

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190989 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.05

(51) Int. Cl. C07D 241/04 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.14

(54) НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНИЛ-ЭТОКСИ-
БРОМФЕНИЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ПОЛУЧЕНИИ СОДЕРЖАЩИХ ИХ
СОЕДИНЕНИЙ

(31) 18306354.4

(32) 2018.10.15

(33) EP

(86) PCT/EP2019/077729

(87) WO 2020/078875 2020.04.23

(71) Заявитель:

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

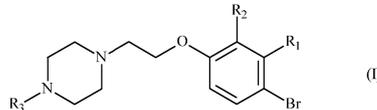
(72) Изобретатель:

Борегар Луи-Филипп, Бертран
Марсьяль, Жигер Паскаль (CA),
Ардун Кристоф, Скьяви Бруно (FR)

(74) Представитель:

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

(57) Способ промышленного синтеза соединения формулы (I).



A1

202190989

202190989

A1

НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНИЛ-ЭТОКСИ-
БРОМФЕНИЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ПОЛУЧЕНИИ СОДЕРЖАЩИХ ИХ
СОЕДИНЕНИЙ

5

Настоящее изобретение относится к новому способу получения пиперазинил-этоксибромфенила и производных пиперазинил-этоксифенилбороновой кислоты и к их применению в получении содержащих их соединений.

10

Более конкретно, настоящее изобретение относится к новому способу получения 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина и 1-{2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил}-4-метилпиперазина и к их применению в получении содержащих их соединений.

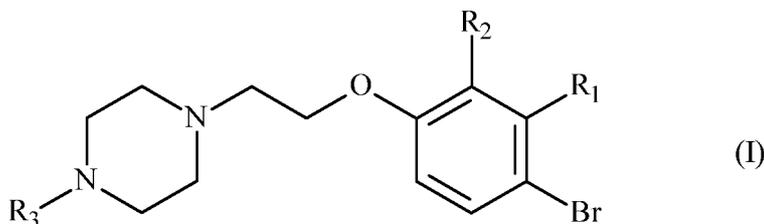
15

Ещё более конкретно настоящее изобретение относится к новому способу получения 1-{2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил}-4-метилпиперазина и к его применению в получении 2-{[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пирозол-5-ил]метокси}фенил)пропановой кислоты, упоминается здесь как «Соединение 1», и 2-{[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановой кислоты, упоминается здесь как «Соединение 2».

20

В частности, настоящее изобретение относится к способу получения пиперазинил-этоксибромфенильного соединения формулы (I):

25



в которой:

♦ R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или

30

разветвлённую (C₁-C₆)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

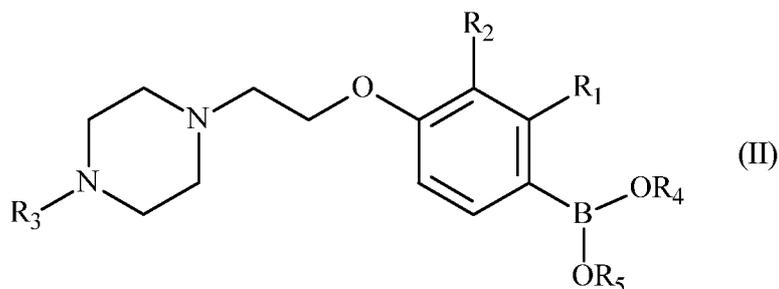
♦ R₃ представляет собой линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу.

5 В частности, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в которой:

♦ R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена или линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу,

10 ♦ R₃ представляет собой линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу.

Настоящее изобретение также относится к способу получения пиперазинил-этоксифенилбороновой кислоты - соединение формулы (II):



15 в которой:

♦ R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

20 ♦ R₃ представляет собой линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу,

♦ R₄ и R₅ представляют собой водород, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, или R₄ и R₅ образуют с несущими их атомами кислорода кольцо, которое может быть замещено одной-четырьмя линейными или разветвлёнными (C₁-C₆)алкильными группами.

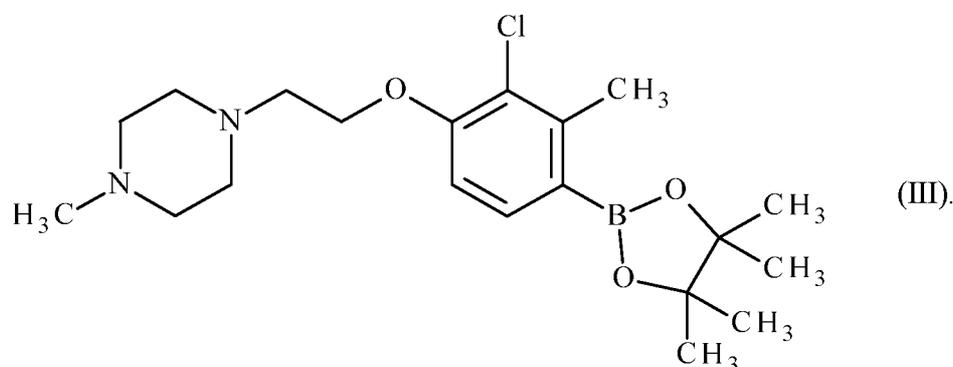
25 В частности, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (II), в которой:

♦ R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена или линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу,

♦ R₃ представляет собой линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу,

5 ♦ R₄ и R₅ представляют собой водород, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, или R₄ и R₅ образуют с несущими их атомами кислорода кольцо, которое может быть замещено одной-четырьмя линейными или разветвлёнными (C₁-C₆)алкильными группами.

10 Более конкретно настоящее изобретение относится к способу получения 1-{2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил}-4-метилпиперазина формулы (III):



15 Соединения формул (I), (II) и (III), полученные в соответствии со способом, предлагаемым в изобретении, пригодны для синтеза Соединения 1 или для синтеза Соединения 2 а также их близкие по структуре аналоги.

20 В частности, Соединение 1 и Соединение 2 обладают проапоптотическими свойствами, а именно, они способны ингибировать белок Mcl-1, антиапоптотический член семейства Bcl-2, который сверхэкспрессируется при различных типах рака, что делает возможным использование Соединение 1 и Соединение 2 при патологиях, включающих дефект апоптоза, таких как, например, лечение рака, а также иммунных и аутоиммунных заболеваний.

25 Принимая во внимание фармацевтическую ценность этих соединений, важно иметь возможность получать их с помощью эффективного способа синтеза, который легко переносится в промышленный масштаб и который обеспечивает Соединение 1 или Соединение 2 с хорошим выходом и

превосходной чистотой, исходя из экономичных и легко доступных исходных веществ.

Получение Соединения 1 и его фармакологические эффекты на различных моделях рака описаны в литературных источниках (Kotschy и соавт. *Nature* 2016, 538, 477-482 и соответствующая дополнительная информация, которая включена в качестве ссылки). Кроме того, Соединение 1, Соединение 2 и их близкие по структуре аналоги, их получение, их использование в качестве ингибиторов Mcl-1 для лечения рака и их фармацевтические составы описаны в WO 2015/097123. В частности, способ синтеза соединения формулы (III) конкретно раскрыт в Способе получения 5b заявки WO 2015/097123, в котором соединение формулы (III) получают в ходе пяти стадий, исходя из 4-бром-2-хлор-фенола. Не так давно в CN 107573360 также раскрыто альтернативное получение соединения формулы (III) из 4-бром-2-хлор-фенола за пять стадий. Помимо этого, соединение формулы (III) и его получение также конкретно раскрыты в заявках WO 2016/207226, WO 2016/207217, WO 2016/207216 и WO 2017/125224. Однако при переходе к промышленному масштабу быстро выявились трудности в реализации этого способа: в частности, риск использования легковоспламеняющихся и потенциально взрывоопасных реагентов на стадии защиты, отсутствие селективности во время реакции метилирования, а также низкий выход и многочисленные побочные продукты во время реакций борилирования и Мицунобу.

Более того, альтернативный способ синтеза соединений формулы (II) конкретно раскрыт в заявке WO 2015/097123, в которой соединения формулы (II) получают в три стадии, исходя из 2,3-дизамещенного фенола. Однако при переходе к промышленному масштабу также быстро выявились трудности в реализации этого способа: в частности, низкий выход на стадии бромирования, низкий выход и многочисленные побочные продукты во время реакции Мицунобу и низкий выход во время стадии борилирования.

Следовательно, поиск новых эффективных путей синтеза все ещё продолжается, и заявитель продолжил свои исследования с целью разработки нового синтеза, который обеспечивает соединения формул (I), (II) или (III) воспроизводимым способом, с превосходными выходами и без необходимости трудоёмкой очистки с чистотой, совместимой с его использованием в качестве фармацевтически приемлемого промежуточного соединения.

В частности, в настоящее время заявителем был разработан новый способ синтеза, позволяющий получать соединения формул (I) и (II) воспроизводимым способом без необходимости трудоёмкой очистки, используя производные 1,2-дизамещенного-3-бромфенила в качестве исходного вещества. Это новое
5 исходное вещество имеет то преимущество, что является простым и легко доступным в больших количествах по более низкой цене. В частности, заявителем был разработан новый способ промышленного синтеза, позволяющий получать соединения формулы (III) воспроизводимым способом без
10 необходимости трудоёмкой очистки с использованием 3-бром-2-хлортолуола в качестве исходного вещества. 3-Бром-2-хлортолуол также имеет преимущество наличия в своей структуре метильной группы, что позволяет избежать включения стадии неселективного метилирования в синтез - стадии, которая была проблематичной при переносе в промышленный масштаб.

Предлагаемый в изобретении новый способ имеет преимущество
15 использования эффективной реакции региоселективного монобромирования, выдающейся реакции раскрытия цикла 1-алкил-1-азониабцикло[2.2.2] октанового соединения и эффективной реакции борилирования. Реакция
20 бромирования соединения формулы (VI), в частности 2-фтор-3-метил-фенола, с использованием *N*-бромсукцинимид (NBS) в качестве реагента уже была описана в заявке WO 2015/162515. Тем не менее, было обнаружено, что
использование реагента NBS даёт нежелательные дибромированные побочные продукты и более низкий выход. Реакция раскрытия цикла 1-алкил-1-азониабцикло[2.2.2]
октанового соединения уже описана в литературных источниках (Magas и соавт.
25 *Organic and Biomolecular Chemistry* 2012, 10, 1300-1310, которая включена в качестве ссылки). Однако заявитель обнаружил неожиданные экспериментальные условия, о которых говорится в публикации Magas.

Краткое описание способа согласно изобретению показано на схеме 1, см. ниже.

