

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042082

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.11

(21) Номер заявки
201992183

(22) Дата подачи заявки
2015.06.16

(51) Int. Cl. C07D 498/22 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
C07C 237/16 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБАМОИЛПИРИДОновых СОЕДИНЕНИЙ

(31) 62/015,081

(32) 2014.06.20

(33) US

(43) 2020.01.16

(62) 201692412; 2015.06.16

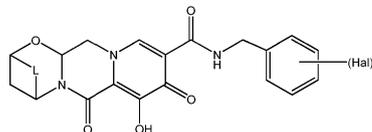
(56) WO-A1-2006116764
EP-B1-2602260

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чиу Анна, Энквист Джон, Григгс
Нолан, Хейл Кристофер, Икемото
Норихиро, Китон Кэти Энн, Крафт
Мэтт, Лазервит Скотт И. (US), Лиман
Мишель (NL), Пэн Чжихуэй, Шриер
Кейт, Тринидад Джонатан (US), Херпт
Йохем Ван (NL), Уолтман Эндрю В.
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложен способ получения соединений формулы I



Формула I

B1

042082

042082

B1

Область техники

Предложены новые способы синтеза полициклических карбамоилпиридиновых соединений. Также предложены промежуточные соединения в синтезе полициклических карбамоилпиридиновых соединений.

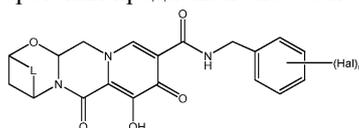
Описание уровня техники

Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, и родственные заболевания являются одной из основных проблем в сфере здравоохранения по всему миру. Вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) кодирует три фермента, которые требуются для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Несмотря на широкое применение лекарственных средств, направленных на обратную транскриптазу и протеазу, показавших свою эффективность, в частности, при использовании в комбинации, токсичность и развитие резистентных штаммов ограничивают возможность их применения (Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338:853-860; Richman, D.D. Nature (2001) 410:995-1001). Соответственно, существует потребность в новых агентах, ингибирующих репликацию ВИЧ и минимизирующих активацию PXR при совместном введении с другими лекарственными средствами.

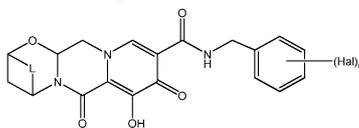
Было обнаружено, что некоторые полициклические карбамоилпиридиновые соединения имеют противовирусную активность, как описано в PCT/US2013/076367. Соответственно, существует потребность в способах синтеза таких соединений.

Краткое описание изобретения

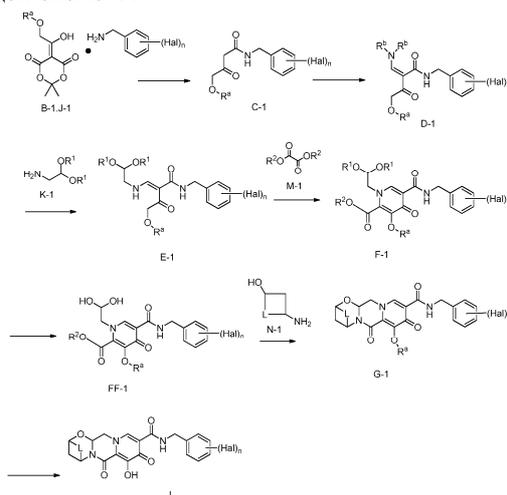
Настоящее изобретение относится к новому способу синтеза для получения полициклических карбамоилпиридиновых соединений формулы I с применением стадий синтеза, описанных в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к конкретным отдельным стадиям указанного способа и конкретным отдельным промежуточным соединениям, применяемым в указанном способе. Согласно одному из вариантов настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы I



Согласно другому варианту реализации предложен способ получения соединения формулы I



согласно следующей общей схеме VI



взаимодействие B-1.J-1 в присутствии кислоты с получением C-1, включающее суспендирование B-1.J-1 в растворителе, обработка полученного раствора кислотой, проведение реакции в течение от примерно 12 до примерно 24 ч при примерно 20-80°C и извлечение C-1;

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1, включающее добавление алкилированного ацетала формамида к раствору C-1 и кислоты в растворителе и проведение реакции при примерно 0-75°C в течение от примерно 0,1 до примерно 12 ч;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1, включающее добавление K-1 к раствору D-1 в растворителе и проведение реакции при примерно 10-60°C до получения E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1, включающее добавление M-1

