

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190346** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.20

(22) Дата подачи заявки
2019.07.23

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
C07C 45/46 (2006.01)
C07C 49/233 (2006.01)
C07C 57/58 (2006.01)
C07C 51/09 (2006.01)
C07C 67/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ БИЛАСТИНА

(31) **18382556.1**

(32) **2018.07.24**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/069772**

(87) **WO 2020/020873 2020.01.30**

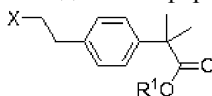
(71) Заявитель:
ФАЭС ФАРМА, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:

**Эрнандес Эрреро Гонсало, Гарсия
Домингес Нефтали, Моран Поладура
Пабло, Гонсалес Гарсия Тания, Ганса
Гонсалес Альваро, Тато Сердейрас
Палома (ES)**

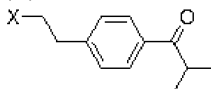
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение касается способа получения соединения формулы (III)



(III)

где X обозначает уходящую группу; и R¹ обозначает C₁-C₆-алкил; который включает окислительную перегруппировку соединения формулы (II) или его сольвата



(II)

Соединения формулы (III) являются ключевыми промежуточными продуктами в синтезе биластина.

A1

202190346

202190346

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566693ЕА/019

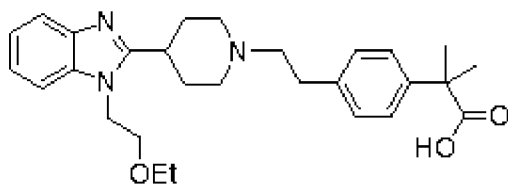
СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ БИЛАСТИНА

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение касается способа получения ключевых промежуточных продуктов в синтезе биластина и новых промежуточных продуктов в указанном способе.

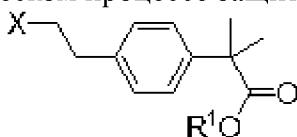
Уровень техники

Биластин представляет собой антигистаминный препарат второго поколения, который используют для лечения аллергического риноконъюнктивита и крапивницы.



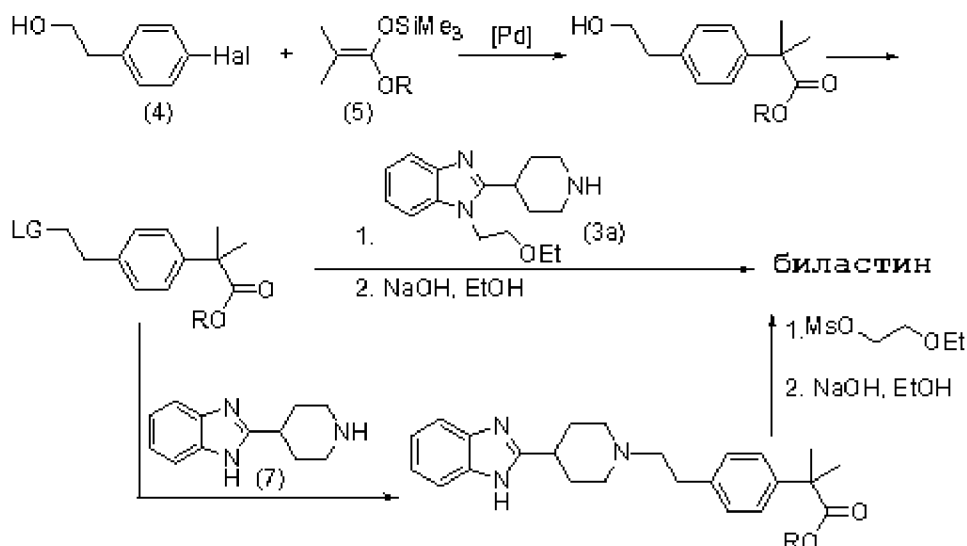
Биластин

За последние годы раскрыто несколько синтезов биластина с использованием соединения формулы (III) в качестве ключевого промежуточного продукта, поскольку он обеспечивает прямой путь синтеза биластина, сводя к минимуму использование в химическом процессе защитных групп.

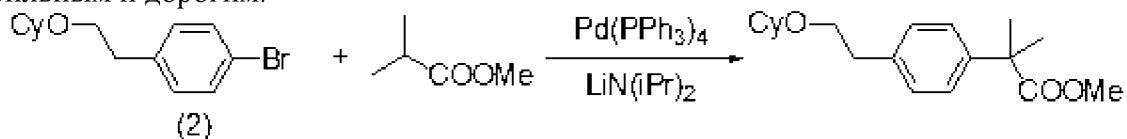


(III)

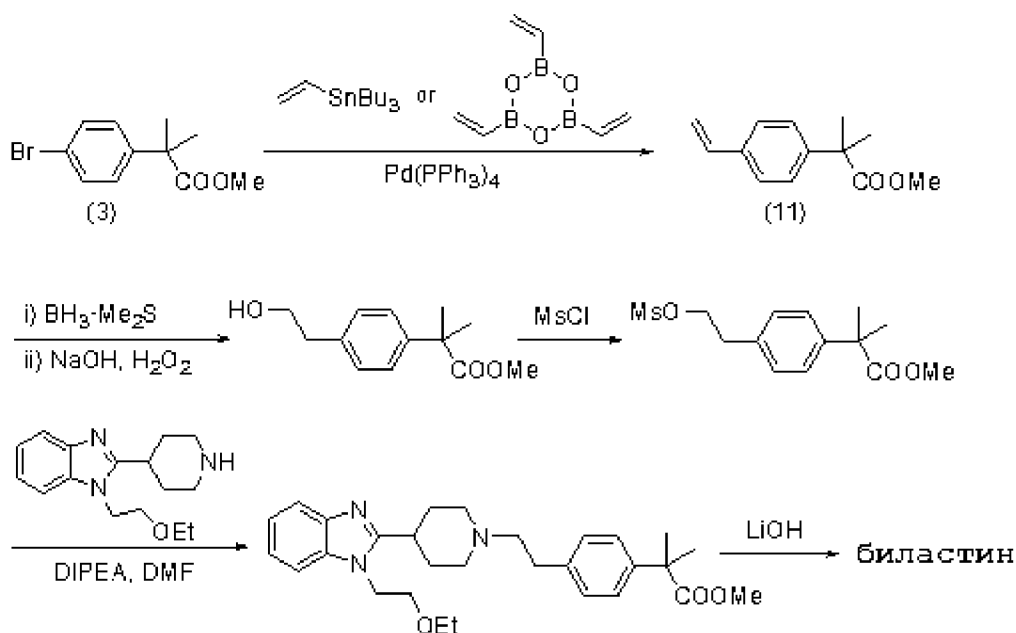
Например, в WO 2009/102155 раскрыто получение данного ключевого промежуточного продукта при взаимодействии соединения 4 и метилтриметилсилилдиметилкетенацеталя (5) в присутствии палладиевого катализатора, трет-Bu₃P и ZnF₂. Затем этот ключевой промежуточный продукт конвертируют в биластин либо путем взаимодействия с 1-(2-этоксиэтил)-2-пиперидин-4-ил-1Н-бензоимидазолом (3a) с последующим гидролизом сложноэфирной группы, либо путем взаимодействия с 2-(4-пиперидинил)-1Н-бензоимидазолом (7) с последующим алкилированием бензимидазольного атома азота и гидролизом сложноэфирной группы. Однако этот подход с перекрестным связыванием не представляет промышленного интереса из-за нестабильности, доступности и стоимости кетенацеталя и фосфина, используемых на основной стадии синтеза.



