричной природы формы линии. Главный резонанс находится на уровне -115.1 м.д.

Для того, чтобы учесть погрешности эксперимента, химические сдвиги, описанные здесь, следует рассматривать с точностью до ±0.2 м.д., в частности

±0.1 м.д. Другими словами, при оценке того, представляет ли собой данный образец (I-k) форму в соответствии с изобретением, химический сдвиг, который экспериментально наблюдается для образца, следует считать идентичным характеристическому значению, описанному в настоящем документе, если он находится в пределах ± 0.2 м.д., в частности ± 0.1 м.д. характеристического значения.

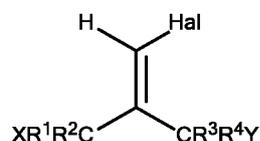
d) Данные ^{19}F ssNMR Формы I (I-k)

Химический сдвиг ^{19}F Формы I (I-k) определяется как -115.1 м.д. (диапазон погрешности см. пункт с)).

Соответствующий спектр ^{19}F ssNMR изображен на фиг. 5.

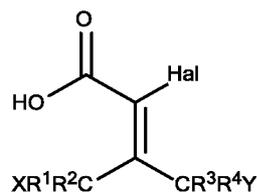
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза галогенолефинов формулы (I)



(I)

- 5 где
Hal выбран из группы Hal-G1, состоящей из
F, Cl, Br и I, и
R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из группы Rⁱ-G1, состоящей из
H, галогена, CN, замещенного или незамещенного C₁₋₁₀-алкила,
10 замещенного или незамещенного C₃₋₁₀-циклоалкила, замещенного или
незамещенного C₂₋₁₀-алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₁₀-алкинила,
замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арил-
C₁₋₆-алкилена-, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или
незамещенного гетероарил-C₁₋₆-алкилена-, и
15 X и Y независимо выбраны из групп X-G1 и Y-G1, соответственно, каждая
из которых состоит из
Rⁱ, OR^X, SR^X, S(O)R^X, SO₂R^X, NR^{Y1}R^{Y2}, N(O)R^{Y1}R^{Y2}, PR^{Y1}R^{Y2} и P(O)R^{Y1}R^{Y2},
где R^X выбран из группы R^X-G1, состоящей из Rⁱ, и
где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G1a, состоящей из
20 Rⁱ, C(O)Rⁱ и C(O)ORⁱ или
R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y-G1b, в которой
R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N или P, к которому они
присоединены, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного
или незамещенного гетероциклила, и
25 Rⁱ выбран из группы Rⁱ-G1, как определено выше;
или их солей,
включающий стадию (S1)
(S1): протодекарбоксилирование производного α-галогенакриловой
кислоты формулы (II)



где Hal, R¹, R², R³, R⁴, X и Y определены, как указано выше, и
где (S1) проводится в присутствии каталитического количества меди и/или
серебра.

5

2. Способ по пункту 1, где
медь и/или серебро используются в форме оксидов и/или солей, выбранных
из группы, состоящей из оксида меди(I), солей меди(I), оксида серебра(I) и
солей серебра(I).

10

3. Способ по любому из пунктов 1 или 2, где
Hal выбран из группы Hal-G3, состоящей из
F.

15

4. Способ по любому из пунктов 1 или 3, где
R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из группы Rⁱ-G2, состоящей из
H, галогена, CN и необязательно частично или полностью
галогенированного метила, этила, *n*-пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *втор*-
бутила, *изо*-бутила, *трет*-бутила и циклопропила.

20

5. Способ по любому из пунктов 1 - 4, где
Rⁱ выбран из группы Rⁱ-G3, состоящей из
H, галогена, CN и необязательно частично или полностью
галогенированного метила.

25

6. Способ по любому из пунктов 1 - 5, где
X выбран из группы X-G2, состоящей из
OR^x, SR^x, S(O)R^x и SO₂R^x,

где R^X выбран из группы R^X-G2 , состоящей из

H, замещенного или незамещенного C_{1-10} -алкила, замещенного или незамещенного C_{3-10} -циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{2-10} -алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-10} -алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арил- C_{1-6} -алкилена-, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарил- C_{1-6} -алкилена-.