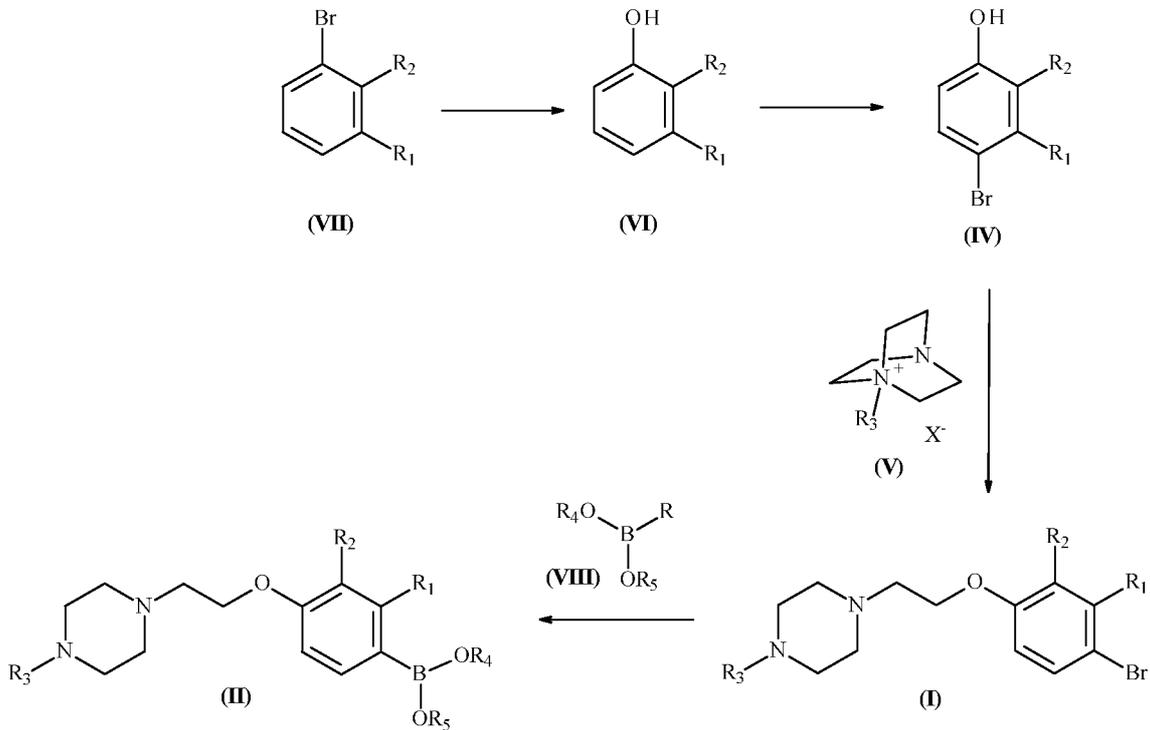
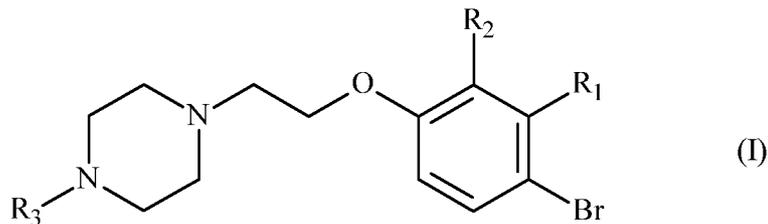


Схема 1

5

Реакции раскрытия цикла производного 1-алкил-1-азониабицикло[2.2.2]октана: (IV)+(V) -> (I)

Конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (I):



10

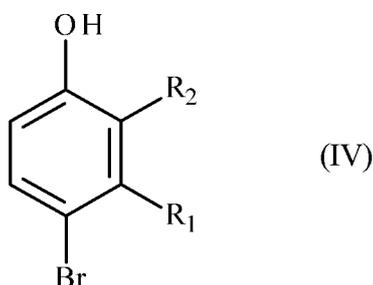
в которой:

◆ R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

15

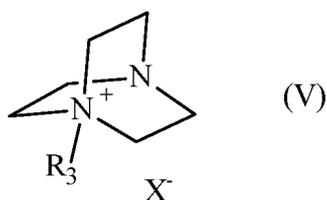
♦ R_3 представляет собой линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу,

включающему в себя стадию реакции соединения формулы (IV):



5

в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения, с соединением формулы (V):



10

в которой R_3 имеет приведённое выше определение, и X^- представляет собой одновалентный анионный противоион,

в растворителе, при высокой температуре в присутствии основания.

15

В одном варианте осуществления растворитель, который можно использовать для проведения превращения соединения формулы (IV) с образованием соединения формулы (I), предпочтительно представляет собой полярный апротонный растворитель. Среди полярных апротонных растворителей, которые можно использовать для проведения превращения соединения формулы (IV) с образованием соединения формулы (I), можно упомянуть, без каких-либо ограничений, анизол, пиридин, *N*-метил-2-пирролидон, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, диглим, диметилсульфоксид, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, полиэтиленгликоль, сульфолан.

20

Растворитель, используемый для проведения превращения соединения формулы (IV) с образованием соединения формулы (I), также может состоять из смеси двух или более растворителей из числа вышеупомянутых растворителей.

Растворителем, предпочтительно используемым для проведения превращения соединения формулы (IV) с образованием соединения формулы (I) является анизол.

Предпочтительно реакцию превращения соединения формулы (IV) в соединение формулы (I) проводят при температуре выше 135 °С, более предпочтительно от 140 °С до 150 °С. Одним из предпочтительных вариантов превращения соединения формулы (IV) в соединение формулы (I) является проведение реакции при температуре от 135 °С до 145 °С. Ещё один предпочтительный вариант превращения соединения формулы (IV) в соединение формулы (I) заключается в проведении реакции при 140 °С.

В числе оснований, которые можно использовать для осуществления превращения соединения формулы (IV) с образованием соединения формулы (I), можно упомянуть, без каких-либо ограничений, *трет*-бутоксид калия, *трет*-бутоксид лития, ацетат калия, этоксид лития, карбонатные соли, такие как карбонат цезия, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат лития.

Основание, предпочтительно используемое для проведения превращения соединения формулы (IV) с образованием соединения формулы (I), представляет собой карбонатную соль, более предпочтительно карбонат цезия.

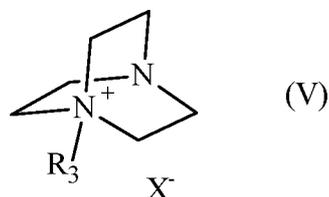
Соединение формулы (I) может быть выделено в виде свободного основания, моногидрогалогенидной соли или дигидрогалогенидной соли. Предпочтительно соединение формулы (I) может быть выделено в виде моногидрогалогенидной соли или дигидрогалогенидной соли. Более предпочтительно соединение формулы (I) выделяют в виде дигидрогалогенидной соли, даже более предпочтительно в виде дигидрохлоридной соли.

Выделение соединения формулы (I) в виде моногидрогалогенидной соли предпочтительно проводят в *трет*-бутилметиловом эфире, диоксане, толуоле, циклогексане, циклопентилметиловом эфире или этилацетате, более предпочтительно в *трет*-бутилметиловом эфире.

Выделение соединения формулы (I) в виде дигидрогалогенидной соли предпочтительно проводят в воде.

Соединение формулы (V) получают из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (также известного как DABCO; CAS номер: 280-57-9). Соединение формулы (V) может быть синтезировано путём реакции 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана с

алкилирующим агентом, выбранным из алкилгалогенида, алкилтозилата, алкилсульфата или алкилмезилата. В частности, соединение формулы (V) определено следующим образом:

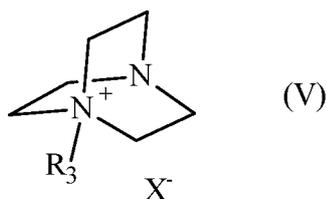


5

в которой R_3 имеет приведённое выше определение, а X^- представляет собой одновалентный анионный противоион, выбранный из галогенида, тозилата, сульфата или мезилата.

Преимущественно соединение формулы (V) определяется следующим образом:

10



в которой R_3 представляет собой метильную группу и X^- представляет собой противоион тозилата.

Предпочтительно соединение формулы (V) может быть синтезировано с метилирующим агентом, выбранным из метилгалогенида, метилтозилата (также известного как 4-метилбензол-1-сульфонат), метилсульфата или метилмезилата, более предпочтительно метилтозилата.

15

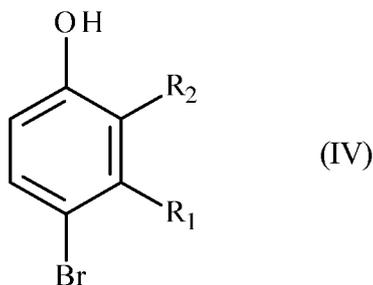
Соединение формулы (V) может быть синтезировано отдельно или *in situ*, предпочтительно *in situ*.

20

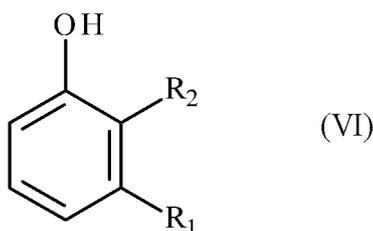
В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) получают с использованием 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана.

Реакция региоселективного монобromирования: (VI) -> (IV)

Конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу, в котором соединение формулы (IV):



5 в которой R_1 и R_2 независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу, получают реакцией региоселективного монобromирования соединения
10 формулы (VI):



в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения, в растворителе в присутствии bromирующего агента.

В предлагаемом в изобретении способе реакцию превращения соединения
15 формулы (VI) в соединение формулы (IV) проводят в присутствии 1 эквивалента bromирующего агента.

Среди bromирующих агентов, которые могут быть использованы для осуществления превращения соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV), можно упомянуть, без каких-либо ограничений, *N*-
20 bromсукцинимид, brom, bromид натрия/трихлоризоциануровая кислота, brom/ацетат натрия, bromтрихлорметан, 1,2-дibром-1,1,2,2-тетрахлорэтан, тетраbромметан, тетраbромид углерода, триbромид тетрабутиламмония, триbромид триметилфениламмония, триbромид бензилтриметиламмония, перbромид bromида пиридиния, перbромид bromида 4-диметиламинопиридиния,
25 триbромид 1-бутил-3-метилимидазолия, тригидробромид 1,8-

диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, *N*-бромфталимид, *N*-бромосахарин, *N*-
бромацетамид, 2-бром-2-циано-*N,N*-диметилацетамид, 1,3-дибром-5,5-
диметилгидантоин, дибромизоциануровая кислота, гидрат моносодия
5 бромизоцианурата, трибромид бора (17 % в дихлорметане, прибл. 1 моль/л),
трибромид бора (29 % в гептане, прибл. 1 моль/л), трибромид фосфора, бромид
бромдиметилсульфония, 5,5-диброммельдрумовая кислота, гексафторфосфат
2,4,4,6-тетрабром-2,5-циклогексадиенон, бис(2,4,6-триметилпиридин)-бромония.