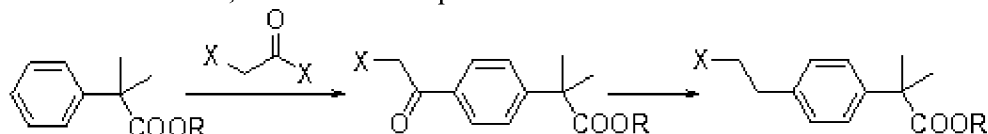
В CN 104151160 А упоминается синтез соединений, аналогичных ключевому промежуточному продукту (III), но в которых отсутствует уходящая группа. Соединение синтезируют посредством алкилирования галогенбензольного соединения (2) в присутствии палладиевого катализатора и амида лития. Опять же в этом подходе используют металлоорганические реагенты и амидное основание, которое является очень нестабильным и дорогим.



Способ получения биластина, раскрытый в работе Synthetic Communications 2011, 41(9), 1394-1402 включает катализируемое палладием винилирование арилбромида (3) винилтрибутилстаннаном или ангидридом винилбороновой кислоты с последующим гидроборированием получаемого стирола (11). В этом альтернативном подходе с перекрестным связыванием используют на первом этапе дорогие и малодоступные виниловые синтоны (и очень токсичное соединение в случае олова). Кроме того, стадию антимарковниковского гидроксирования проводят с использованием хорошо известного и нежелательного борана (высокотоксичного и горючего газа), что также подрывает его промышленную применимость.



CN 104326909 А и CN 102675101 А касаются способа синтеза ключевого промежуточного продукта (III), который включает ацилирование 2-метил-2-фенилпропановой кислоты или ее эфира в присутствии кислоты Льюиса и последующее восстановление оксогруппы. Данный подход, даже если он промышленно применим, использует стехиометрические количества реагентов как на стадии ацилирования, так и на стадии восстановления, и включает образование большого количества остатков.



В общем, способы, раскрытые в прототипах получения соединения формулы (III) по настоящему изобретению, требуют использования металлоорганических реагентов, токсических реагентов, жестких условий реакции или имеют низкую производительность и поэтому не подходят для промышленного производства.

Следовательно, необходимо разработать новый способ получения соединений формулы (III), являющихся ключевыми промежуточными продуктами в синтезе биластина, который преодолевает все или часть проблем, связанных с известными процессами, относящихся к состоянию дел в данной области.

Сущность изобретения

Перед изобретением стоит проблема разработки нового способа получения соединения формулы (III) и его промежуточных продуктов.

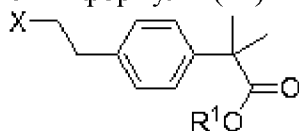
В отличие от способов прототипов, способ по изобретению соответствует требованиям промышленного производства. Он позволяет получать соединения формулы (III) в отсутствие металлоорганических и токсических реагентов за короткое время взаимодействия, этот процесс является простым и недорогим и позволяет получать желаемый продукт с очень высокой производительностью.

Заявители обнаружили, что соединения формулы (III) можно получить очень

простым способом путем ацилирования и последующей окислительной перегруппировки легкодоступных и экономичных исходных материалов. Как показано в экспериментальном разделе, этот процесс не только избегает использования высокотоксичных, нестабильных и/или дорогих реагентов, но также дает соединение формулы (III) за более короткое время реакции и с более высокой производительностью, чем способы прототипов. Все эти особенности делают способ по данному изобретению очень эффективным и, следовательно, очень подходящим для производства в промышленных масштабах.

Соединения формулы (III), полученные способом по данному изобретению, уже включают уходящую группу, необходимую для последующего взаимодействия с пиперидинильным соединением, и поэтому не требуется дополнительных стадий реакции для его использования при получении биластина.

Таким образом, первый аспект изобретения касается способа получения соединения формулы (III)



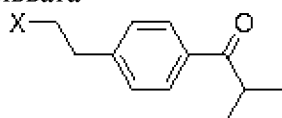
(III)

или его сольвата, где

X обозначает уходящую группу; и

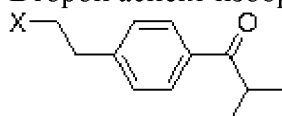
R¹ обозначает C₁-C₆ алкил;

который включает окислительную перегруппировку соединения формулы (II) или его сольвата



(II)

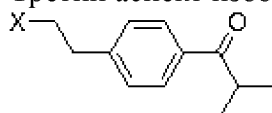
Второй аспект изобретения касается применения соединения формулы (II)



(II)

или его сольвата, где X обозначает уходящую группу, в качестве промежуточного продукта при получении биластина.

Третий аспект изобретения касается соединения формулы (II')



(II')

или его сольвата, где X выбран из Cl, I, OMs, OTs и OTf.

Подробное описание изобретения

Термин «алкил» относится к линейному или разветвленному алкановому

производному, содержащему от 1 до 6 («C₁-C₆ алкил»), предпочтительно от 1 до 3 («C₁-C₃ алкил») атомов углерода, и которое связано с остатком молекулы одинарной связью. Иллюстративные примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, гексил. Предпочтительным является метил.

Термин «арил» относится к ароматической группе, имеющей от 6 до 10 («C₆-C₁₀ арил»), предпочтительно 6 или 10 атомов углерода, содержащей 1 или 2 ароматических ядра, конденсированных друг с другом. Иллюстративные примеры арильных групп включают фенил, нафтил, инденил, фенантрил и др. Предпочтительным является фенил.

Термин «(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил» относится к алкильной группе, которая определена выше, замещенной арильной группой, которая определена выше. Примеры таких групп включают бензил, фенилэтил, фенилпропил, нафтилметил и др. Предпочтительным является бензил.

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, которая определена выше, содержащей от 1 до 6 («C₁-C₆ галогеналкил»), предпочтительно от 1 до 3 («C₁-C₃ галогеналкил») атомов углерода, где, по меньшей мере, один атом водорода замещен атомом галогена. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничены этим, CF₃, CCl₃, CHF₂, CF₂CF₃. Предпочтительной является -CF₃.

Термин «галоген» относится к брому, хлору, йоду или фтору.

Термин «уходящая группа» относится к функциональной группе или атому, который может быть замещен другой функциональной группой по реакции замещения, например, реакции нуклеофильного замещения. Подходящие уходящие группы хорошо известны в данной области. В конкретном варианте уходящая группа выбрана из атома галогена, C₁-C₆ алкилсульфонатов, C₁-C₆ галогеналкилсульфонатов и (C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арилсульфонатов, например, атома хлора, брома, йода, мезилата (OMs), трифлата (OTf), тозилата (OTs) и подобных.