7. Способ по любому из пунктов 1 - 6, где

Y выбран из группы Y-G2, состоящей из $NR^{Y1}R^{Y2}$, $PR^{Y1}R^{Y2}$ и $P(O)R^{Y1}R^{Y2}$, где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G2a , состоящей из

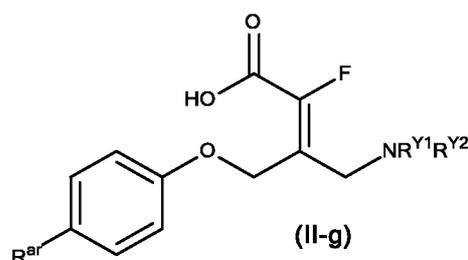
H, замещенного или незамещенного C_{1-10} -алкила, замещенного или незамещенного C_{3-10} -циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{2-10} -алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арил- C_{1-6} -алкилена-, замещенного или незамещенного C_{1-10} -алкил- $C(O)-$, замещенного или незамещенного арил- $C(O)-$, замещенного или незамещенного арил- C_{1-6} -алкилен- $C(O)-$, замещенного или незамещенного C_{1-10} -алкил- $OC(O)-$, замещенного или незамещенного арил- $OC(O)-$ и замещенного или незамещенного арил- C_{1-6} -алкилен- $OC(O)-$ или

R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y-G2b , в которой

R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N или P, к которому они присоединены, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного гетероцикла.

8. Способ по любому из пунктов 1 - 7, где

соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-g)



где R^{ar} выбран из группы $R^{ar}-G1$, состоящей из

$C(O)NR^{N1}R^{N2}$ или $SO_2NR^{N1}R^{N2}$,

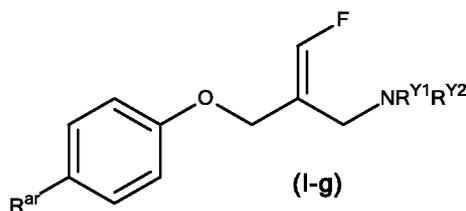
где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из группы R^N-G2 , состоящей из H, замещенного или незамещенного C_{1-6} -алкила и замещенного или незамещенного C_{3-7} -циклоалкила, и

5 где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G4a , состоящей из H, замещенного или незамещенного Ac, замещенного или незамещенного Boc, замещенного или незамещенного Cbz, замещенного или незамещенного Fmoc, замещенного или незамещенного Alloc, замещенного или незамещенного *трет*-бутила, замещенного или незамещенного бензила и замещенного или незамещенного фталоила или

10 R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y-G4b , в которой

R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N, к которому они присоединены, замещенного или незамещенного фталимида или замещенного или незамещенного пиррола; и

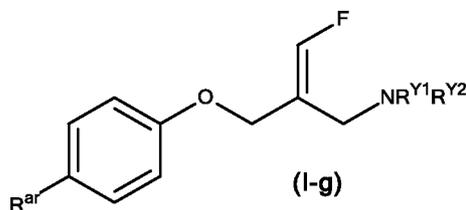
15 соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-g)



где R^{ar} , R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше.

9. Способ по пункту 8, где

20 стадия (S1) включает удаление защитных групп с соединения формулы (I-g)



где R^{ar} выбран из группы $R^{ar}-G1$, состоящей из

$C(O)NR^{N1}R^{N2}$ или $SO_2NR^{N1}R^{N2}$,

где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из группы R^N-G2 , состоящей из

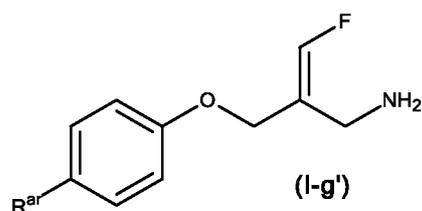
H, замещенного или незамещенного C₁₋₆-алкила и замещенного или незамещенного C₃₋₇-циклоалкила, и

где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G4a, состоящей из H, замещенного или незамещенного Ac, замещенного или незамещенного Boc, замещенного или незамещенного Cbz, замещенного или незамещенного Fmoc, замещенного или незамещенного Alloc, замещенного или незамещенного *трет*-бутила, замещенного или незамещенного бензила и замещенного или незамещенного фталоила или

R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y-G4b, в которой

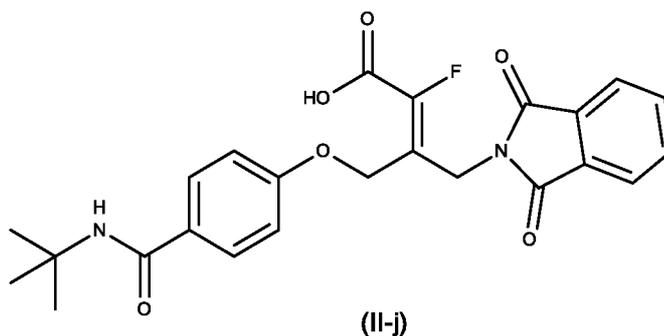
R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N, к которому они присоединены, замещенного или незамещенного фталимида или замещенного или незамещенного пиррола;