Бромирующий агент, предпочтительно используемый для проведения
превращения соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы
10 (IV) представляет собой *N*-бромсукцинимид, бром, бромид
натрия/трихлоризоциануровую кислоту или бром/ацетат натрия, более
предпочтительно бром, бромид натрия/трихлоризоциануровую кислоту или
бром/ацетат натрия, ещё более предпочтительно, бром.

Среди растворителей, которые можно использовать для превращения
15 соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV), можно
упомянуть, без каких-либо ограничений, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан,
тетрагидрофуран, ацетонитрил, ацетон, диметилформамид, вода, метанол,
уксусная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота.

Растворитель, используемый для проведения превращения соединения
20 формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV), также может состоять
из смеси двух или более растворителей из числа вышеупомянутых органических
растворителей.

Растворителем, предпочтительно используемым для проведения
превращения соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы
25 (IV), является уксусная кислота, дихлорметан, смесь метанола и серной кислоты
или смесь уксусной кислоты и дихлорметана. В предпочтительном варианте
осуществления растворитель, используемый для проведения превращения
соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV),
представляет собой смесь уксусной кислоты и дихлорметана, более
30 предпочтительно смесь от 10 % об./об. до 100 % об./об. уксусной кислоты в
дихлорметане, ещё более предпочтительно, смесь от 15 % об./об. до 30 % об./об.
уксусной кислоты в дихлорметане. Преимущественно растворитель,
используемый для проведения превращения соединения формулы (VI) с

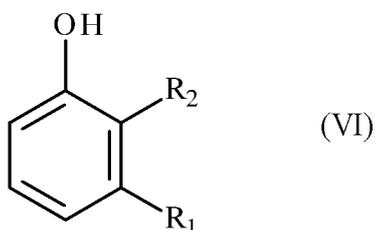
образованием соединения формулы (IV), представляет собой смесь 25 % об./об. уксусной кислоты и дихлорметана.

Предпочтительно реакцию превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (IV) проводят при температуре от -20 °С до 30 °С, более предпочтительно от -15 °С до 5 °С, ещё более предпочтительно от -15 °С до -5 °С. В другом предпочтительном варианте осуществления реакцию превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (IV) проводят при температуре от -5 °С до 5 °С.

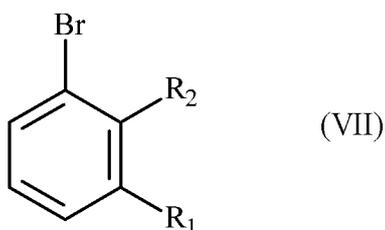
Предпочтительно реакцию бромирования можно проводить путём разбавления соединения формулы (VI) с примерно от 10 до примерно 20, более предпочтительно от примерно 10 до примерно 15, даже более предпочтительно примерно 10 объёмов органических растворителей или смесей органических растворителей.

Реакция гидроксирования: (VII) -> (VI)

Конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу, в котором соединение формулы (VI):



в которой R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу, получают реакцией гидроксирования соединения формулы (VII):



в которой R₁ и R₂ имеют приведённые выше определения,

в растворителе в присутствии комплекса переходного металла и основания.

В предлагаемом в изобретении способе реакция превращения соединения формулы (VII) в соединение формулы (VI) может быть проведена с помощью различных реакций гидроксирования, катализируемых металлами (Maleczka и соавт., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7792-7793; Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 3402-3404; Alonso и соавт., *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 5274-5284; Enthaler и соавт., *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 4912-4924; Xia и соавт., *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 13493-13496, которые включены в качестве ссылки). Преимущественно в предлагаемом в изобретении способе реакцию превращения соединения формулы (VII) в соединение формулы (VI) можно проводить в присутствии комплекса переходного металла, который представляет собой комплекс палладия, содержащий палладиевый катализатор и лиганд.

Среди палладиевых катализаторов, которые можно использовать для превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI), можно упомянуть, без каких-либо ограничений, трис(дибензилиденацетон)дипалладий $Pd_2(dba)_3$, ацетат палладия(II) $Pd(OAc)_2$, палладий на угле Pd/C, тетраакис(трифенилфосфин)палладий $Pd(PPh_3)_4$.

Палладиевый катализатор, предпочтительно используемый для проведения превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI) представляет собой $Pd_2(dba)_3$.

Среди лигандов, которые могут быть использованы для осуществления превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI), можно упомянуть, без каких-либо ограничений, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил XPhos, 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил *t*-BuXPhos.

Лиганд, предпочтительно используемый для превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI) представляет собой *t*-BuXPhos.

В предлагаемом в изобретении способе реакцию превращения соединения формулы (VII) в соединение формулы (VI) проводят в присутствии по меньшей мере 0,01 эквивалента палладиевого катализатора, более предпочтительно по меньшей мере 0,0075 эквивалента. Реакцию превращения соединения формулы (VII) в соединение формулы (VI) проводят в присутствии по меньшей

мере 0,03 эквивалента лиганда, более предпочтительно по меньшей мере 0,02 эквивалента. Преимущественно реакцию превращения соединения формулы (VII) в соединение формулы (VI) проводят в присутствии по меньшей мере 0,01 эквивалента палладиевого катализатора и по меньшей мере 0,03 эквивалента лиганда. Более предпочтительно, реакцию превращения соединения формулы (VII) в соединение формулы (VI) проводят в присутствии 0,01 эквивалента палладиевого катализатора и 0,04 эквивалента лиганда.

Среди оснований, которые можно использовать для проведения превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI), можно упомянуть, без каких-либо ограничений, ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, гидроксидные соли, такие как гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид цезия, гидроксид лития.

Основание, предпочтительно используемое для проведения превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI) представляет собой гидр оксидную соль, более предпочтительно гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид цезия, гидроксид лития, ещё более предпочтительно гидроксид калия.

Среди растворителей, которые могут быть использованы для проведения превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI), можно упомянуть, без каких-либо ограничений, 1,4-диоксан, циклопентилметилловый эфир, толуол, гептан, воду, ацетонитрил, диметилсульфоксид, *N,N*-диметилформамид, *N*-метил-2-пирролидон, *N,N*-диметилацетамид, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, *трет*-бутилметилловый эфир.

Растворитель, используемый для проведения превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI), также может состоять из смеси двух или более растворителей из числа вышеупомянутых органических растворителей, или смеси воды и растворителя из числа упомянутых выше органических растворителей.

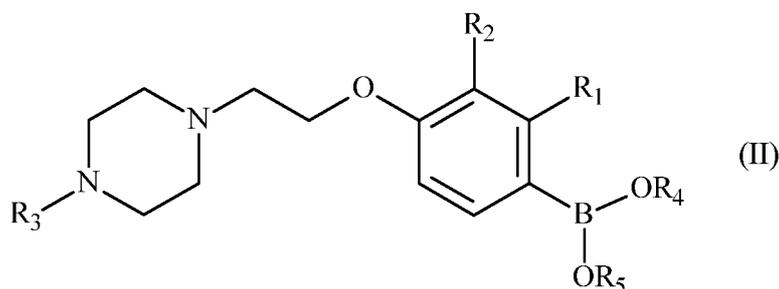
Растворителем, предпочтительно используемым для проведения превращения соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (VI) является 1,4-диоксан или смесь воды и 1,4-диоксана, более предпочтительно смесь воды и 1,4-диоксана. Преимущественно доля 1,4-

диоксана в воде составляет по меньшей мере 5 %, более предпочтительно по меньшей мере 15 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 25 %.

Преимущественный вариант осуществления относится к последовательности реакций гидроксирования и региоселективного монобромирования, превращающих соединение формулы (VII) в соединение формулы (IV) без выделения соединения формулы (VI). Во время такого выгодного варианта осуществления органический растворитель, используемый для проведения превращения невыделенного соединения формулы (VI) в соединение формулы (IV) состоит из смеси растворителей, предпочтительно, смеси 1,4-диоксана, уксусной кислоты и дихлорметана, в которой 1,4-диоксан представляет собой остаточный растворитель, поступающий с указанной стадии гидроксирования (т.е. стадии превращения соединения формулы (VII) в соединение формулы (VI)).

Реакция борилирования: (I) -> (II)

Конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (II):



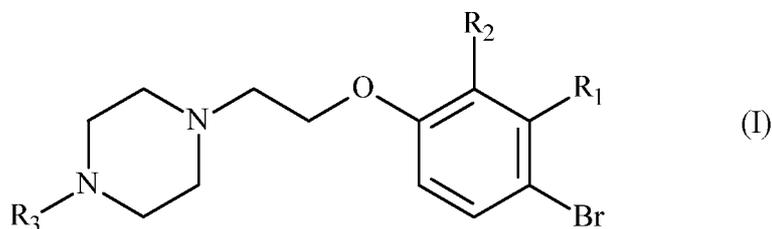
в которой:

♦ R_1 и R_2 независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

♦ R_3 представляет собой линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу,

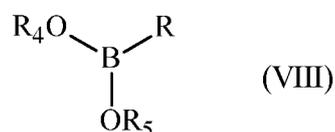
♦ R_4 и R_5 представляют собой водород, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу, или R_4 и R_5 образуют с несущими их атомами кислорода кольцо, которое может быть замещено одной-четырьмя линейными или разветвленными (C_1 - C_6)алкильными группами,

включающему в себя стадию реакции соединения формулы (I),



5

в которой R_1 , R_2 и R_3 имеют приведённые выше определения, с эфиром бороновой кислоты формулы (VIII):



10 в которой R_4 и R_5 имеют приведённые выше определения и R представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси-группу, или группу (C_0 - C_6)алкил- $B(OR_4)(OR_5)$.

15 В предлагаемом в изобретении способе превращение соединения формулы (I) в соединение формулы (II) состоит из действия соединения формулы (VIII), в которой R представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, или линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси-группу, в органическом растворителе или смеси органических растворителей в присутствии основания. Преимущественно реакцию превращения соединения формулы (I) в соединение формулы (II) проводят в тетрагидрофуране или 2-метилтетрагидрофуране, более предпочтительно 2-метилтетрагидрофуране. Предпочтительно, реакцию превращения соединения формулы (I) в соединение формулы (II) проводят в присутствии *n*-бутиллития.