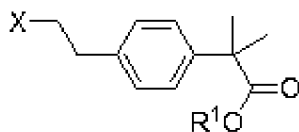
Изобретение также касается «солей» соединений, описанных в настоящем описании. В качестве иллюстрации, указанные соли могут представлять собой аддитивные соли кислот, аддитивные соли оснований или соли металлов и могут быть синтезированы из исходных соединений, содержащих основной или кислотный фрагмент, посредством обычных химических процессов, известных в данной области. Такие соли обычно получают, например, путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси двух. Обычно предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, ацетон, изопропанол или ацетонитрил. Иллюстративные примеры указанных аддитивных солей кислот включают неорганические аддитивные соли кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат, фосфат и др., органические аддитивные соли кислот, такие как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, трифторацетат, камфорсульфонат и др. Иллюстративные примеры аддитивных солей оснований включают

соли неорганических оснований, такие как, например, соли аммония, и соли органических оснований, такие как, например, соли этилендиамина, этаноламина, N,N-диалкилэтаноланамина, триэтаноланамина, глутамина, основные соли аминокислот и др. Иллюстративные примеры солей металлов включают, например, соли натрия, калия, кальция, магния, алюминия и лития. В конкретном варианте соль представляет собой аддитивную соль кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, нитрат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, трифторацетат или камфорсульфонат. Предпочтительно соль выбрана из соли HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄, MsOH, pTsOH, TFA, цитрата и фумарата.

Подобным образом можно получить соединения, описанные в настоящем описании, или использовать как в виде свободных соединений, так и в виде сольватов (например, гидратов, алкоголятов и т.д.), обе формы включены в область настоящего изобретения. Способы сольватации обычно известны из состояния дел в данной области. Предпочтительным сольватом является гидрат.

Термин «органический растворитель» включает, например, циклические и ациклические простые эфиры (например, Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, MeOtBu, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран), углеводородные растворители (например, пентан, гексан, гептан), галогенированные растворители (например, дихлорметан, хлорформ, хлорбензол), ароматические растворители (например, толуол, ксилол), кетоны (например, ацетон, бутанон, пентанон, метилэтилкетон, этилизопропилкетон), сложные эфиры (например, EtOAc, iPrOAc), нитрилы (например, ацетонитрил, бензонитрил), амиды (например, DMF, DMA, HMPA, NMP), спирты (например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, втор-бутанол, трет-бутанол), сульфоксиды (DMSO) и их смеси.

В первом аспекте изобретение касается способа получения соединения формулы (III)



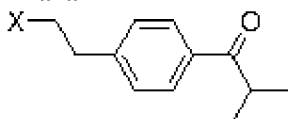
(III)

или его сольвата, где

X обозначает уходящую группу; и

R¹ обозначает C₁-C₆ алкил;

который включает окислительную перегруппировку соединения формулы (II) или его сольвата



(II).

В варианте осуществления X выбран из Cl, Br, I, OMs, OTs и OTf. Предпочтительно

X выбран из Cl, Br и I; более предпочтительно из Cl и Br; еще предпочтительнее X обозначает Cl.

В другом предпочтительном варианте R^1 обозначает C_1 - C_3 алкил; предпочтительно Me или Et; еще предпочтительнее R^1 обозначает Me.

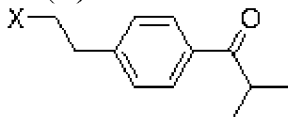
В конкретном варианте способ по изобретению включает:

(a) ацилирование соединения формулы (I)



(I)

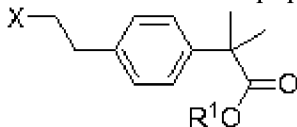
или его сольвата, где X обозначает уходящую группу, с получением соединения формулы (II)



(II)

или его сольвата, и

(b) окислительную перегруппировку соединения формулы (II), или его сольвата с получением соединения формулы (III)



(III)

или его сольвата, где R^1 обозначает C_1 - C_6 алкил.

В варианте осуществления X выбран из Cl, Br и I, и R^1 обозначает C_1 - C_3 алкил.

Хотя соединения формулы (II) содержат уходящую группу в бета-положении относительно ароматического кольца, заявители обнаружили, что окислительная перегруппировка этих соединений протекает очень эффективно (например, в работе Olah et al., J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 5168-5172, сообщается о нестабильности соединений этого типа в кислых условиях). Следовательно, этот процесс позволяет очень просто получать соединения формулы (III).

Кроме того, заявители обнаружили, что способ по изобретению дает соединение формулы (III) с высоким выходом и коротким временем взаимодействия. Он не требует использования металлоорганических или токсических реагентов, прост, имеет низкую стоимость и дает возможность получать требуемый продукт с очень высокой производительностью. Следовательно, данный способ очень подходит для производства в промышленных масштабах.

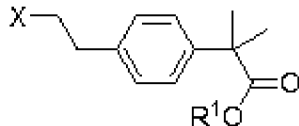
В конкретном варианте способ по изобретению дополнительно включает преобразование соединения формулы (III) или его сольвата в биластин, или его соль, или сольват.

Соединения формулы (III) можно преобразовать в биластин способом, известным

из прототипов (например, WO 2009/102155, CN 104326909 A, CN 102675101 A, Synthetic Communications 2011, 41(9), 1394-1402).

В конкретном варианте осуществления преобразование соединения формулы (III) или его сольвата в биластин, или его соль, или сольват включает:

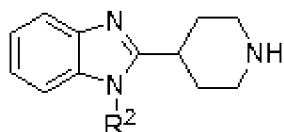
(с) взаимодействие соединения формулы (III)



(III)

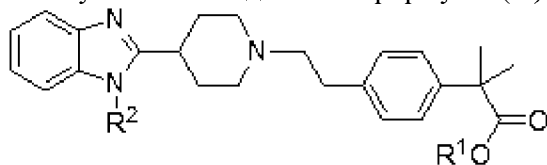
или его сольвата, где X и R¹ такие, как определено выше, с соединением формулы

(IV)



(IV)

или его солью или сольватом, где R² выбран из H и -CH₂CH₂OEt; с получением соединения формулы (V)



(V)

или его соли, или сольвата; и

(d) преобразование соединения формулы (V), или его соли, или сольвата в биластин, или его соль, или сольват.

Если R² в соединении формулы (IV), или его соли, или сольвате обозначает CH₂CH₂OEt, то после стадии (с) получают соединение формулы (V), где R² обозначает CH₂CH₂OEt. В этом случае стадия (d) включает гидролиз сложноэфирной группы в соединении формулы (V), где R² обозначает CH₂CH₂OEt, или его соли, или сольвате с получением биластина, или его соли, или сольвата.

Если R² в соединении формулы (IV), или его соли, или сольвате обозначает H, то после стадии (с) получают соединение формулы (V), где R² обозначает H. В этом случае стадия (d) включает:

(d1) взаимодействие соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R² обозначает H, с соединением формулы (VI)



(VI)

где Y представляет собой уходящую группу, с получением соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R² обозначает -CH₂CH₂OEt; и

(d2) гидролиз сложноэфирной группы в соединении формулы (V), или его соли, или

сольвате, где R^2 обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, с получением биластина, или его соли, или сольвата.

В варианте осуществления Y выбран из Cl, Br, I, OMs, OTs и OTf.