с получением соединения (I-g')



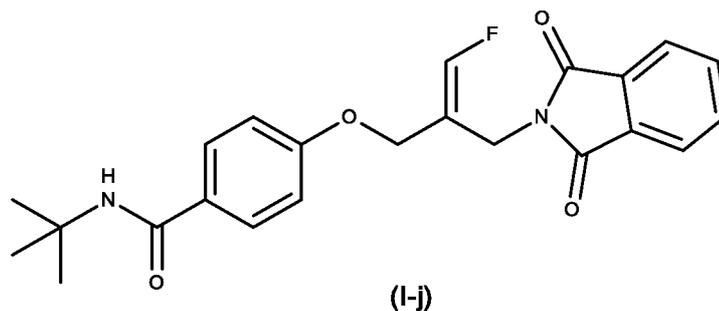
где R^{ar} определен, как указано выше.

10. Способ по любому из пунктов 1 - 8, где соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-j)

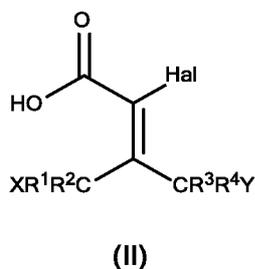


и

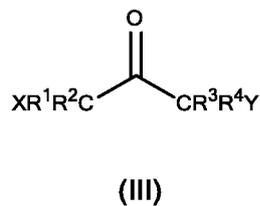
соединение формулы (I) представляет собой соединение (I-j)



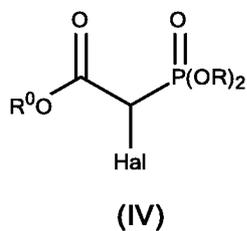
11. Способ по любому из пунктов 1 - 10,
включающий стадию (S2) образования производного α -галогенакриловой
5 кислоты формулы (II):



(S2): введение в реакцию кетона формулы (III)



с фосфонатом формулы (IV)



10

где
Hal выбран из группы Hal-G1, состоящей из
F, Cl, Br и I, и

R^0 выбран из группы R^0-G1 , состоящей из

H и C_{1-6} -алкила, и

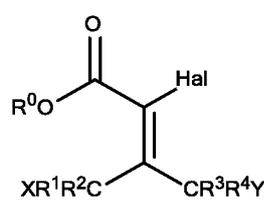
R выбран из группы R-G1, состоящей из

необязательно частично или полностью галогенированного метила, этила,

5 *n*-пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, *изо*-бутила и *трет*-бутила, фенила,

в присутствии по меньшей мере одной основной добавки; и

в случае, если R^0 не является H, омыление образовавшегося сложного эфира формулы (II')



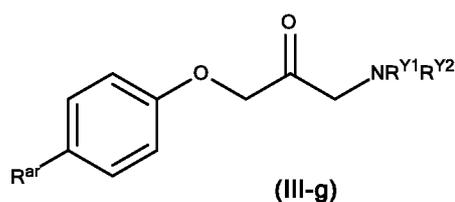
10

и

необязательное разделение *E* и *Z* изомеров соединения формулы (II).

12. Способ по пункту 11, где

15 на стадии (S2) соединение формулы (III) представляет собой соединение (III-g)



где R^{ar} выбран из группы $R^{ar}-G1$, состоящей из

$C(O)NR^{N1}R^{N2}$ или $SO_2NR^{N1}R^{N2}$,

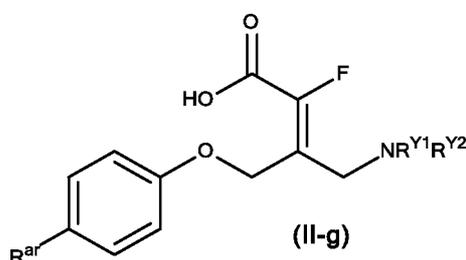
20 где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из группы R^N-G2 , состоящей из

H, замещенного или незамещенного C_{1-6} -алкила и замещенного или незамещенного C_{3-7} -циклоалкила, и