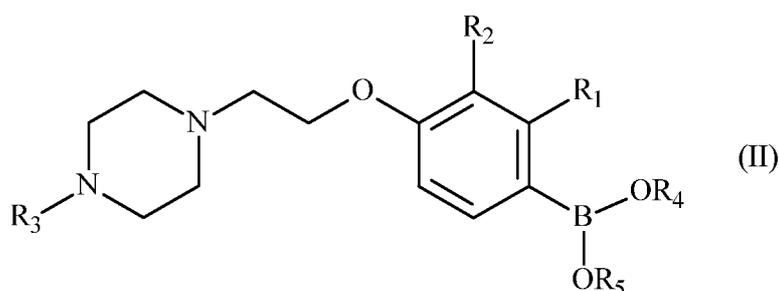
25 В качестве альтернативы, в предлагаемом в изобретении способе превращение соединения формулы (I) в соединение формулы (II) заключается в действии соединения формулы (VIII), в которой R представляет собой группу (C_0 - C_6)алкил- $B(OR_4)(OR_5)$, в органическом растворителе или смеси органических растворителей в присутствии основания и комплекса палладия

(борилирование Мияуры). Предпочтительно указанный комплекс палладия представляет собой дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.

Соединение формулы (I) предпочтительно используют в качестве свободного основания для его превращения в соединение формулы (II). Когда
5 соединение формулы (I) представляет собой соль дигидрогалогенида, два дополнительных эквивалента указанного основания предпочтительно добавляют в реакционную смесь для осуществления превращения соединения формулы (I) с образованием соединения формулы (II).

Чтобы осуществить превращение соединения формулы (I) с образованием
10 соединения формулы (II), соединение формулы (I) преимущественно получают реакцией соединения формулы (IV) с соединением формулы (V).

Преимущественно настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (II):



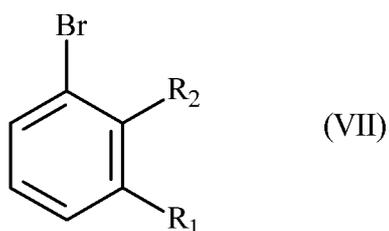
15 в которой:

◆ R_1 и R_2 независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

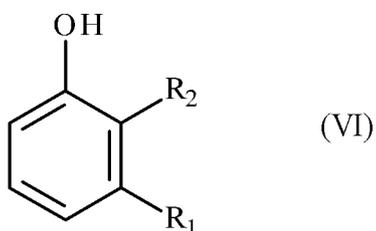
20 ◆ R_3 представляет собой линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу,

◆ R_4 и R_5 представляют собой водород, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу, или R_4 и R_5 образуют с несущими их атомами кислорода кольцо, которое может быть замещено одной-четырьмя линейными
25 или разветвлёнными (C_1 - C_6)алкильными группами,

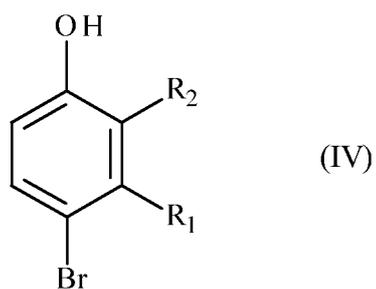
отличающемся тем, что соединение формулы (VII):



5 в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения,
подвергают реакции гидроксирования в присутствии комплекса
переходного металла и основания в растворителе,
с получением соединения формулы (VI):

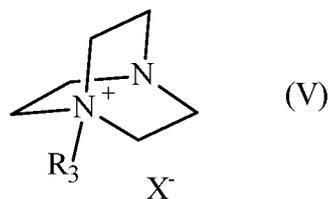


10 в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения,
при этом соединение формулы (VI) подвергают реакции региоселективного
монобромирования в присутствии бромлирующего агента в растворителе,
с получением соединения формулы (IV):

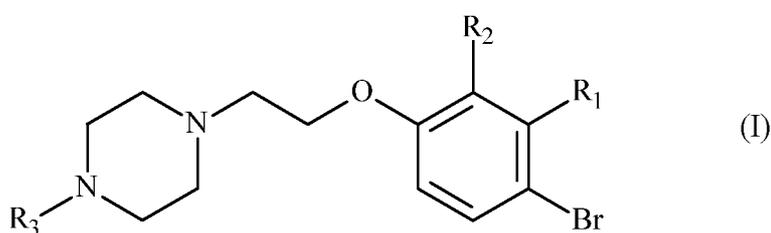


15 в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения,

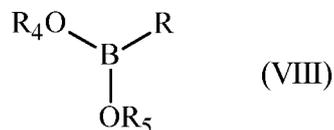
при этом соединение формулы (IV) реагирует в растворителе при высокой температуре в присутствии основания и соединения формулы (V):



5 в которой R₃ имеет приведённое выше определение, и X⁻ представляет собой одновалентный анионный противоион, с получением соединения формулы (I):



10 в которой R₁, R₂ и R₃ имеют приведённые выше определения, при этом соединение формулы (I) подвергают реакции борилирования в присутствии эфира бороновой кислоты формулы (VIII):

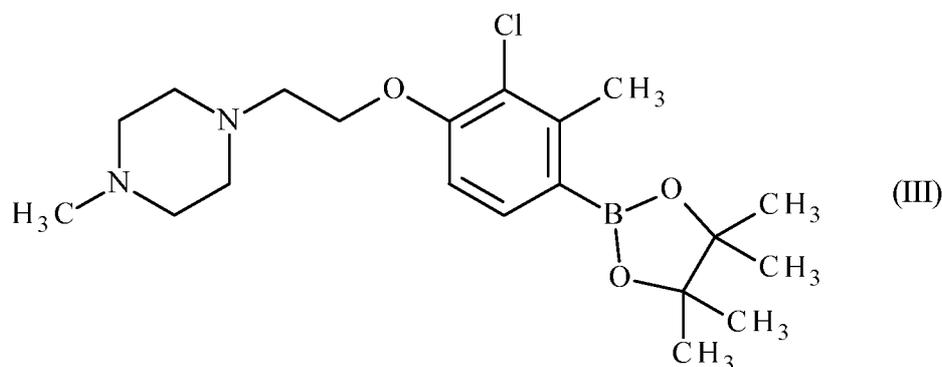


15 в которой R₄ и R₅ имеют определения, приведенные для формулы (II) и R представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси-группу, или группу (C₀-C₆)алкил-B(OR₄)(OR₅), с получением соединения формулы (II).

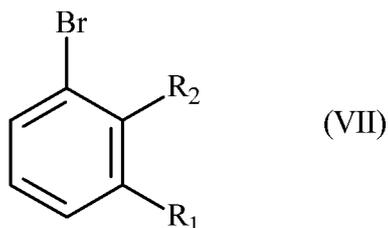
20 В конкретном варианте осуществления R₁ предпочтительно представляет собой атом галогена или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, более предпочтительно атом фтора, атом хлора, этильную группу или метильную группу, еще более предпочтительно метильную группу. R₂ представляет собой преимущественно атом галогена или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, более предпочтительно атом хлора или метильную группу, ещё более предпочтительно атом хлора. В частности, R₃ представляет собой метильную группу. Более конкретно, R₁ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, R₂ представляет собой

атом галогена и R₃ представляет собой метильную группу. Ещё более конкретно R₁ и R₃ представляют собой метильную группу и R₂ представляет собой атом хлора. Предпочтительно R₄ и R₅ образуют с атомами кислорода, несущими их, кольцо, которое может быть диоксаборетаном, диоксабороланом, диоксаборинаном или диоксаборепаном, более предпочтительно диоксаборолановое кольцо. Преимущественно R₄ и R₅ образуют с несущими их атомами кислорода кольцо, которое может быть замещено одной-четырьмя линейными или разветвленными (C₁-C₆)алкильными группами. Более предпочтительно R₄ и R₅ с атомами кислорода, несущими их, образуют 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ильное кольцо.

Преимущественно, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (III):

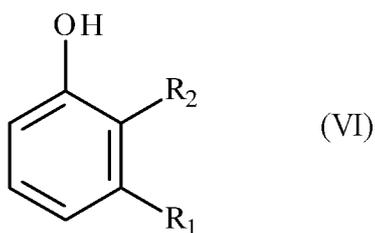


отличающемся тем, что соединение формулы (VII):

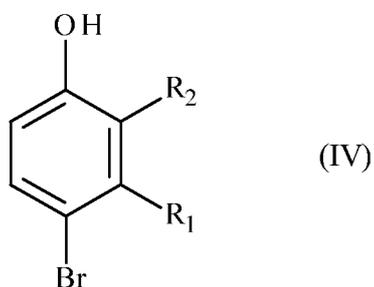


15 в которой R₁ представляет собой метильную группу и R₂ представляет собой атом хлора, подвергают реакции гидроксирования в присутствии комплекса переходного металла и основания в растворителе,

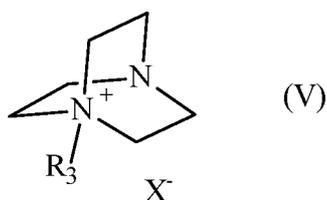
с получением соединения формулы (VI):



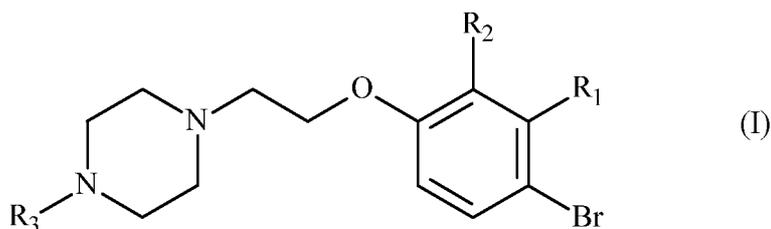
в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения,
при этом соединение формулы (VI) подвергают реакции региоселективного
5 монобromирования в присутствии бромлирующего агента в растворителе,
с получением соединения формулы (IV):



в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения,
при этом соединение формулы (IV) реагирует в растворителе при высокой
10 температуре в присутствии основания и соединения формулы (V):



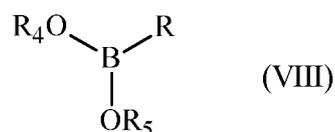
в которой R_3 представляет собой метильную группу, а X^- представляет
собой одновалентный анионный противоион,
с получением соединения формулы (I):



15

в которой R_1 , R_2 и R_3 имеют приведённые выше определения,

при этом соединение формулы (I) подвергают реакции борилирования в присутствии эфира бороновой кислоты формулы (VIII):



5 в которой R₄ и R₅ с атомами кислорода, несущими их, образуют 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ильное кольцо и R представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, или группу (C₀-C₆)алкил-B(OR₄)(OR₅),

с получением соединения формулы (III).

10 Соединение формулы (V), (VII) и (VIII) коммерчески доступны или легко могут быть получены специалистом в данной области техники с использованием химических реакций, которые являются обычными или описаны в литературных источниках.