Заявители неожиданно обнаружили, что взаимодействие соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R^2 обозначает H, с соединением формулы (VI), которая определена выше, можно проводить в реакционных условиях, где также происходит гидролиз сложноэфирной группы, таким образом, непосредственно получая биластин, или его соль, или сольват из соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R^2 обозначает H.

Таким образом, если гидролиз сложноэфирной группы в соединении формулы (V), или его соли, или сольвате происходит в реакционных условиях, используемых для стадии (d1), биластин получают очень простым способом: всего 4 синтетических стадии от исходного соединения формулы (I).

Неожиданно указанный процесс протекает очень эффективно, приводя непосредственно к биластину с высоким выходом и степенью чистоты и избегая необходимости дополнительной стадии гидролиза,

в отличие от других способов прототипов.

В конкретном варианте осуществления стадии (d1) и (d2) проводят методом «в одном реакторе». То есть обе стадии проводят в одном реакционном сосуде или в одном реакторе без выделения промежуточного продукта формулы (V), где R^2 обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$. При этом избегают необходимости проведения длительного разделения и очистки промежуточного продукта. Следовательно, указанный метод «в одном реакторе» сокращает общее количество реакционных стадий, необходимых для получения биластина, и экономит время и ресурсы.

Еще в одном варианте осуществления гидролиз сложноэфирной группы в соединении формулы (V), или его соли, или сольвате происходит в реакционных условиях, используемых для стадии (d1). В этом случае биластин, или его соль, или сольват получают непосредственно из соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R^2 обозначает H.

Следовательно, еще в одном варианте осуществления изобретения стадия (d) включает взаимодействие соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R^2 обозначает H, с соединением формулы (VI)



(VI)

где Y представляет собой уходящую группу, и гидролиз сложноэфирной группы в соединении формулы (V), или его соли, или сольвате с получением биластина, или его соли, или сольвата.

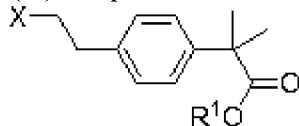
В этом случае обе реакции, взаимодействие с соединением (формулы VI) и гидролиз сложноэфирной группы, протекают за одну стадию.

В другом варианте осуществления соединение, получаемое после стадии (d1),

выделяют и необязательно очищают перед проведением стадии (d2).

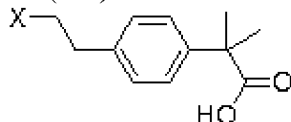
Согласно другому варианту осуществления изобретения, преобразование соединения формулы (III) или его сольвата в биластин, или его соль, или сольват включает:

(с') гидролиз соединения формулы (III)



(III)

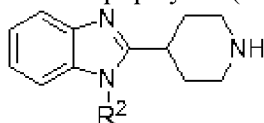
или его сольвата, где X и R¹ такие, как определено выше, с получением соединения формулы (III')



(III')

или его соли, или сольвата;

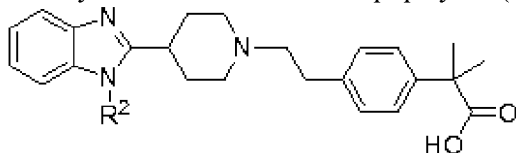
(d') взаимодействие соединения формулы (III'), или его соли, или сольвата с соединением формулы (IV)



(IV)

или его солью, или сольватом, где R² выбран из H и -CH₂CH₂OEt;

с получением соединения формулы (V')



(V')

или его соли, или сольвата; и

(e') если необходимо, преобразование соединения формулы (V'), или его соли, или сольвата в биластин, или его соль, или сольват.

Стадия (e') необходима, если R² в соединении формулы (IV) обозначает H.

По-другому, если R² в соединении формулы (IV) обозначает -CH₂CH₂OEt, то биластин получают после стадии (d'). В этом случае указанный выше способ преобразования соединения формулы (III) в биластин включает только стадии (с') и (d').

Если R² в соединении формулы (IV), или его соли, или сольвате обозначает H, то после стадии (d') получают соединение формулы (V'), где R² обозначает H. В этом случае стадия (e') включает взаимодействие соединения формулы (V'), или его соли, или сольвата, где R² обозначает H, с соединением формулы (VI)



(VI)

где Y представляет собой уходящую группу, с получением биластина, или его соли, или сольвата.

В варианте осуществления Y выбран из Cl, Br, I, OMs, OTs и OTf.

Предпочтительно способы получения биластина по изобретению включают описанные выше стадии (стадии от (a) до (d) или стадии от (a) до (e')) последовательно без последующих реакционных стадий (например, введения или снятия защиты функциональных групп). То есть в предпочтительном варианте осуществления способ получения биластина по изобретению включает описанные выше стадии реакции (от стадии (a) до (d) или от стадии (a) до (e')). Если не указано иное, способ может включать стадии выделения и очистки после некоторых или всех этих стадий взаимодействия.

Окислительная перегруппировка соединения формулы (II)

В варианте осуществления выполняют окислительную перегруппировку соединения формулы (II) или его сольвата с получением соединения формулы (III) или его сольвата в присутствии окислителя и три(C₁-C₆)алкилового ортоэфира, (C₁-C₆)алканола или их смеси.

В варианте осуществления три(C₁-C₆)алкиловый ортоэфир выбран из триметилового и триэтилового ортоэфира.

В конкретном варианте осуществления триэтил-триметиловый ортоэфир выбран из триэтил-триметилортоформиата.

В варианте осуществления (C₁-C₆)алканол выбран из MeOH и EtOH.

Предпочтительно используют в качестве растворителя реакции три(C₁-C₆)алкиловый ортоэфир, (C₁-C₆)алканол или их смесь.

Подходящие окислители включают йодсодержащие окислители, такие как I₂, ICl, ICl₃, HIO₃, PhI(OAc)₂, PhI(OCOCF₃)₂, PhI(OTf)₂, PhI(OH)OTs, PhIO, NIS, IBX, DMP. В варианте осуществления окислитель выбран из I₂, ICl, HIO₃ и PhI(OAc)₂.

В конкретном варианте осуществления окислитель присутствует в количестве от 1,0 до 10,0 мольных экв. относительно соединения формулы (II); предпочтительно от 1,0 до 5,0, более предпочтительно от 1,0 до 3,0 мольных экв.

В предпочтительном варианте осуществления взаимодействие проводят в присутствии кислоты. Подходящие кислоты, которые можно использовать в качестве катализатора, включают неорганические кислоты и органические кислоты, такие как, например, серная кислота, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, камфорсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, винная кислота и яблочная кислота. В конкретном варианте кислота выбрана из HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄, MsOH, pTsOH и TFA. Предпочтительной является H₂SO₄ или HCl.

Предпочтительно кислотный катализатор получают на месте из предшественника кислоты. Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления взаимодействие

проводят в присутствии предшественника кислоты. Подходящие предшественники кислоты известны специалистам и включают хлорангидрид алкилкарбоновой кислоты или алкилхлорформиат, например, 2,2-диметилпропионилхлорид, ацетилхлорид, пропионилхлорид, этилхлорформиат, метилхлорформиат, пропилхлорформиат, бензилхлорформиат, трихлорметилхлорформиат. В варианте осуществления взаимодействие проводят в присутствии предшественника хлористоводородной кислоты, такого как 2,2-диметилпропионилхлорид или этилхлорформиат.