где R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбраны из группы R^Y-G4a , состоящей из H, замещенного или незамещенного As, замещенного или незамещенного Vos,

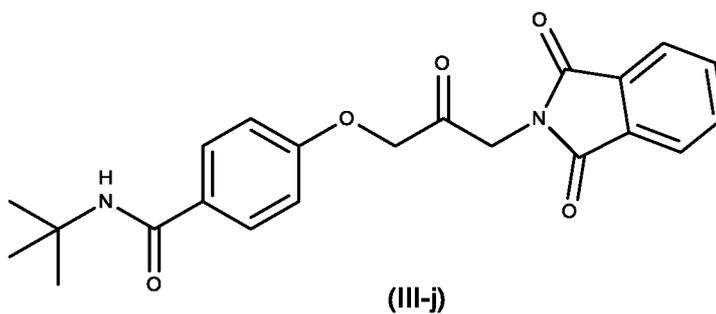
замещенного или незамещенного Cbz, замещенного или незамещенного Fmoc, замещенного или незамещенного Alloc, замещенного или незамещенного *трет*-бутила, замещенного или незамещенного бензила и замещенного или незамещенного фталоила или

- 5 R^{Y1} и R^{Y2} выбраны из группы R^Y -G4b, в которой R^{Y1} и R^{Y2} связаны с образованием, вместе с N, к которому они присоединены, замещенного или незамещенного фталимида или замещенного или незамещенного пиррола,
- 10 и Hal в фосфонате формулы (IV) выбран из группы Hal-G3, состоящей из F и соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-g)

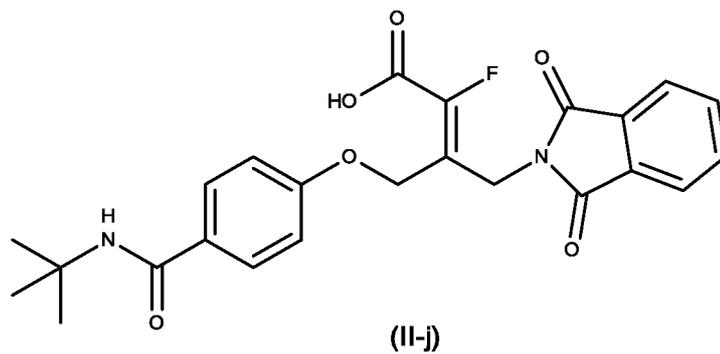


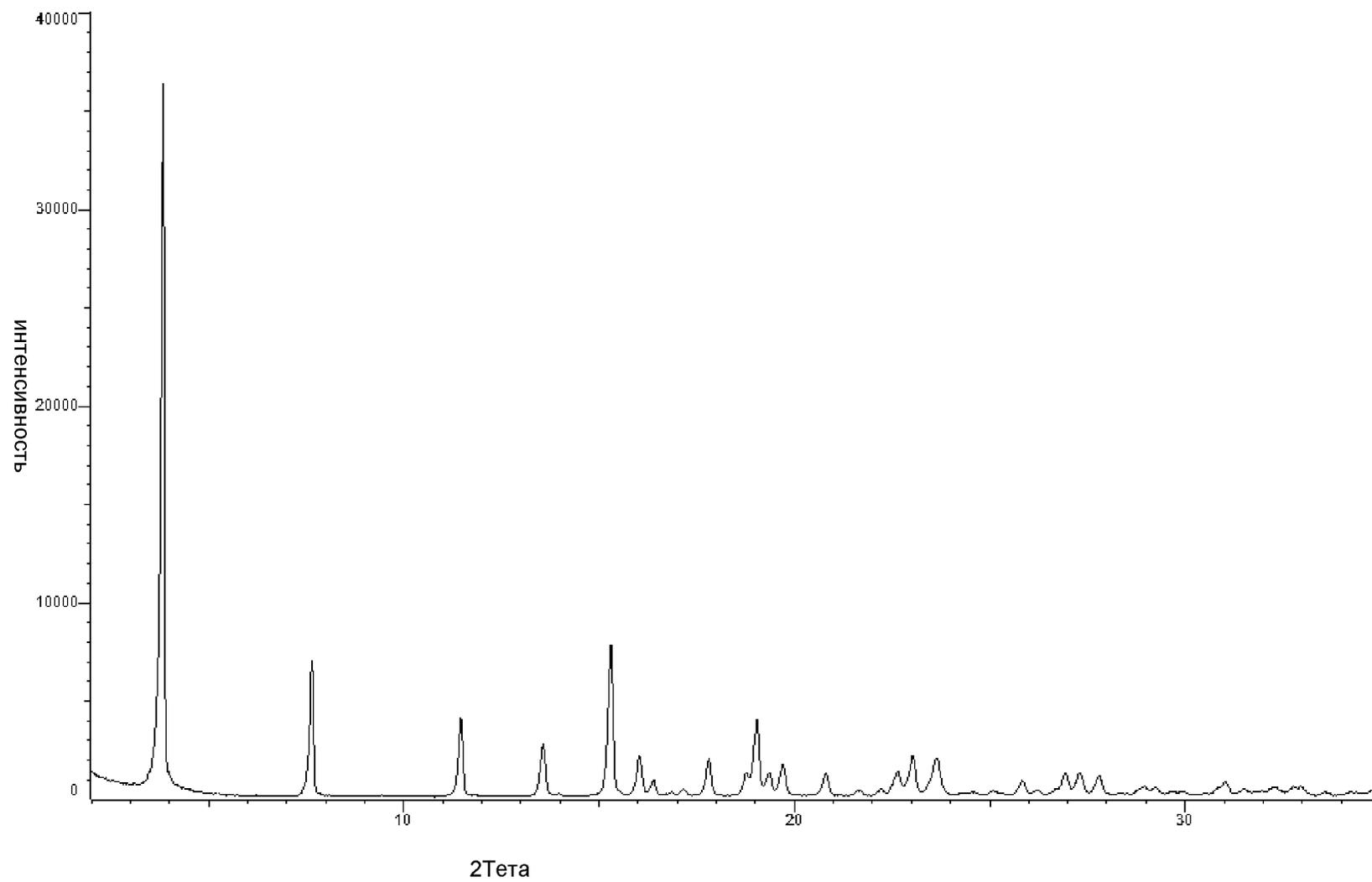
где R^{ar} , R^{Y1} и R^{Y2} определены, как указано выше.