и основания к реакционной смеси, содержащей E-1, перемешивание указанной реакционной смеси при примерно 20-80°C в течение от примерно 1 до примерно 24 ч и извлечение F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой с получением FF-1, включающее добавление по меньшей мере одной кислоты к раствору F-1 в растворителе, перемешивание реакционной смеси при примерно 20-120°C в течение от примерно 1 до примерно 24 ч и экстракцию продукта;

взаимодействие FF-1 с N-1 или его солями в присутствии добавки с получением G-1, включающее объединение FF-1, N-1 или их солей и указанной добавки с растворителем, перемешивание реакционной смеси при примерно 0-40°C и экстракцию G-1; и

взаимодействие G-1 с по меньшей мере одним реагентом, выбранным из группы, состоящей из солей металлов, кислот Льюиса, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, трифторуксусной кислоты и их комбинаций с получением соединения формулы I, при этом указанное взаимодействие включает добавление по меньшей мере одного реагента к раствору G-1 в подходящем растворителе, перемешивание полученной суспензии при примерно 40-100°C в течение от примерно 10 мин до 3 ч, гашение реакции добавлением кислоты и экстракцию соединения формулы I;

где NaI представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным;

n представляет собой 1, 2 или 3;

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил;

каждый R^b независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил и

каждый R^a , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил(C_1-C_4)алкил.

Другие варианты реализации и признаки приведены в последующем подробном описании вариантов реализации и частично станут понятны из описания или могут быть изучены при реализации заявленного изобретения. Следует понимать, что указанное выше краткое описание, которое следует рассматривать как сжатое и общее изложение некоторых вариантов реализации, предложенных в настоящей заявке, предложено исключительно для удобства и помощи читателю и не ограничивает каким-либо образом объем или диапазон эквивалентов, который в соответствии с законодательством определен формулой изобретения.

Подробное описание изобретения

Для более полного понимания различных вариантов реализации изобретения далее приведено подробное описание. Тем не менее, специалисты в данной области техники должны понимать, что изобретение может быть реализовано и без указанных подробностей. Следует понимать, что последующее описание некоторых вариантов реализации следует рассматривать как пример заявленного объекта изобретения, но не как ограничивающее прилагаемую формулу изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие формулу изобретения. Варианты реализации, проиллюстрированные после какого-либо заголовка, можно объединять с вариантами реализации, проиллюстрированными после какого-либо другого заголовка.

Определения.

Если контекст не предполагает иное, в настоящем описании и формуле изобретения слово "содержать" и различные его формы, такие как "содержит" и "содержащий", следует рассматривать в открытом и неисключающем значении, то есть как "включая, но не ограничиваясь ими".

Префикс, такой как " C_{u-v} " или (C_u-C_v) указывает, что последующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, " (C_1-C_6) алкил" означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода и (C_6-C_{10}) арил(C_1-C_6)алкил означает, что арильная часть в указанной группе содержит от 6 до 10 атомов углерода и алкильная часть в указанной группе содержит от одного до шести атомов углерода.

Ссылка на "один из вариантов реализации" или "вариант реализации" в настоящем описании означает, что конкретный отличительный признак, структура или характеристика, описанные в варианте реализации, включен по меньшей мере в один вариант реализации настоящего изобретения. Таким образом, использование фраз "в одном из вариантов реализации" или "согласно варианту реализации" в различных местах настоящего описания необязательно относится к одному варианту реализации. Кроме того, определенные отличительные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах реализации.

"Амино" относится к радикалу $-NH_2$.

"Циано" относится к радикалу $-CN$.

"Гидроксил" или "гидроксил" относится к радикалу $-OH$.

"Имино" относится к заместителю $=NH$.

"Нитро" относится к радикалу $-NO_2$.

"Оксо" относится к заместителю $=O$.

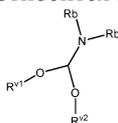
"Тиоксо" относится к заместителю $=S$.