В конкретном варианте кислота присутствует в количестве от 0,01 до 0,9 мольных экв. относительно соединения формулы (II); предпочтительно от 0,05 до 0,6, более предпочтительно от 0,1 до 0,5 мольных экв.

В варианте осуществления взаимодействие проводят при температуре от -20°C до 150°C , предпочтительно при температуре от 20°C до 130°C , предпочтительно от 20°C до 100°C .

В варианте осуществления изобретения окислительную перегруппировку выполняют в присутствии три($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилового ортоэфира, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алканол или их смеси, окислителя и кислотного катализатора.

В конкретном варианте осуществления окислительную перегруппировку выполняют в присутствии три($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилового ортоэфира, йодсодержащего окислителя и кислотного катализатора.

В конкретном варианте осуществления взаимодействие проводят в отсутствие растворителя (отличного от реагентов, используемых для взаимодействия). Предпочтительно используют в качестве растворителя реакции три($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкиловый ортоэфир.

В другом варианте осуществления окислительную перегруппировку выполняют в присутствии органического растворителя. В варианте осуществления органический растворитель выбран из циклических и ациклических простых эфиров (например, Et_2O , iPr_2O , tBu_2O , MeOtBu , 1,4-диоксана, THF, 2-метил-THF), углеводородных растворителей (например, пентана, гексана, гептана), галогенированных растворителей (например, дихлорметана, хлорформа, хлорбензола), ароматических растворителей (например, толуола, ксилола), спиртов (например, метанола, этанола, пропанола, изопропанола, втор-бутанола, трет-бутанола) и их смесей. Предпочтительно органическим растворителем является спирт; более предпочтительно C_{1-6} алканол, такой как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, втор-бутанол, трет-бутанол; еще предпочтительнее метанол.

В варианте осуществления окислительную перегруппировку выполняют в присутствии триметилортоформиата (TMOF), йодсодержащего окислителя и кислотного катализатора.

В другом варианте осуществления окислительную перегруппировку выполняют в присутствии триметилортоформиата (TMOF), йодсодержащего окислителя, кислотного катализатора и органического растворителя.

В другом варианте осуществления окислительную перегруппировку выполняют в

присутствии триметилортоформиата (ТМОФ), йодсодержащего окислителя, выбранного из I_2 , ICl , HIO_3 и $PhI(OAc)_2$, и кислоты, выбранной из HCl , HBr , H_3PO_4 , H_2SO_4 , $MsOH$, $pTsOH$ и TFA .

Еще в одном варианте осуществления окислительную перегруппировку выполняют в присутствии триметилортоформиата (ТМОФ), йодсодержащего окислителя, выбранного из I_2 , ICl , HIO_3 и $PhI(OAc)_2$, кислоты, выбранной из HCl , HBr , H_3PO_4 , H_2SO_4 , $MsOH$, $pTsOH$ и TFA , и органического растворителя.

Еще в одном варианте осуществления окислительную перегруппировку выполняют в присутствии триметилортоформиата (ТМОФ), йодсодержащего окислителя, выбранного из I_2 , ICl , HIO_3 и $PhI(OAc)_2$, кислоты, выбранной из H_2SO_4 и HCl .

В другом варианте осуществления окислительную перегруппировку выполняют в присутствии триметилортоформиата (ТМОФ), йодсодержащего окислителя, выбранного из I_2 , ICl , HIO_3 и $PhI(OAc)_2$, кислоты, выбранной из H_2SO_4 и HCl , и органического растворителя.

Ацилирование соединения формулы (I)

Ацилирование соединения формулы (I) или его сольвата выполняют в присутствии подходящего агента ацилирования. В варианте осуществления агент ацилирования выбран из $(iPrCO)_2O$ и соединения формулы $iPrCO-Z$, где Z выбран из OH , Cl , Br и I . Предпочтительно агентом ацилирования является $iPrCO-Cl$.

В конкретном варианте осуществления агент ацилирования присутствует в количестве от 1,0 до 10,0 мольных экв. относительно соединения формулы (I); предпочтительно от 1,0 до 5,0, более предпочтительно от 1,0 до 3,0 мольных экв.

В варианте осуществления взаимодействие проводят в присутствии протонной кислоты и/или кислоты Льюиса. Подходящие протонные кислоты и кислоты Льюиса для ацилирования по Фриделю-Крафтсу известны из прототипов. В варианте осуществления кислота выбрана из $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$, BF_3 , BBr_3 , BCl_3 , ZnO , $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, $SiCl_4$, $POCl_3$, $FeSO_4$ и их гидратов или сольватов, HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 , $HClO_4$, HBF_4 , $ClSO_3H$, $MsOH$ и $TfOH$. Предпочтительной кислотой является $AlCl_3$.

В конкретном варианте осуществления кислота присутствует в количестве от 0,1 до 10,0 мольных экв. относительно соединения формулы (I); предпочтительно от 0,1 до 5,0, более предпочтительно от 0,5 до 3,0 мольных экв.

В конкретном варианте осуществления реакцию ацилирования проводят в присутствии органического растворителя. Подходящие растворители включают, например, простые эфиры, углеводородные растворители, галогенированные растворители, ароматические растворители, кетоны, сложные эфиры и их смеси. В варианте осуществления растворителем является углеводородный растворитель, такой как пентан, гексан или гептан. В варианте осуществления взаимодействие проводят в присутствии неполярного органического растворителя, такого как простой эфир (например, Et_2O , iPr_2O , tBu_2O , $MeOtBu$, 1,4-диоксан), углеводородный растворитель (например, пентан, гексан, гептан), галогенированный растворитель (например, дихлорметан, хлорформ) или

ароматический растворитель (например, толуол, ксилол).

В другом предпочтительном варианте взаимодействие проводят без разбавления, то есть в отсутствие растворителя.

Предпочтительно проводят взаимодействие без разбавления или в присутствии неполярного органического растворителя.

В варианте осуществления взаимодействие проводят при температуре от -78°C и 100°C , предпочтительно при температуре от -20°C до 60°C , предпочтительно от 0°C до 40°C .

В конкретном варианте осуществления реакцию ацилирования проводят в присутствии подходящего агента ацилирования и кислоты.

В другом варианте осуществления реакцию ацилирования проводят в присутствии агента ацилирования, выбранного из $(i\text{PrCO})_2\text{O}$ и соединения формулы $i\text{PrCO-Z}$, где Z выбран из OH, Cl, Br и I, и протонной кислоты и/или кислоты Льюиса.

В предпочтительном варианте осуществления реакцию ацилирования проводят в присутствии $i\text{PrCO-Cl}$ и AlCl_3 .

Взаимодействие соединения формулы (III) или (III') с соединением формулы (IV)

Взаимодействие соединения формулы (III) или (III') с соединением формулы (IV) с получением соединения формулы (V) или (V'), соответственно, можно проводить, как раскрыто ранее в прототипах.

В конкретном варианте изобретения взаимодействие проводят в присутствии основания и органического растворителя.