13. Способ по любому из пунктов 11 - 12, где
- 15 на стадии (S2) соединение формулы (III) представляет собой соединение (III-j)

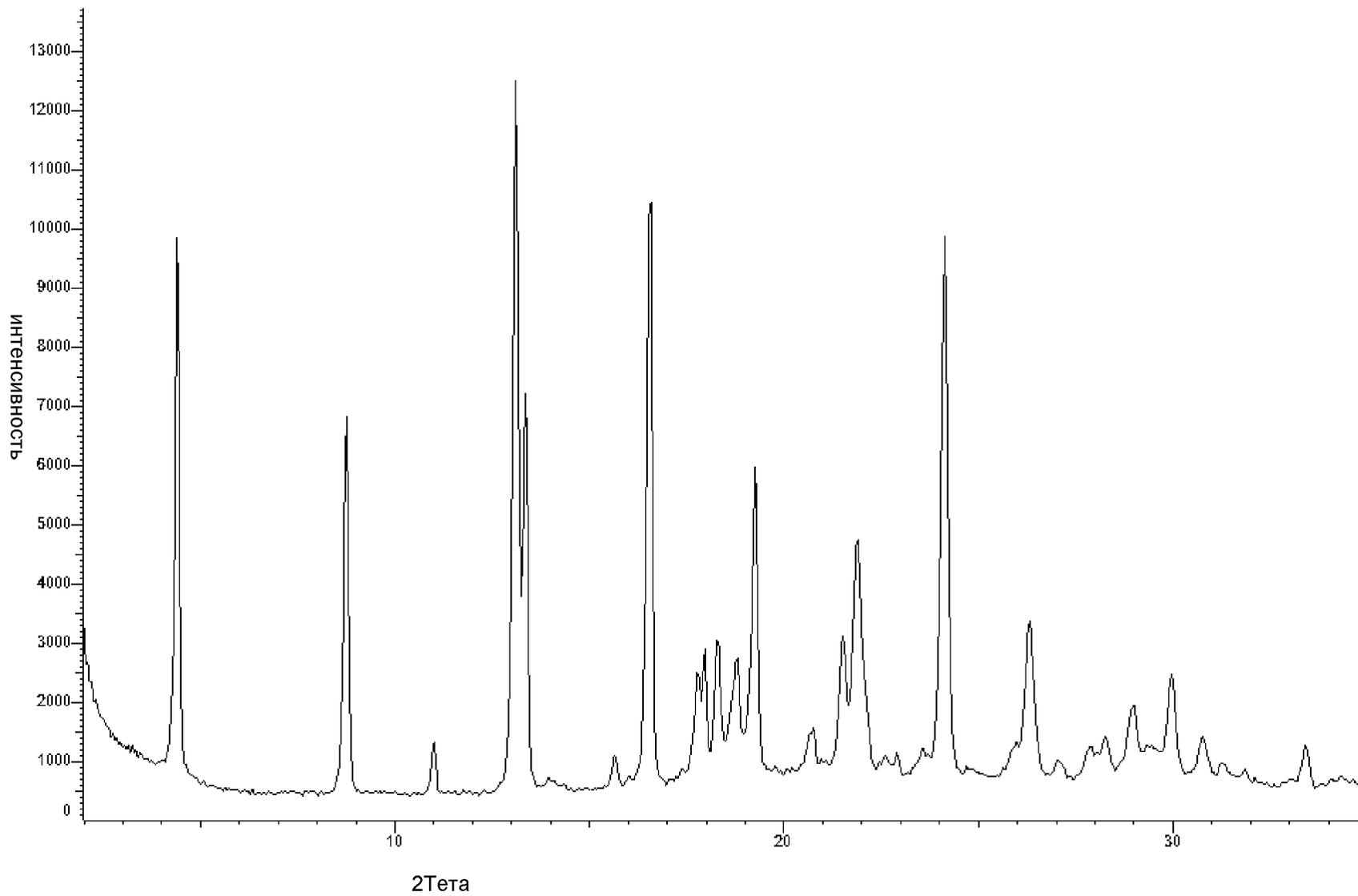


и соединение формулы (II) представляет собой соединение (II-j)