Данный способ особенно выгоден по следующим причинам:

15 - он позволяет получать соединение формулы (I) в промышленном масштабе с превосходными выходами, исходя из простого и недорогого исходного вещества без необходимости трудоёмкой очистки;

20 - он позволяет получать соединение формулы (II), более конкретно соединение формулы (III), в промышленном масштабе с превосходными выходами, исходя из простого и недорогого исходного вещества без необходимости трудоёмкой очистки;

- позволяет избежать летучих промежуточных соединений, а также использования легко воспламеняющихся и потенциально взрывоопасных реагентов;

25 - позволяет достичь высокого уровня чистоты с использованием стандартных методов кристаллизации.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (VII) для синтеза соединения формулы (I) или соединения формулы (II). Альтернативно, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (VII) в которой R₁ представляет собой метильную группу и 30 R₂ представляет собой атом хлора для синтеза соединения 1 или Соединение 2.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (V) для синтеза соединения формулы (I) или соединения формулы (II). Альтернативно, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (V) в которой R₃ представляет собой метильную группу для синтеза Соединения 1 или Соединения 2.

Соединение формулы (II) или соединение формулы (III), полученное таким образом, впоследствии подвергают ряду обычных химических реакций, таких как описанные в заявке WO 2015/097123, с получением Соединения 1 или Соединения 2, а также их близких по структуре аналогов. Преимущественно, соединение формулы (III), полученное согласно настоящему изобретению, можно использовать в реакции перекрёстного сочетания, такой как реакция перекрёстного сочетания типа Сузуки, для получения Соединения 1 или Соединения 2.

Преимущественно, Соединение 1 или Соединение 2 получают с использованием 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана во время способа получения соединения формулы (II) или соединения формулы (III).

Чтобы правильно подтвердить пути реакции, промежуточные соединения синтеза были систематически выделены и охарактеризованы. Однако можно значительно оптимизировать процедуры, ограничив количество выделяемых промежуточных соединений.

Предпочтительно реагенты перемешивают во время реакции с использованием подходящих механических перемешивателей или мешалок. Реакции можно проводить от примерно 2 до примерно 24 часов или более, в зависимости от температур, объёмов разбавления, катализаторов, концентраций и/или природы веществ в реакционных смесях. Используемый в настоящей заявке термин «примерно» означает +/- 5 %, в частности +/- 2 %, более конкретно +/- 1 %.

Структуры описанных соединений подтверждено обычными спектроскопическими методами. Например, данные ¹H ЯМР представлены в виде дельта-значений, выраженных в частях на миллион (част. на млн.), с использованием остаточного пика растворителя (7.26 част. на млн. для CDCl₃) в качестве внутреннего стандарта. Паттерны расщепления обозначены как: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), br или brs (широкий синглет).

Приведённые ниже примеры поясняют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

ПРИМЕР 1: Получение 2-хлор-3-метилфенола (реакция гидроксилирования)

5 Раствор 1-бром-2-хлор-3-метилбензола (5.00 г; 24,33 ммоль) в диоксане (12,5 мл) и раствор гидроксида калия (2,25 г; 40,14 ммоль) в воде (12,5 мл) дегазировали азотом в течение 15 минут. Растворы объединяли. Добавляли *t*-BuXPhos (827 мг; 1.95 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (446 мг; 0.48 ммоль) и реакционную смесь нагревали в запечатанной пробирке при 100 °С в течение 35 минут.
10 Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и промывали с помощью *трет*-бутилметилового эфира. Водную фазу снова экстрагировали посредством 1 н. раствора NaOH, подкисляли до pH 4 посредством 3 н. раствора соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Объединённые органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в
15 заголовке соединения в виде бледно-жёлтого твёрдого вещества (2,8 г, 80 % выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ част. на млн. 6.97-7.11 (m, 1H); 6.73-6.90 (m, 2H); 5.88 (brs, 1H); 2.37 (s, 3H)

20 ПРИМЕР 2: Получение 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (реакция региоселективного монобромирования)

Раствор брома (1089 г; 6.82 моль) в дихлорметане (1,94 л; 2 об.) добавляли при 0 °С к раствору 2-хлор-3-метилфенола (972 г; 6,82 моль), который можно получить, как описано в Примере 1 выше, в смеси дихлорметана (5,35 л; 5,5 об.)
25 и уксусной кислоты (2,43 л; 2.5 об.). После перемешивания в течение 15 минут при 0 °С, реакционную смесь нагревали при комнатной температуре и промывали водой и посредством 5 % раствора KHCO₃, затем сушили над сульфатом натрия. После фильтрации продукт получали путём концентрации досуха и переводили как есть в следующую стадию (1.44 кг; 95 %).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ част. на млн. 7.35 (d, J = 8.8 Гц, 1H); 6.78 (d, J = 8.6 Гц, 1H); 5.64 (brs, 1H); 2.49 (s, 3H)

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ част. на млн. 150.7, 135.9, 131.2, 121.1, 115.3, 114.5, 20.8

ЖХ-МС [ЭРИ] m/z: 219.0, 219.8 [M+H]⁺

ПРИМЕР 3: Получение 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (реакция региоселективного монобромирования – другие условия)

5 Раствор бромлирующего агента (1 экв.) в растворителе добавляли при 0 °С к раствору 2-хлор-3-метилфенола (100 мг) в растворителе. После перемешивания в течение 15 минут при 0 °С, реакционную смесь промывали водой и посредством 5 % раствора КНСО₃, затем сушили над сульфатом натрия. После фильтрации, продукт получали путём концентрации досуха и переводили как есть в
10 следующую стадию. Состав ожидаемого продукта подтверждён с помощью ¹H ЯМР и значения дельты являются такими же, как найденные для Примера 2 выше.

Таблица 1. Экспериментальные условия, использованные для приготовления 4-бром-2-хлор-3-метилфенола

Номер	Бромирующий агент	Растворитель	Растворение (об.)	Выход
1	<i>N</i> -бромсукцинимид	Метанол + серная кислота	15	78 %
2	бром	Уксусная кислота	15	89 %
3	бром	Дихлорметан	15	83 %
4	бром	Уксусная кислота 25 % об./об. в дихлорметане	15	88 %
5	бром	Уксусная кислота 25 % об./об. в дихлорметане	10	92 %

15

ПРИМЕР 4: Получение 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (гидроксилирование в одном реакторе и реакция региоселективного монобромирования)

Раствор 1-бром-2-хлор-3-метилбензола (354 г; 1.72 моль) и гидроксида калия (242 г; 4.30 моль) в 1,4-диоксане (710 мл; 2.0 об.) и воде (2150 мл; 6.0 об.) дегазировали, при перемешивании, с азотом в течение 15 минут. Добавляли *t*-BuXphos (29.2 г; 0.069 моль) и Pd₂(dba)₃ (15.8 г; 0,017 моль) и суспензию нагревали кипячения с обратным холодильником (90-95 °С) в течение 60 минут. Завершение реакции было подтверждено с помощью ВЭЖХ. Полученную суспензию охлаждали до 20-25 °С. Добавляли *трет*-бутил-метилвый эфир (800

20

мл) и двухфазную смесь перемешивали в течение 10 - 15 минут. Остаток катализатора удаляли фильтрованием через подушку из целита, и осадок ополаскивали с помощью *трет*-бутил-метилового эфира и 1 н. раствора гидроксида калия. Водную фазу промывали три раза посредством *трет*-бутил-метилового эфира, затем подкисляли до pH 1 - 2 с помощью 12 н. раствора соляной кислоты. Раствор экстрагировали три раза дихлорметаном, затем объём раствора был скорректирован (1153 мл; 5.0 об. относительно фенола) с дихлорметаном чтобы сжать при соответствующей концентрации на следующей стадии. Концентрацию 2-хлор-3-метилфенола в растворе определяли количественным анализом GC-FID (128.1 мг/мл; 230.6 г; 1.617 моль).

Раствор 2-хлор-3-метилфенола загружали в 5 л реактор и добавляли уксусную кислоту (584 мл; 2,5 об. относительно фенола). Раствор затем охлаждали до -10 °C / -15 °C под азотом и добавляли раствор брома (258.5 г; 1.617 моль) в дихлорметане (477 мл; 2.1 об. относительно фенола) в течение 70 минут между -13 °C и -7 °C. Добавляли ещё бром (3,5 г; 0.022 моль) в дихлорметан (20 мл; 0.06 об.). Добавляли воду (1,4 л) в течение 10 минут между -11 °C и 2 °C. Раствор нагревали до 20 - 25 °C и добавляли бисульфит натрия (50 г; 0,48 моль). Раствор перемешивали в течение 15 - 20 минут. Фазы разделяли, и затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединённые органические фазы дважды промывали водой, два раза 10 % раствором бикарбоната калия и рассолом. Раствор сушили над сульфатом магния. Осадок промывали дихлорметаном. Растворители выпаривали под вакуумом и остаточный 1,4-диоксан был подвергнут азеотропной перегонке с гептанами, чтобы получить продукт, указанный в заголовке в виде бледно-коричневого твёрдого вещества (353 г, выход сырого продукта: 92,6 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ част. на млн. 7.35 (d, J = 8.8 Гц, 1H); 6.78 (d, J = 8.6 Гц, 1H); 5.64 (brs, 1H); 2.49 (s, 3H)

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ част. на млн. 150.7, 135.9, 131.2, 121.1, 115.3, 114.5, 20.8

ЖХ-МС [ЭРИ⁻] m/z: 219.0, 219.8 [M+H]⁺

ПРИМЕР 5: Получение 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина (раскрытие цикла 1-алкил-1-азонибицикло[2.2.2]октана)

Раствор метил-4-метилбензол-1-сульфоната (592 г; 3.18 моль) в анизоле (320 мл) добавляли в течение 15 минут к раствору 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана

(389 г; 3.47 моль) в анизоле (6,4 л). После перемешивания в течение 1 часа при 70 °С, при сильном перемешивании Cs₂CO₃ (1130 г; 3,466 моль) добавляли порциями в течение 5 минут. Раствор 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (640 г; 2,89 моль), полученный как описано в Примерах 2 или 3 выше, в анизоле (0.64 л) добавляли в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 140 °С. После охлаждения до комнатной температуры добавляли *трет*-бутил-метиловый эфир и этилацетат, а смесь промывали водой и рассолом, сушили с сульфатом натрия и полученный раствор продукта сохраняли для следующей стадии.