Подходящие основания включают неорганические и органические основания, такие как карбонат или бикарбонат щелочного металла (например, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Li_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , CsHCO_3 , LiHCO_3), фосфат щелочного металла (например, Na_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4), алкоксид щелочного металла (например, NaOMe , KOMe , NaOEt , KOEt , NaOtBu , KOtBu), гидроксид щелочного металла (например, NaOH , KOH , LiOH , CsOH), алифатический или ароматический амин (например, Me_2NH , Et_2NH , $i\text{Pr}_2\text{NH}$, Bu_2NH , Me_3N , Et_3N , Bu_3N , $i\text{Pr}_2\text{EtN}$, N-метилморфолин, пиридин, DMAP, анилин, N,N-диметиланилин). Предпочтительным основанием является неорганическое основание, более предпочтительным карбонат, бикарбонат или фосфат щелочного металла.

В варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный органический растворитель, такой как THF, кетон (например, ацетон, бутанон, пентанон, метилэтилкетон, этилизопропилкетон), сложный эфир (например, EtOAc , $i\text{PrOAc}$), нитрил (например, ацетонитрил, бензонитрил), амид (например, DMF, DMA, HMPA, NMP), сульфоксид (DMSO), спирт (например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, втор-бутанол, трет-бутанол) или их смеси. Еще в одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный апротонный органический растворитель, такой как THF, кетон (например, ацетон, бутанон, пентанон, метилэтилкетон, этилизопропилкетон), сложный эфир (например, EtOAc , $i\text{PrOAc}$), нитрил

(например, ацетонитрил, бензонитрил), амид (например, DMF, DMA, HMPA, NMP), сульфоксид (DMSO) или их смеси.

В предпочтительном варианте осуществления взаимодействие проводят в присутствии неорганического основания и полярного апротонного органического растворителя.

В варианте осуществления взаимодействие проводят при температуре от 20°C до 180°C, предпочтительно при температуре от 20°C до 160°C, предпочтительно от 50°C до 150°C.

Взаимодействие соединения формулы (V) или (V'), где R^2 обозначает H с соединением формулы (VI)

Взаимодействие соединения формулы (V) или (V'), где R^2 обозначает H, с соединением формулы (VI) с получением соединения формулы (V), где R^2 обозначает -CH₂CH₂OEt, или биластина, соответственно, можно проводить, как раскрыто ранее в прототипах.

В конкретном варианте изобретения взаимодействие проводят в присутствии основания и органического растворителя.

Подходящие основания включают неорганические и органические основания, такие как карбонат или бикарбонат щелочного металла (например, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, CsHCO₃, LiHCO₃), фосфат щелочного металла (например, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄, KH₂PO₄), алкоксид щелочного металла (например, NaOMe, KOMe, NaOEt, KOEt, NaOtBu, KOtBu), гидроксид щелочного металла (например, NaOH, KOH, LiOH, CsOH), алифатический или ароматический амин (например, Me₂NH, Et₂NH, iPr₂NH, Bu₂NH, Me₃N, Et₃N, Bu₃N, iPr₂EtN, N-метилморфолин, пиридин, DMAP, анилин, N,N-диметиланилин). Предпочтительно основанием является неорганическое основание; более предпочтительно гидроксид щелочного металла или алкоксид; еще предпочтительнее гидроксид щелочного металла, такой как NaOH, KOH, LiOH или CsOH.

В варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный органический растворитель, такой как THF, кетон (например, ацетон, бутанон, пентанон, метилэтилкетон, этилизопропилкетон), сложный эфир (например, EtOAc, iPrOAc), нитрил (например, ацетонитрил, бензонитрил), амид (например, DMF, DMA, HMPA, NMP), сульфоксид (DMSO), спирт (например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, втор-бутанол, трет-бутанол) или их смеси. Еще в одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный апротонный органический растворитель, такой как THF, кетон (например, ацетон, бутанон, пентанон, метилэтилкетон, этилизопропилкетон), сложный эфир (например, EtOAc, iPrOAc), нитрил (например, ацетонитрил, бензонитрил), амид (например, DMF, DMA, HMPA, NMP), сульфоксид (DMSO), или их смеси.

В предпочтительном варианте осуществления, взаимодействие проводят в присутствии неорганического основания, предпочтительно гидроксида щелочного

металла, и полярного органического растворителя.

В варианте осуществления взаимодействие проводят при температуре от 0°C до 180°C, предпочтительно при температуре от 20°C до 160°C, предпочтительно от 30°C до 100°C.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения гидролиз сложноэфирной группы до карбоновой кислоты происходит в реакционных условиях для взаимодействия соединения формулы (V), где R^2 обозначает H, с соединением формулы (VI). В этом случае биластин, или его соль, или сольват получают непосредственно без необходимости добавления реакционной стадии. В конкретном варианте осуществления это выполняют в присутствии неорганического основания, предпочтительно гидроксида щелочного металла (например, KOH или NaOH), и полярного органического растворителя (например, DMSO).

Гидролиз сложноэфирной группы

Гидролиз сложноэфирной группы в соединении формулы (V), где R^2 обозначает -CH₂CH₂OEt, или в соединении формулы (III) с получением биластина или соединения формулы (III'), соответственно, можно проводить, как раскрыто ранее в прототипах.

В варианте осуществления реакцию выполняют посредством кислотного или основного гидролиза. В конкретном варианте осуществления гидролиз выполняют посредством обработки кислотой или основанием при нагревании. Подходящие кислоты включают такие соединения как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, метансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, HCl, HBr, HF, HClO₄, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, муравьиная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, щавелевая кислота и янтарная кислота, предпочтительно HCl, HBr и H₂SO₄. Подходящие основания включают карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов (например, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, CsHCO₃, LiHCO₃), фосфаты щелочных металлов (например, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄, KH₂PO₄), алкоксиды щелочных металлов (например, NaOMe, KOMe, NaOEt, KOEt, NaOtBu, KOtBu) и гидроксиды щелочных металлов (например, NaOH, KOH, LiOH, CsOH). Предпочтительно основание представляет собой гидроксид или алкоксид щелочного металла; более предпочтительно такой гидроксид щелочного металла как NaOH, KOH, LiOH или CsOH.

В варианте осуществления взаимодействие проводят в присутствии воды, органического растворителя или их смесей.

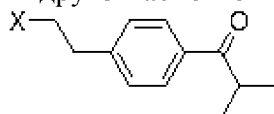
В конкретном варианте осуществления взаимодействие проводят в присутствии органического растворителя, предпочтительно полярного органического растворителя, такого как THF, кетон (например, ацетон, бутанон, пентанон, метилэтилкетон, этилизопропилкетон), сложный эфир (например, EtOAc, iPrOAc), нитрил (например, ацетонитрил, бензонитрил), амид (например, DMF, DMA, HMPA, NMP), сульфоксид (DMSO), спирт (например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, втор-бутанол, трет-бутанол) или их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления, взаимодействие проводят в присутствии неорганического основания, предпочтительно гидроксида щелочного металла, и полярного органического растворителя.

В варианте осуществления взаимодействие проводят при температуре от 0°C до 180°C, предпочтительно при температуре от 20°C до 160°C, предпочтительно от 30°C до 100°C.