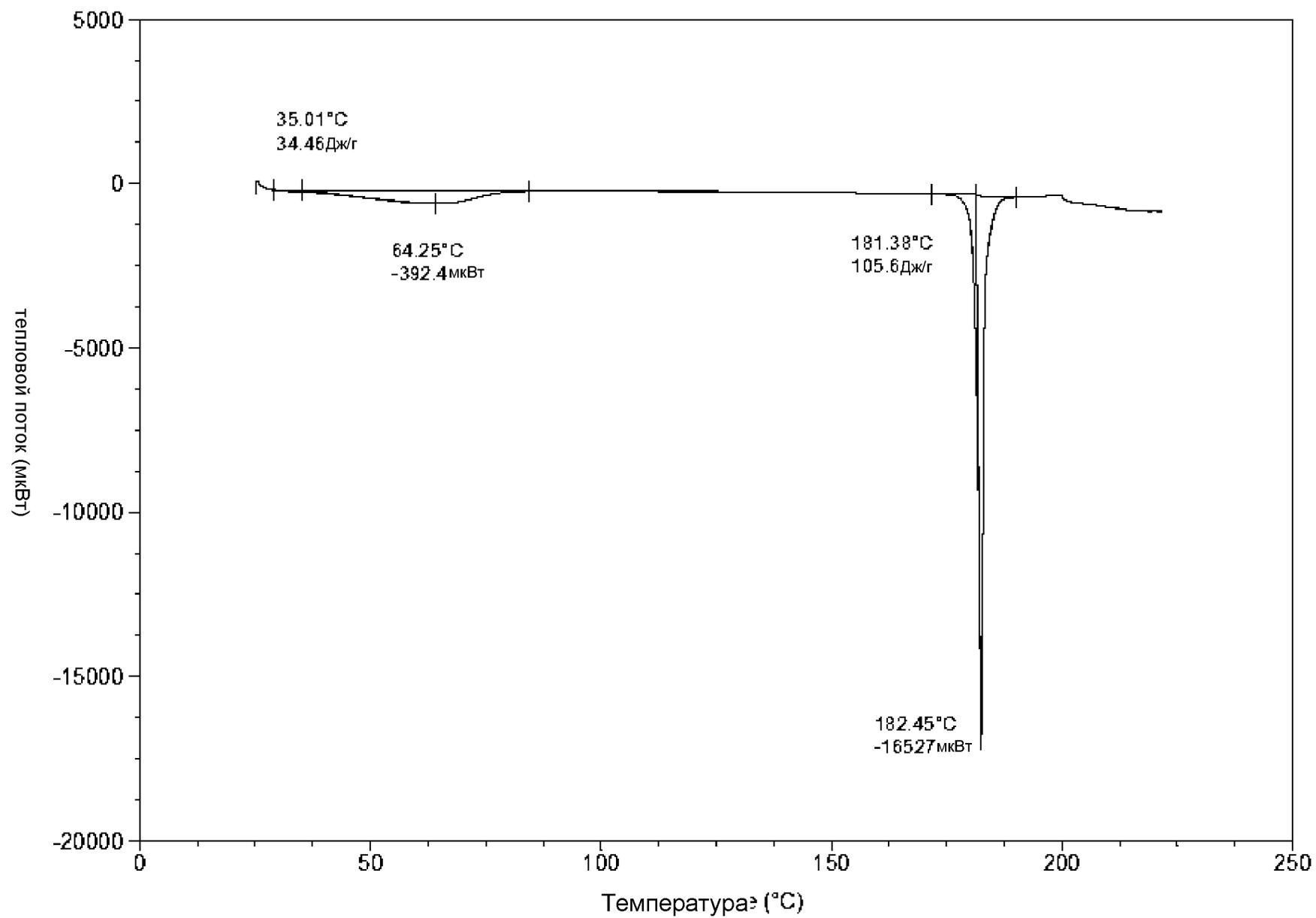