Смесь из *трет*-бутил-метилового эфира (1,28 л) и этанола (219 мл; 3,75 моль) добавляли в течение 30 минут к раствору ацетилхлорида (272 г; 3.46 моль) поддерживая температуру смеси ниже 25 °С. После перемешивания в течение 30 минут, полученный раствор добавляли к органической фазе, полученной выше в течение 1 часа при комнатной температуре. После перемешивания полученной суспензии в течение 1 часа, продукт собирали фильтрацией и промывали с помощью *трет*-бутил-метилового эфира. Твёрдое вещество растворяли в дихлорметане и добавляли 1 н. водный раствор NaOH до щелочной среды. После разделения водный слой промывали дихлорметаном, и объединённые органические слои сушили с сульфатом натрия и выпаривали. После добавления 2-метилтетрагидрофурана и фильтрации через подушку из целита, осадок промывали 2-метилтетрагидрофураном, и растворитель выпаривали с получением масла янтарного цвета (894 г; 89 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ част. на млн. 7.33 (d, J = 8.8 Гц, 1H); 6.63 (d, J = 8.8 Гц, 1H); 4.09 (t, J = 5.8 Гц, 2H); 2.83 (t, J = 5.8 Гц, 3H); 2.63 (brs, 4H); 2.47 (s, 4H); 2.37-2.45 (m, 2H); 2.25 (s, 3H)

ПРИМЕР 6: Получение 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина в виде моногидрохлоридной соли (раскрытие цикла 1-алкил-1-азониабицикло[2.2.2]октана)

Раствор метил-4-метилбензол-1-сульфоната (435 г; 2.34 моль) в анизоле (235 мл) добавляли в течение 15 минут к раствору 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (286 г; 2.55 моль) в анизоле (4,7 л). Густую белую суспензию нагревали до 70 °С в течение 60 минут. Добавляли карбонат цезия (831 г; 2,55 моль) одной порцией, затем раствор 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (470 г; 2.12 моль), полученный, как

описано в Примерах 2 или 3 выше, в анизоле (470 мл) добавляли за 12 минут при 70 °С. Коричневую суспензию нагревали до 140 °С в течение 6 часов и завершение реакции было подтверждено с помощью ВЭЖХ. Добавляли воду, *трет*-бутилметиловый эфир и этилацетат, и двухфазную смесь перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли, а затем водную фазу экстрагировали смесью 1:1 *трет*-бутилметилового эфира и этилацетата. Объединённые органические фазы промывали рассолом, затем сушили над сульфатом натрия в течение примерно 30 минут. Суспензию фильтровали через фильтр Бюхнера, а затем осадок промывали *трет*-бутилметиловым эфиром. Раствор свободного основания хранили в стороне.

Ацетилхлорид (200 г; 2.55 моль) добавляли к охлаждённой (0-5 °С) смеси этанола (127 г; 2.76 моль) и *трет*-бутилметилового эфира (940 мл) за 35 минут между 3 °С и 12 °С. Раствор перемешивали в течение 30 минут, затем его добавляли к раствору свободного основания в течение 60 минут между 20 °С и 25 °С. Белую суспензию перемешивали в течение 60 минут при 20-25 °С, затем твердое вещество собирали фильтрацией через фильтр Бюхнера и осадок промывали два раза *трет*-бутилметиловым эфиром. Осадок загружали обратно в колбу и растирали в *трет*-бутилметиловом эфире в течение 60 минут. Суспензию фильтровали через фильтр Бюхнера и осадок два раза промывали *трет*-бутилметиловым эфиром. Твёрдое вещество сушили в вакууме при 70-75 °С до тех пор, пока не наблюдали постоянную массу, с получением указанного в заголовке продукта в виде не совсем белого твёрдого вещества (761 г, выход: 93,2 %) с чистотой 97,1 % по данным GC-FID.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ част. на млн. 11.10 (brs, 1H); 7.54 (d, J = 8.8 Гц, 1H); 7.01 (d, J = 9.1 Гц, 1H); 4.27 (brs, 2H); 3.39 (brs, 10H); 2.72 (brs, 3H); 2.44 (s, 3H)

ПРИМЕР 7: Получение 1-[2-(4-Бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина в виде дигидрохлоридной соли

В круглодонную колбу объёмом 22 л в режиме дистилляции загружали 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазин, соль HCl (1490 г; 3,88 моль), полученную как описано в Примере 6 выше, и воду (14,9 л). Воду частично перегоняли (2,98 л) для удаления остаточного анизол азеотропом при 50-55 °С и 40-45 Торр. Раствор охлаждали до 45 °С, затем добавляли 12 н.

соляную кислоту (646 мл; 7.76 моль) за 5 минут. Раствор давали медленно остыть до 20-25 °С в течение выходных. Затем суспензию охлаждали до 0-5 °С и фильтровали через фильтр Бюхнера, и колбу ополаскивали холодной (0-5 °С) водой (250 мл). Осадок промывали два раза ацетоном. Твёрдое вещество снова

5 загружали в колбу и растирали в ацетоне в течение 90 минут. Суспензию фильтровали через фильтр Бюхнера, и осадок промывали два раза ацетоном. Твёрдое вещество сушили в вакууме при 75-80 °С в течение 24 часов с получением продукта, указанного в заголовке в виде твёрдого вещества белого цвета (1471 г, выход: 90,2 %) с чистотой 99,9 % по данным GC-FID.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ част. на млн. 10.91-13.60 (m, 2H); 7.56 (d, J = 8.8 Гц, 1H); 7.03 (d, J = 9.1 Гц, 1H); 4.45 (brs, 2H); 3.58 (brs, 10H); 2.79 (brs, 3H); 2.44 (s, 3H)

¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD, D₂O): δ част. на млн. 153.7, 137.9, 132.0, 124.6, 118.0, 113.7, 65.3, 56.9, 51.2, 50.8, 43.7, 20.8

15 ПРИМЕР 8: Получение 1-{2-[2-хлор-3-метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил}-4-метилпиперазина (реакция борилирования)

1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазин (800.0 г; 2,30 моль), полученный как описано в Примере 5 (или полученный преобразованием

20 Примеров 6 или 7 в свободное основание), и 2-метилтетрагидрофуран (5,6 л) загружали в трёхгорлую круглодонную колбу на 12 л в атмосфере азота. Раствор охлаждали до между -72 °С и -76 °С, используя баню ацетон-сухой лёд. Раствор 2,5 М *n*-бутиллития в гексане (1196 мл; 2,99 моль) добавляли в течение 1,5 часа, поддерживая температуру между -62 °С и -74 °С. Полученный жёлтый раствор

25 перемешивали при температуре между -72 °С и -76 °С в течение 1 часа. Затем в течение 45 минут добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(пропан-2-илокси)-1,3,2-диоксаборолан (556 г; 2,99 моль), поддерживая температуру реакционной смеси между -65 °С и -76 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -65 °С до -76 °С в течение 1 часа. Завершение реакции наблюдали с помощью

30 ВЭЖХ. Реакционную смесь затем нагревали до -25 °С. Затем добавляли метанол (200 мл) в течение 15 минут. Раствор выливали в раствор хлорида аммония (369 г; 6.90 моль) в воде (4 л). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, а затем упаривали непосредственно досуха, получая бесцветное масло.

Добавляли гептан (2,80 л) для разбавления масла при 35-40 °С и вскоре произошла кристаллизация. Суспензию перемешивали в течение 1 часа при 35-40 °С, затем охлаждали до 5 °С в течение 1 часа. Твёрдые вещества собирали фильтрацией, затем промывали гептанами. Влажный осадок сушили в высоком вакууме при 40-50 °С до постоянной массы с получением продукта, указанного в заголовке в виде твёрдого вещества белого цвета (2.200 кг, выход 85 % в целом за 3 партии).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ част. на млн. 7.61 (d, J = 8.3 Гц, 1H); 6.72 (d, J = 8.3 Гц, 1H); 4.14 (t, J = 5.9 Гц, 2H); 2.85 (t, J = 5.9 Гц, 2H); 2.64 (brs, 3H); 2,58 (s, 4H); 2.38-2.50 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.30 (s, 12H)

ПРИМЕР 9: Получение 1-{2-[2-хлор-3-метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил}-4-метилпиперазина (реакция борилирования типа Мияуры)

15 Раствор 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина (20,1 г; 58 ммоль), полученный как описано в Примере 5 (или полученный из трансформации Примеров 6 или 7 в свободное основание), в 1,4-диоксане (200 мл) дегазировали с азотом в течение 20 минут. Добавляли ацетат калия (19,3 г; 197 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (17,8 г; 70 ммоль) и суспензию дегазировали снова в течение 20 минут. Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (814 мг; 1.16 ммоль) и суспензию нагревали до 100 °С в течение двух часов. Завершение реакции было подтверждено с помощью ВЭЖХ. Суспензию охлаждали до 20 - 25 °С и добавляли толуол (100 мл). Суспензию фильтровали через целит (15 г) и осадок ополаскивали толуолом (40 мл). К 25 раствору добавляли активированный уголь (4.0 г), и перемешивали в течение 1 часа. Суспензию фильтровали через целит (15 г) и силикагель (15 г), затем осадок промывали толуолом (40 мл). Раствор концентрировали досуха, добавляли гептан (100 мл), концентрировали досуха и эту операцию повторяли ещё раз. Остаток растворяли в гептане (150 мл) и обрабатывали активированным 30 углём (4.0 г) в течение 60 минут. Суспензию фильтровали через целит (15 г) и осадок промывали два раза гептаном (2 x 20 мл). Раствор концентрировали досуха, к остатку добавляли гептан (40 мл) и продукт кристаллизовали при 20 - 25 °С течение четырёх часов. Суспензию охлаждали до 0-5 °С в течение одного

часа и продукт собирали фильтрацией. Осадок промывали холодным (0-5 °С) гептаном (20 мл) и твёрдое вещество сушили при 35-40 °С до постоянной массы с получением 10,1 г продукта в виде твёрдого вещества белого цвета. Маточные растворы концентрировали досуха, затем к остатку добавляли гептан (20 мл) и продукт кристаллизовали при 20-25 °С в течение четырёх часов. Суспензию охлаждали до 0-5 °С в течение одного часа и продукт собирали фильтрацией. Осадок промывали холодным (0-5 °С) гептаном (10 мл), затем твёрдое вещество сушили при 35-40 °С до постоянной массы с получением 5,6 г продукта в виде твёрдого вещества белого цвета. Два вещества объединяли, получив в сумме 15,7 г (выход 69 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ част. на млн. 7.64 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H); 6.76 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H); 4.18 (t, $J = 5.8$ Гц, 2H); 2.88 (t, $J = 5.9$ Гц, 2H); 2.25-2.83 (m, 14H); 1.34 (s, 12H)

ПРИМЕР 10: Получение 1-{2-[2-хлор-3-метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил}-4-метилпиперазина (реакция борилирования типа Мияуры)