В предпочтительном варианте осуществления гидролиз сложноэфирной группы происходит в основных условиях, используемых для взаимодействия соединения формулы (V), где R^2 обозначает H, с соединением формулы (VI), так что биластин, или его соль, или сольват получают непосредственно за одну стадию из соединения формулы (V), где R^2 обозначает H, или его соли, или сольвата.

В другом аспекте изобретение касается применения соединения формулы (II)

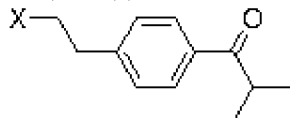


(II)

или его сольвата, где X обозначает уходящую группу, в качестве промежуточного продукта при получении биластина.

В варианте осуществления X выбран из Cl, Br, I, OMs, OTs и OTf; предпочтительно X обозначает Cl или Br; более предпочтительно X обозначает Cl.

Еще в одном аспекте изобретение касается соединения формулы (II')



(II')

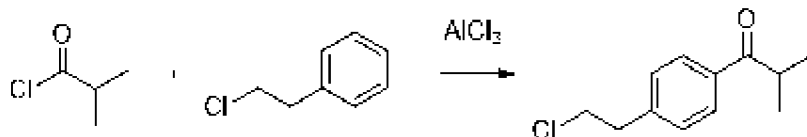
или его сольвата, где X выбран из Cl, I, OMs, OTs и OTf.

В предпочтительном варианте осуществления, X обозначает Cl.

Следует понимать, что область настоящего описания включает все возможные комбинации раскрытых здесь вариантов осуществления.

ПРИМЕРЫ

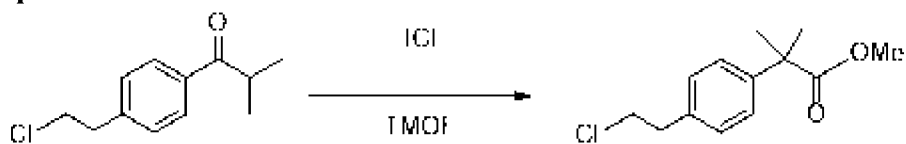
Пример 1: получение 1-(4-(2-хлорэтил)фенил)-2-метилпропан-1-она



В реакционном сосуде охлаждают $iPrCOCl$ (8,2 г) до 9°C и смешивают с $AlCl_3$ (5,2 г). Добавляют по капле 2-хлорбензол (4,3 г) и смесь перемешивают в течение 60 мин., выливают в HCl 1M (50 мл) при 0°C. Добавляют ТВМЕ (10 мл) и смесь перемешивают. Органический слой промывают $NaOH$ 1M (25 мл), отделяют, дегидратируют с помощью безводного сульфата натрия и затем конденсируют, и удаляют растворитель в вакууме. Получают 7,4 г 1-(4-(2-хлорэтил)фенил)-2-метилпропан-1-она с 100% выходом и 90%

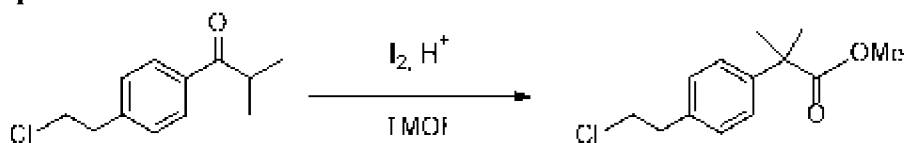
степенью чистоты.

Пример 2: получение метилового эфира 2-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропионовой кислоты



В круглодонную колбу с обратным холодильником добавляют ICl (9,6 мл) к раствору 1-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропан-1-она (13,42 г) в TMOF (55 мл). Смесь достаточно бурно реагирует при экзотермической реакции. Через несколько минут, когда прекращается выделение пузырей и рефлюкс, смесь охлаждают и проводят обработку следующим образом: смесь гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия (120 мл) и экстрагируют дихлорметаном (80 мл × 3). Органический слой промывают раствором Na₂S₂O₃ (10%, 150 мл), сушат безводным сульфатом натрия и концентрируют. Получают 15,03 г метилового эфира 2-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропионовой кислоты с 98% выходом и 85% степенью чистоты.

Пример 3: получение метилового эфира 2-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропионовой кислоты



Добавляют I₂ (794 мг) в круглодонную колбу с 1-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропан-1-оном (200 мг) в TMOF (913 мкл). Смесь перемешивают в течение 5 мин. перед добавлением серной кислоты (22 мкл). В этот момент колбу нагревают до 80°C. Через 1 час обработку завершают, добавляя раствор NaHCO₃ (5 мл) и затем проводя экстракцию дихлорметаном (5 мл × 3). Органический слой промывают раствором Na₂S₂O₃ (20 мл), сушат безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают 0,226 г метилового эфира 2-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропионовой кислоты с выходом 99% и 86% степенью чистоты.

Пример 4: получение метилового эфира 2-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропионовой кислоты

Растворяют I₂ (290 мг) в 1,65 мл 0,23 М раствора HCl в MeOH. Этот раствор смешивают с 1-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропан-1-оном (200 мг) и TMOF (400 мг). Смесь нагревают до 100°C в течение 10 мин., охлаждают до комнатной температуры и выливают в 5 мл раствора Na₂S₂O₃. Смесь экстрагируют DCM (2×5 мл). Органический слой промывают раствором Na₂S₂O₃ (5 мл), сушат безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают 0,220 г метилового эфира 2-[4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропионовой кислоты с 96% выходом и 70% степенью чистоты.

По-другому, метиловый эфир [4-(2-хлорэтил)фенил]-2-метилпропионовой кислоты получают также в примере 4, но используя этилхлорформиат в качестве источника

кислоты вместо раствора HCl в MeOH.

Сравнение производительностей

В следующей таблице производительность и продолжительность циклов способа по изобретению сравнивают с показателями лучших или ближайших примеров прототипов. Производительность соответствует количеству полученного продукта формулы (III) относительно общего количества исходных материалов, реагентов и растворителей, используемых в процессе. Это показатель экономической эффективности процесса и поэтому имеет большое значение для производства в промышленном масштабе.

Ссылка ^[a]	Примеры	Производительность kg _{продукт} /kg _{загрузка} ^[b]	Продолжительность цикла ^[c]	Комментарий
WO2009/102155	Пр.1 и Пр.5	0,062	20 час.	Лучший результат -OMs продукт
WO2009/102155	Пр.1 и Пр.7	0,017	20 час.	-Cl продукт
CN104151160A	Пр.1	0,094 ^[d]	1 час.	Лучший результат -OEt продукт (неуходящая группа)
Synth. Comm. 2011, 41, 1394.	Реакция очетания Стилле	0,010	21 час.	-OMs продукт
CN104326909A	Пр.1 и Пр.4	0,063	24 час.	Лучший результат -Br продукт
Изобретение	Пр.1 и Пр.2	0,106	2 час.	-Cl продукт

^[a] Патент CN 102675101 A не содержит подробного описания экспериментальной процедуры.

^[b] Определение суммарного количества исходных материалов, реагентов и растворителей, использованных на реакционной стадии. Используемые во время работы растворители и растворы не учитывают.