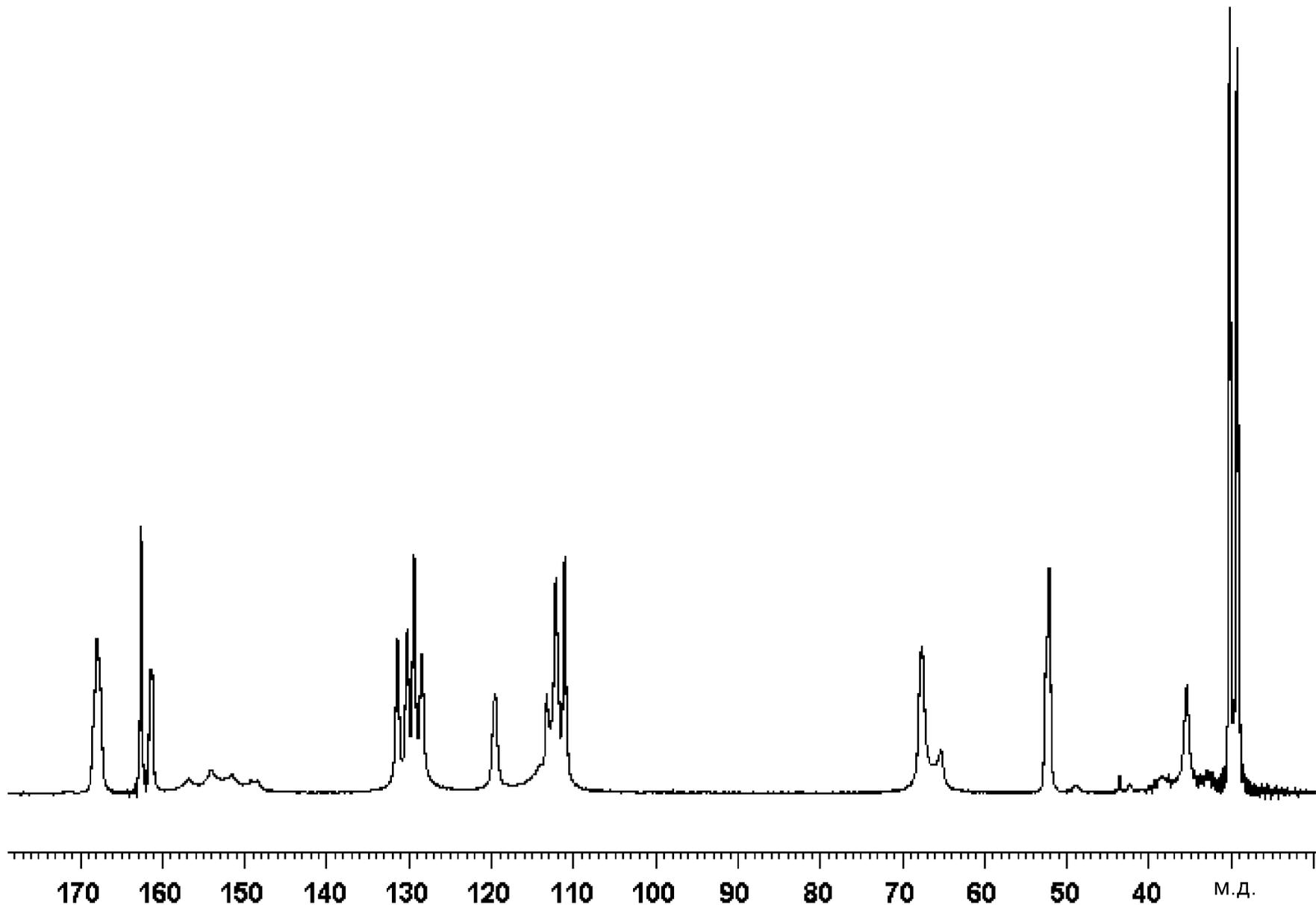
Фиг. 1



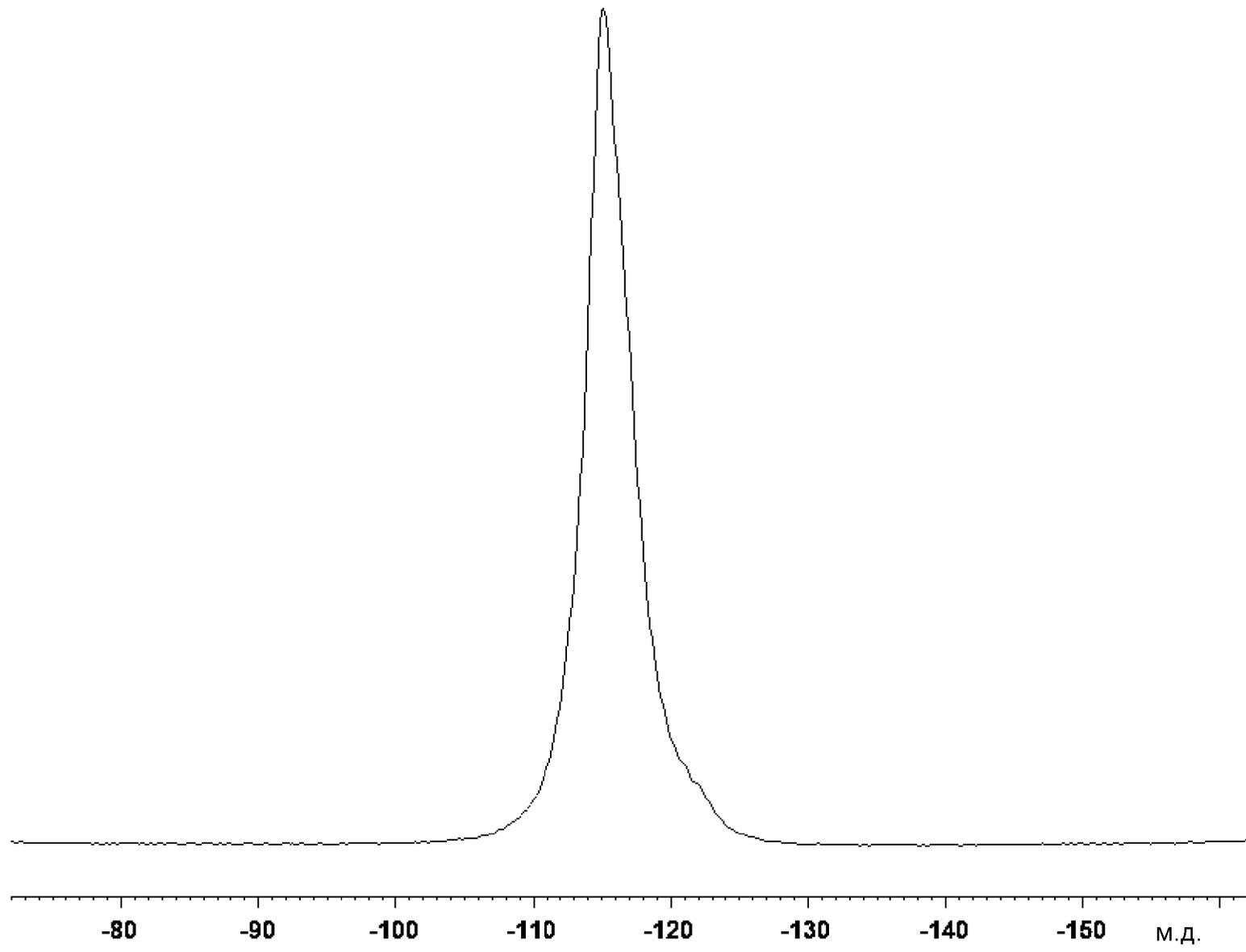
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5