В раствор дигидрохлоридной соли 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина (1000 г; 1 экв.; получено как описано в Примере 7) в этилацетате (10 об.), добавляли под азотом 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (784 г; 1.3 экв.), ацетат калия (1284 г; 5.5 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 г; 0,03 экв.). При перемешивании, суспензию нагревали кипячения с обратным холодильником в течение 16 часов. После охлаждения до 20 °С, реакционную смесь затем фильтровали и осадок промывали этилацетатом (1.5 об). Затем органический слой промывают 5% водным раствором L-ацетилцистеина, забуференным при pH 7 посредством AcOK (10 об.). После разделения слоёв органический слой концентрировали до 2 объёмов, а затем переходили к замене растворителя на ацетонитрил при 30 °С в вакууме. Затем температуру снизили до -10 °С, и произошла кристаллизация. После фильтрации, твёрдое вещество сушили при 40 °С с получением указанного в заголовке продукта в виде твёрдого вещества белого цвета (48 % выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ част. на млн. 7.64 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H); 6.76 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H); 4.18 (t, $J = 5.8$ Гц, 2H); 2.88 (t, $J = 5.9$ Гц, 2H); 2.25-2.83 (m, 14H); 1.34 (s, 12H)

5 ПРИМЕР 11: Получение 4-бром-2-хлор-3-метилфенола в больших масштабах (однореакторное гидроксирование и реакция региоселективного монобромирования)

В реактор добавляли воду (390 л, 6.0 об.) и гидроксид калия (52,2 кг, 790.8 моль) и растворяли. Когда теплота растворения снижалась, затем загружали 1,4-диоксан (130 л, 2 об.) и 3-бром-2-хлортолуол (65 кг, 316,3 моль), раствор дегазировали, при перемешивании, с азотом в течение 30 минут. Добавляли *t*-BuXphos (5,38 кг, 12.65 моль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.90 кг, 3.16 моль), и суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 90 минут. Завершение реакции подтверждали с помощью ГХ, затем реакционную смесь охлаждали до 20~25 °С.
10 Добавляли *m*-бутилметилвый эфир (146 л) и двухфазную смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита, осадок на фильтре промывали *m*-бутилметилвым эфиром (39 л, 0.6 об.) и 1 н. раствором гидроксида калия (78 л, 1.2 об.), затем фазы разделяли. Водную фазу промывали три раза с помощью *m*-бутилметилового эфира (3 x 110,5 л, 3 x 1,7 об.) затем подкисляли до рН 1~2 с помощью 12 н. соляной кислоты при 25~30 °С. Раствор экстрагировали три раза дихлорметаном (1 x 110,5 л, 1.7 об. и 2 x 42,3 л, 2 x 0.65 об.). Объединённый органический слой переносили в реактор.

Уксусную кислоту (107.3 л, 1.65 об.) добавляли к раствору 2-хлор-3-метилфенола. Раствор охлаждали до -10 ~ -5 °С под азотом и раствор брома (51,1 кг, 319,5 моль) в дихлорметане (88 л, 1,35 об.) добавляли в течение 1,5 часов между -10 °С и -2 °С. Добавляли воду (260 л, 4.0 об.) и смесь нагревали до 20~25 °С. Добавляли бисульфит натрия (9,9 кг, 94.9 моль), затем раствор перемешивали в течение 20 минут. Фазу разделяли, затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединённые органические фазы два раза промывали водой, два раза 10 % раствором бикарбоната калия и 20 % раствором хлорида натрия. Раствор сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и осадок промывали дихлорметаном. Растворители удаляли вакуумной перегонкой. Остаточный 1,4-диоксан подвергали азеотропной перегонке с
25
30

гептаном с получением 70,1 кг указанного в заголовке продукта. (выход сырого продукта: 100,1 %).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 2.50 (s, 3H), 5.57 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.35 (d, 1H)

5

ПРИМЕР 12: Получение моногидрохлорида 1-[2-(4-Бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина в больших масштабах (раскрытие цикла 1-алкил-1-азонибицикло[2.2.2]октана)

В реактор загружали анизол (701 л, 10.0 об.) и 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (42,6 кг, 379,6 моль) и перемешивали под азотом. Порциями добавляли метил-*n*-толуолсульфонат (64,8 кг, 348.0 моль). Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 1 часа. Добавляли карбонат цезия (123.7 кг, 379.6 моль) одной порцией, затем раствор 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (70.1 кг, 316.33 моль; полученный как описано в Примере 11) в анизоле (50 кг) добавляли при 70 °С. Раствор коричневого цвета нагревали до 140 °С в течение 6 часов и завершение реакции подтверждали с помощью ГХ. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду, *m*-бутилметиловый эфир и этилацетат, и двухфазный раствор перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли, и органические фазы промывали 20 % водным раствором хлорида натрия, затем сушили над сульфатом магния. Суспензию фильтровали через фильтр Бюхнера, и затем осадок промывали *m*-бутилметиловым эфиром. Раствор свободного основания загружали в реактор и оставляли на потом.

В реактор загружали *m*-бутилметиловый эфир (140,2 л, 2.0 об.) и этанол (19.0 кг, 412,4 моль) и охлаждали до 0~5 °С. Ацетилхлорид (29.8 кг, 379,6 моль) добавляли при температуре 10~15 °С. Раствор перемешивали в течение 30 минут затем его добавляли к раствору свободного основания при температуре от 15 °С до 25 °С. Белую суспензию перемешивали в течение 60 минут при 20~25 °С, затем фильтровали через фильтр Бюхнера, и осадок промывали посредством *m*-бутилметилового эфира. Осадок на фильтре и *m*-бутилметиловый эфир загружали обратно в реактор и перемешивали в течение 60 минут. Суспензию фильтровали через фильтр Бюхнера и осадок промывали *m*-бутилметиловым эфиром. Твёрдое вещество сушили в вакууме при 70~75 °С в течение 16 часов с получением продукта, указанного в заголовке в виде твёрдого вещества белого цвета (101 кг, выход: 83,1 %).

30

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): 2.42 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.8-3.8 (br, 10H), 4.25 (br, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)

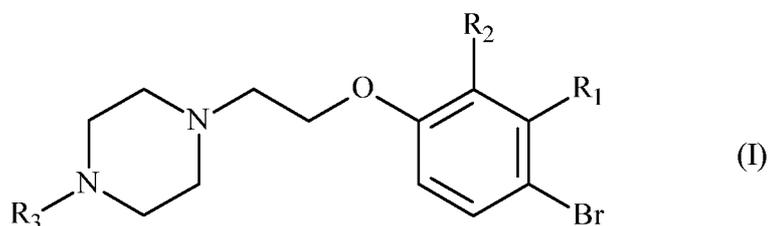
ПРИМЕР 13: Получение дигидрохлорида 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина в больших масштабах

В реактор загружали воду (1010 л, 10 об.) и моногидрохлорид 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазина (101 кг, 262,9 моль; полученный как описано в Примере 12). Воду частично перегоняли для удаления остаточного анизол азеотропом при 45~50 °С и 55~60 Торр. К водному раствору добавляли 12 н. соляную кислоту (43.8 л, 525.8 моль) при 45 °С. Раствор медленно охлаждали до 15~20 °С в течение 3 часов и дополнительно перемешивали в течение 12 часов. Суспензию фильтровали через фильтр Бюхнера, и осадок промывали холодной водой (17 л, 0.17 об.) и ацетоном (200 л, 2 об.). Твёрдое вещество снова загружали в реактор, затем добавляли ацетон и суспензию перемешивали в течение 60 минут и фильтровали через фильтр Бюхнера. Осадок на фильтре промывали ацетоном и сушили в вакууме при 75~80 °С в течение 24 часов с получением продукта, указанного в заголовке (99,5 кг, 90.0 %) в виде твёрдого вещества белого цвета с чистотой 99,4% по данным GC-FID.

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): 2.43 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.2-3.9 (br, 10H), 4.47 (br, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.56 (d, 1H)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I):

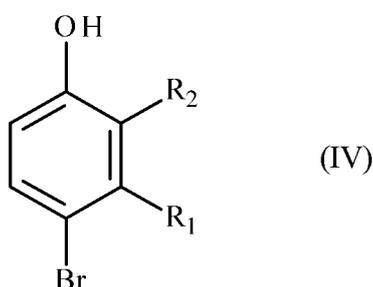


5 в которой:

♦ R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

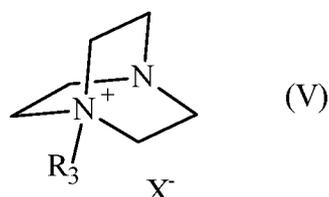
10 ♦ R₃ представляет собой линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу,

включающему в себя стадию реакции соединения формулы (IV):



в которой R₁ и R₂ имеют приведённые выше определения,

15 с соединением формулы (V):



в которой R₃ имеет приведённое выше определение, и X⁻ представляет собой одновалентный анионный противоион,

в растворителе, при высокой температуре в присутствии основания.

2. Способ по п. 1, в котором растворитель является полярным апротонным.

3. Способ по п. 1, в котором температура превышает 135 °С.

5

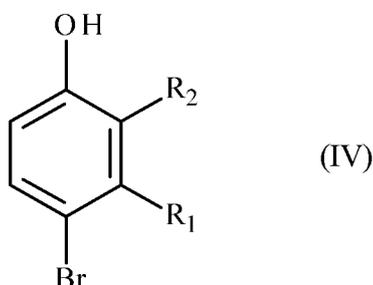
4. Способ по п. 1, в котором основа представляет собой карбонатную соль.

10 5. Способ по п. 1, в которой соединение формулы (I) выделяют в виде моногидрогалогенидной соли или дигидрогалогенидной соли.

6. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (V) получают из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана.

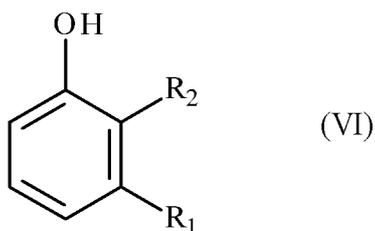
15 7. Способ по п. 1, в которой соединение формулы (I) получают с использованием 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана.

8. Способ по любому из пп. 1 - 7, в котором соединение формулы (IV):



20 в которой R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

25 получают реакцией региоселективного монобромирования соединения формулы (VI):



в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения,
в растворителе в присутствии бромлирующего агента, выбранного из брома,
бромиды натрия/трихлоризоциануровой кислоты или брома/ацетата натрия.

5

9. Способ по п. 8, в котором реакцию проводят в присутствии 1 эквивалента бромлирующего агента.

10. Способ по п. 8, в котором бромлирующий агент представляет собой бром.

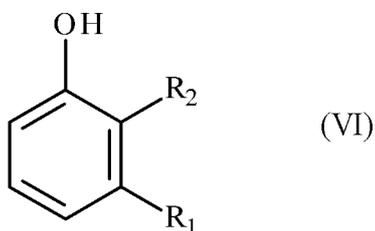
10

11. Способ по п. 8, в которой растворитель выбирают из уксусной кислоты, дихлорметана, смеси метанола и серной кислоты, смеси уксусной кислоты и дихлорметана.