^[c] Учитывая время реакции без обработки.

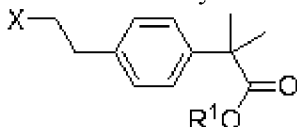
^[d] Учитывая концентрацию 1M в толуоле (типовая товарная форма), поскольку отсутствуют данные по объему растворителя.

Как показано выше, способ по изобретению допускает получение соединений формулы (III) с очень высокой производительностью и короткими временами взаимодействия. Следовательно, данный способ является высоко эффективным экономически и очень подходит для промышленного производства. Кроме того, способ не

требует использования металлоорганических или высокотоксичных реагентов, как другие способы прототипов. Наконец, получаемые соединения формулы (III) уже включают уходящую группу, необходимую для последующей реакции с пиперидинильным соединением и поэтому не требуют дополнительной реакционной стадии для его использования в получении биластина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (III)



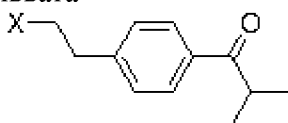
(III)

или его сольвата, где

X обозначает уходящую группу; и

R¹ обозначает C₁-C₆ алкил;

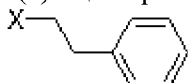
который включает окислительную перегруппировку соединения формулы (II) или его сольвата



(II)

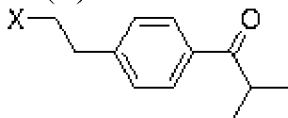
2. Способ по п. 1, который включает:

(а) ацилирование соединения формулы (I)



(I)

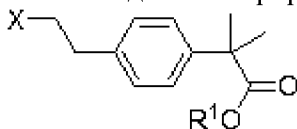
или его сольвата, где X обозначает уходящую группу, с получением соединения формулы (II)



(II)

или его сольвата, и

(b) окислительную перегруппировку соединения формулы (II) или его сольвата с получением соединения формулы (III)



(III)

или его сольвата, где R¹ обозначает C₁-C₆ алкил.

3. Способ по п. 1, где X выбран из Cl, Br, I, OMs, OTs и OTf.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где окислительную перегруппировку выполняют в присутствии три(C₁-C₆)алкилового ортоэфира, (C₁-C₆)алканолоа или их смеси, окислителя и кислотного катализатора.

5. Способ по п. 4, где окислитель представляет собой йодсодержащий окислитель, такой как I₂, ICl, ICl₃, HIO₃, PhI(OAc)₂, PhI(OCOCF₃)₂, PhI(OTf)₂, PhI(OH)OTs, PhIO, NIS,

IBX или DMP.

6. Способ по любому из п.п.4 или 5, где кислотный катализатор выбран из серной кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, лимонной кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты и яблочной кислоты.

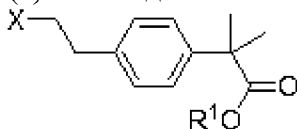
7. Способ по любому из п.п.2-6, где ацилирование выполняют в присутствии агента ацилирования, выбранного из $(iPrCO)_2O$ и соединения формулы $iPrCO-Z$, где Z выбран из OH, Cl, Br и I.

8. Способ по любому из п.п.2-7, где ацилирование выполняют в присутствии протонной кислоты и/или кислоты Льюиса.

9. Способ по любому из п.п.1-8, который включает преобразование соединения формулы (III) или его сольвата в биластин, или его соль, или сольват.

10. Способ по любому из п.п.1-9, который дополнительно включает:

(с) взаимодействие соединения формулы (III)



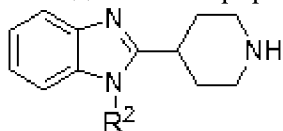
(III)

или его сольвата, где

X обозначает уходящую группу; и

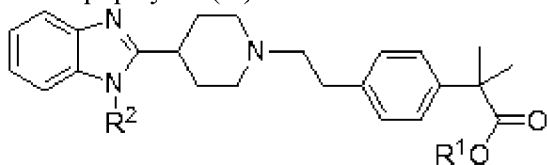
R^1 обозначает C_1 - C_6 алкил;

с соединением формулы (IV)



(IV)

или его солью, или сольватом, где R^2 выбран из H и $-CH_2CH_2OEt$; с получением соединения формулы (V)



(V)

или его соли, или сольвата; и

(d) преобразование соединения формулы (V), или его соли, или сольвата в биластин, или его соль, или сольват.

11. Способ по п.10, где R^2 в соединениях формулы (IV) и (V) обозначает $-CH_2CH_2OEt$, и стадия (d) включает гидролиз сложноэфирной группы в соединении

формулы (V), или его соли, или сольвата с получением биластина, или его соли, или сольвата.

12. Способ по п.10, где R^2 в соединениях формулы (IV) и (V) обозначает H, и стадия (d) включает:

(d1) взаимодействие соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R^2 обозначает H, с соединением формулы (VI)



(VI)

где Y представляет собой уходящую группу, с получением соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R^2 обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$; и

(d2) гидролиз сложноэфирной группы в соединении формулы (V), или его соли, или сольвате, где R^2 обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, с получением биластина, или его соли, или сольвата.

13. Способ по любому из п.п.10 или 12, где стадия (d) включает взаимодействие соединения формулы (V), или его соли, или сольвата, где R^2 обозначает H, с соединением формулы (VI)

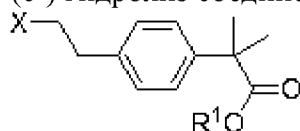


(VI)

где Y представляет собой уходящую группу, и гидролиз сложноэфирной группы в соединении формулы (V), или его соли, или сольвате с получением биластина, или его соли, или сольвата за одну стадию.

14. Способ по любому из п.п.1-9, который дополнительно включает:

(с') гидролиз соединения формулы (III)



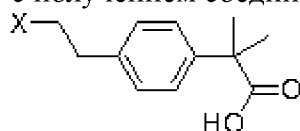
(III)

или его сольвата, где

X обозначает уходящую группу; и

R^1 обозначает $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

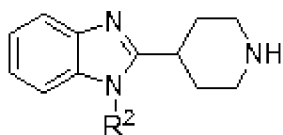
с получением соединения формулы (III')



(III')

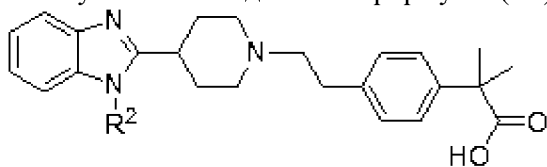
или его соли, или сольвата;

(d') взаимодействие соединения формулы (III'), или его соли, или сольвата с соединением формулы (IV)



(IV)

или его солью, или сольватом, где R^2 выбран из H и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$,
с получением соединения формулы (V')

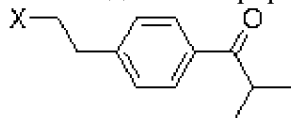


(V')

или его соли, или сольвата; и

(e') если необходимо, преобразование соединения формулы (V'), или его соли, или сольвата в биластин, или его соль, или сольват.

15. Соединение формулы (II')



(II')

или его сольват, где X выбран из Cl, I, OMs, OTs и OTf.

По доверенности