"BzOH" относится к бензойной кислоте или 

"Алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 - C_{12} алкил), или от одного до восьми атомов углерода (C_1 - C_8 алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1 - C_6 алкил), или от одного до четырех атомов углерода (C_1 - C_4 алкил), которая присоединена к остатку молекулы посредством простой связи, например, к метилу, этилу, н-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), н-бутилу, н-пентилу, 1,1-диметилэтилу (трет-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу, этенилу, проп-1-енилу, бут-1-енилу, пент-1-енилу, пента-1,4-диенилу, этинилу, пропилилу, бутинилу, пентинилу, гексинилу и т.д. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена. Согласно некоторым вариантам реализации "алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 - C_{12} алкил), или от одного до восьми атомов углерода (C_1 - C_8 алкил), или от одного до шести атомов углерода (C_1 - C_6 алкил), или от одного до четырех атомов углерода (C_1 - C_4 алкил), и которая присоединена к остатку молекулы посредством простой связи, например, к метилу, этилу, н-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), н-бутилу, н-пентилу, 1,1-диметилэтилу (трет-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу и т.д. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена.

"Арил" относится к радикалу в форме моноциклической углеводородной системы колец, содержащему водород и от 6 до 18 атомов углерода, или от 6 до 10 атомов углерода или от 6 до 8 атомов углерода. Арильные радикалы включают, но не ограничиваются ими, арильные радикалы, полученные из бензола. Если в описании конкретно не указано иное, термин "арил" или префикс "ар-" (как в "аралкиле") включает необязательно замещенные арильные радикалы, которые необязательно замещены. "Арилалкил" (также "аралкил") относится к радикалу формулы $-R^B-R^C$, где R^B представляет собой алкильную группу, как определено выше, и R^C представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например, бензил. Арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из бензила, толила, диметилфенила, 2-фенилэтан-1-ила, 2-нафтилметила, фенилметилбензила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и т.п. Арилалкильная группа содержит от 6 до примерно 30 атомов углерода, например алкильная группа может содержать от 1 до примерно 10 атомов углерода и арильная группа может содержать от 5 до примерно 20 атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, аралкильная группа может быть необязательно замещена.

Согласно некоторым вариантам реализации "арилалкил" (также "аралкил") относится к радикалу формулы $-R^B-R^C$, где R^B представляет собой алкильную группу, как определено выше, и R^C представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например бензил. Арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из бензила, толила, диметилфенила, 2-фенилэтан-1-ила, 2-нафтилметила, фенилметилбензила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и т.п. Арилалкильная группа содержит от 6 до примерно 30 атомов углерода, например алкильная группа может содержать от 1 до примерно 10 атомов углерода и арильная группа может содержать от 6 до примерно 20 атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, аралкильная группа может быть необязательно замещена. "Галоген-" или "галоген" относится к брому, хлору, фтору или йоду. В настоящем документе термин "алкилированный ацеталь формамида" относится к соединению формулы:



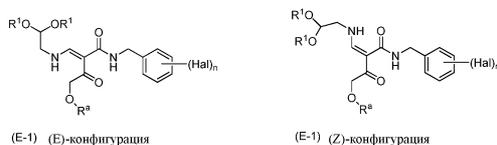
где каждый R^b независимо представляет собой (C_1 - C_4)алкил, R^{v1} и R^{v2} независимо представляют собой (C_1 - C_6)алкил или R^{v1} и R^{v2} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-10-членный гетероцикл.

"Алкилированный ацеталь формамида" включает, но не ограничивается ими, диметилацеталь N,N-диметилформамида, диэтилацеталь N,N-диметилформамида, диизопропилацеталь N,N-диметилформамида, диметилацеталь N,N-диэтилформамида и диметилацеталь N,N-диизопропилформамида.

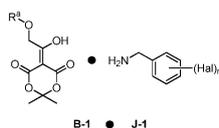
В настоящем документе термин "донор ацила" относится к реакционноспособному соединению, которое переносит группу $-CO-R^x$ на другую молекулу, где R^x представляет собой (C_1 - C_6)алкил R^y и R^y выбран из группы, состоящей из H, CN, $-NR^{z1}R^{z2}$, $C(O)R^{z1}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-OC(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)R^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)NR^{z2}$, $-NR^{z1}C(O)OR^{z2}$, $-SR^{z1}$, $-S(O)_{1,2}R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, $NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$ и OR^{z1} . R^{z1} и R^{z2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_2 -балкенила, C_2 -6алкинила, C_{1-6} гетероалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила. Согласно некоторым вариантам реализации R^y представляет собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^{z1} и R^{z2} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила. Доноры ацила включают, но не ограничиваются ими, ангидриды, сложные эфиры и хлорангидриды, такие как янтарный ангидрид, глутаровый ангидрид, уксусный ангидрид, винилацетат, изопропенилацетат, 4-хлорфенилацетат, этилметоксиацетат, ацетилхлорид и бензоилхлорид.