15

12. Способ по п. 8, в котором реакцию проводят путём разбавления соединения формулы (VI) с примерно от 10 до примерно 20 объёмами органических растворителей или смесью органических растворителей.

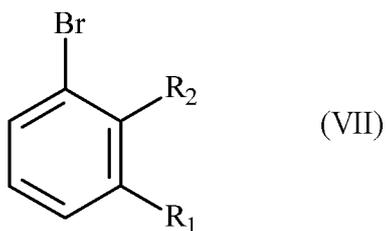
20 13. Способ по любому из пп. 1 - 12, в котором соединение формулы (VI):



в которой R_1 и R_2 независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C_1-C_6)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

25

получают реакцией гидроксирования соединения формулы (VII):



в которой R_1 и R_2 имеют приведённые выше определения,
в растворителе в присутствии комплекса переходного металла и основания.

5

14. Способ по п. 13, в котором комплекс переходных металлов представляет собой комплекс палладия, содержащий палладиевый катализатор и лиганд.

10 15. Способ по п. 14, в котором реакцию проводят в присутствии по меньшей мере 0,01 эквивалента палладиевого катализатора.

16. Способ по п. 14, в котором реакцию проводят в присутствии по меньшей мере 0,03 эквивалента лиганда.

15

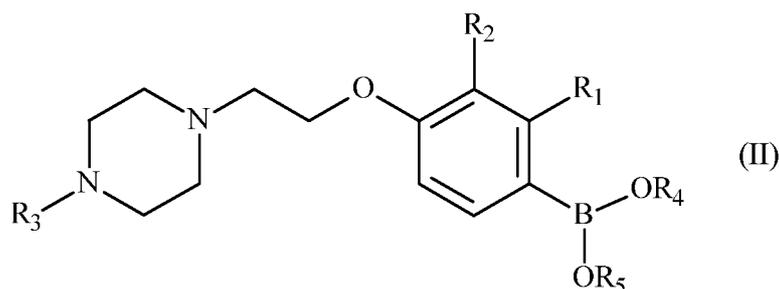
17. Способ по п. 13, в котором основание представляет собой гидроксидную соль.

18. Способ по п. 13, в котором растворитель представляет собой 1,4-
20 диоксан или смесь воды и 1,4-диоксан.

19. Способ по любому из пп. 8 - 18, в котором превращение соединения формулы (VII) в соединение формулы (IV) осуществляют непосредственно без выделения соединения формулы (VI).

25

20. Способ получения соединения формулы (II):



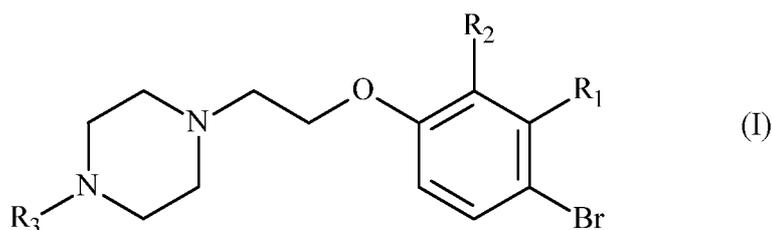
в которой:

♦ R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена,
5 линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

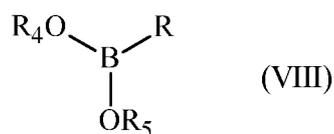
♦ R₃ представляет собой линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу,

10 ♦ R₄ и R₅ представляют собой водород, линейную или разветвлённую (C₁-C₆)алкильную группу, или R₄ и R₅ образуют с несущими их атомами кислорода кольцо, которое может быть замещено одной-четырьмя линейными или разветвлёнными (C₁-C₆)алкильными группами,

15 включающему в себя стадию реакции соединения формулы (I), полученного способом по п. 1:



в которой R₁, R₂ и R₃ имеют приведённые выше определения,
с эфиром борновой кислоты формулы (VIII):

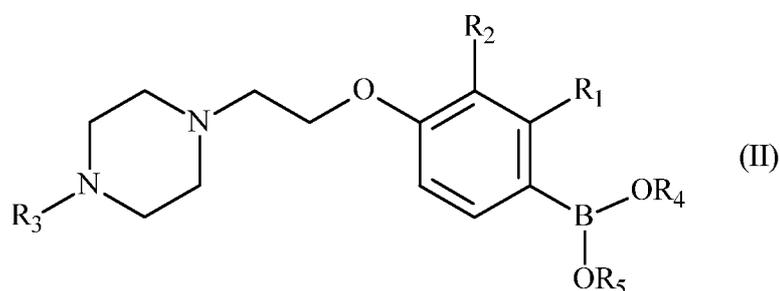


в которой R_4 и R_5 имеют приведённые выше определения и R представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси-группу, или группу (C_0 - C_6)алкил- $B(OR_4)(OR_5)$.

5 21. Способ по п. 20, в котором реакция состоит из действия соединения формулы (VIII), в которой R представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, или линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси-группу, в органическом растворителе или смеси органических растворителей в присутствии основания.

10 22. Способ по п. 20, в котором реакция состоит из действия соединения формулы (VIII), в которой R представляет собой группу (C_0 - C_6)алкил- $B(OR_4)(OR_5)$, в органическом растворителе или смеси органических растворителей в присутствии основания и комплекса палладия.

15 23. Способ получения соединения формулы (II):



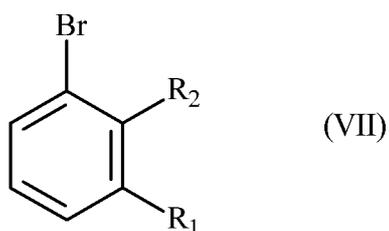
в которой:

20 ♦ R_1 и R_2 независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси-группу, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкокси-группу, гидроксильную группу или цианогруппу,

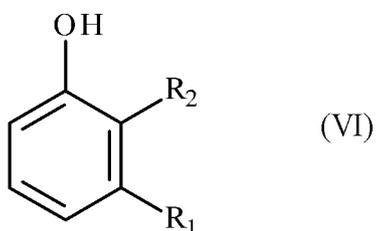
♦ R_3 представляет собой линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу,

25 ♦ R_4 и R_5 представляют собой водород, линейную или разветвлённую (C_1 - C_6)алкильную группу, или R_4 и R_5 образуют с несущими их атомами кислорода кольцо, которое может быть замещено одной-четырьмя линейными или разветвлёнными (C_1 - C_6)алкильными группами,

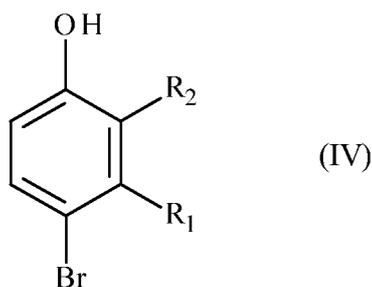
отличающийся тем, что соединение формулы (VII):



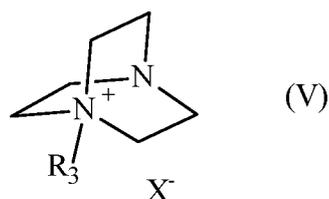
5 в которой R₁ и R₂ имеют приведённые выше определения,
подвергают реакции гидроксирования в присутствии комплекса
переходного металла и основания в растворителе,
с получением соединения формулы (VI):



10 в которой R₁ и R₂ имеют приведённые выше определения,
при этом соединение формулы (VI) подвергают реакции региоселективного
монобромирования в присутствии бромлирующего агента в растворителе,
с получением соединения формулы (IV):

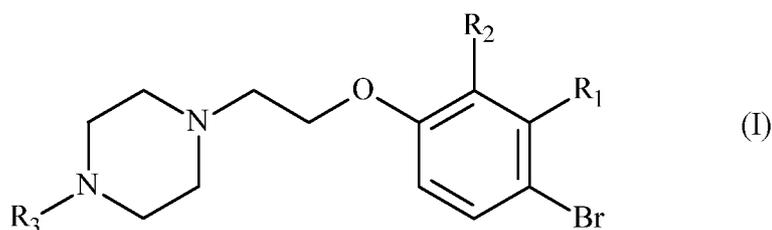


15 в которой R₁ и R₂ имеют приведённые выше определения,
при этом соединение формулы (IV) реагирует в растворителе при высокой
температуре в присутствии основания и соединения формулы (V):

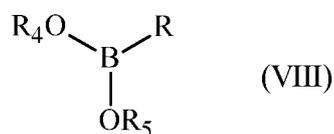


в которой R_3 имеет приведённое выше определение, и X^- представляет собой одновалентный анионный противоион,

5 с получением соединения формулы (I):



в которой R_1 , R_2 и R_3 имеют приведённые выше определения, при этом соединение формулы (I) подвергают реакции борилирования в присутствии эфира бороновой кислоты формулы (VIII):



10

в которой R_4 и R_5 имеют определения, приведённые для формулы (II) и R представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвлённую (C_1-C_6)алкокси-группу, или группу (C_0-C_6)алкил- $B(OR_4)(OR_5)$, с получением соединения формулы (II).

15

24. Способ по любому из пп. 1 - 23, в котором R_1 представляет собой линейную или разветвлённую (C_1-C_6)алкильную группу, R_2 представляет собой атом галогена и R_3 представляет собой метильную группу.

20

25. Способ по п. 24, в котором R_1 и R_3 представляют собой метильную группу и R_2 представляет собой атом хлора.

26. Соединение формулы (VII) по п. 13 для применения в синтезе соединения формулы (I) или соединения формулы (II).

27. Соединение формулы (VII) по п. 13, в которой R₁ и R₃ представляют собой метильную группу и R₂ представляет собой атом хлора для применения в синтезе 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}}-3-(2-{{1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}}фенил)пропановой кислоты или 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}}фенил)пропановой кислоты.

28. Соединение формулы (V) по п. 1 для применения в синтезе соединения формулы (I) или соединения формулы (II).

29. Соединение формулы (V) по п. 1, в которой R₃ представляет собой метильную группу для применения в синтезе 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}}-3-(2-{{1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}}фенил)пропановой кислоты или 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}}фенил)пропановой кислоты.

30. Способ синтеза 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}}-3-(2-{{1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}}фенил)пропановой кислоты или 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}}фенил)пропановой кислоты с использованием соединения формулы (II), отличающийся тем, что соединение формулы (II) получают способом по п. 25.

31. Способ синтеза 2-{[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}фенил)пропановой кислоты или 2-{[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановой кислоты с использованием 1,4-диазацикло[2.2.2]октана во время способа получения соединения формулы (II) по п. 25.