Специалисту в данной области техники будет понятно из содержания заявки и, в частности, схем I-VI, что соединение E-1 может существовать в E- или Z-конфигурации или в виде смеси E- и Z-

конфигураций. Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации соединения E-1 существует в E- или Z-конфигурации или их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации соединения E-1 существует в E-конфигурации. Согласно некоторым вариантам реализации соединения E-1 существует в Z-конфигурации. Согласно некоторым вариантам реализации соединения E-1 существует в смеси конфигураций Z и E.



Специалисту в данной области техники будет понятно из настоящей заявки, что соединение B-1.J-1 представляет собой соль



Термин "защитная группа", используемый в настоящем описании, относится к лабильному химическому фрагменту, известному в данной области техники, используемому для защиты реакционноспособных групп, включая без ограничений гидроксильные и аминогруппы, от прохождения нежелательных взаимодействий во время способа синтеза. Гидроксильные и аминогруппы, защищенные защитной группой, называют в настоящем описании "защищенными гидроксильными группами" и "защищенными аминогруппами", соответственно. Защитные группы, как правило, используют для селективной и/или ортогональной защиты участков при проведении взаимодействий по другим реакционноспособным участкам, которые затем можно удалять для получения исходной незащищенной группы или для проведения дополнительных взаимодействий. Защитные группы, известные в данной области техники, в целом описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). В целом, группы защищают или обеспечивают в виде предшественника, который инертен в отношении взаимодействий, которые приводят к модификации других участков исходной молекулы, и который превращают в конечную группу в подходящее время. Типовые защитные группы или группы-предшественники дополнительно обсуждают в Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 p. 1-72. Примеры "гидроксилзащитных групп" включают, но не ограничиваются ими, трет-бутил, трет-бутоксиметил, метоксиметил, тетрагидропиранил, 1-этоксэтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 2-триметилсилилэтил, п-хлорфенил, 2,4-динитрофенил, бензил, 2,6-дихлорбензил, дифенилметил, п-нитробензил, трифенилметил, триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил (TBDPs), трифенилсилил, бензоилформиат, ацетат, хлор-ацетат, трихлор-ацетат, трифторацетат, пивалоат, бензоат, п-фенилбензоат, 9-флуоренилметилкарбонат, мезилат и тозилат. Примеры "аминозащитных групп" включают, но не ограничиваются ими, карбамат-защитные группы, такие как 2-триметилсилилэтоксикарбонил (Teoc), 1-метил-1-(4-бифенилил)этоксикарбонил (Wroc), трет-бутоксикарбонил (BOC), аллилоксикарбонил (Alloc), 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc) и бензилоксикарбонил (Cbz); амидзащитные группы, такие как формил, ацетил, тригалогенацетил, бензоил и нитрофенилацетил; сульфонамидзащитные группы, такие как 2-нитробензолсульфонил; и имин- и циклический имид-защитные группы, такие как фталимидо и дитиасукциноил.

Также подразумевается, что изобретение, предложенное в настоящем описании, охватывает все фармацевтически приемлемые соединения формулы I и соединения формулы II, меченые изотопами, где один или более атомов заменены на атом, имеющий отличающуюся атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые можно вводить в предложенные соединения, включают изотопы атомов водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Указанные меченые соединения могут подходить для определения или измерения эффективности соединений посредством определения характеристик, например, места и способа действия или аффинности связывания с фармакологически важным местом действия. Определенные изотопно-меченые соединения формулы I и соединения формулы II, например, содержащие радиоактивный изотоп, подходят для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Радиоактивные изотопы, такие как тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно подходят для этой задачи с учетом простоты введения и возможности быстрого детектирования.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, определяемые более высокой метаболической стабильностью. Например, может быть увеличен период полувыведения *in vivo* или понижена требуемая дозировка. Таким образом, в некоторых случаях более тяжелые изотопы могут быть предпочтительными.

Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может подходить для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при определении степени занятости ре-

цептора субстратом. Изотопно-меченые соединения формулы I и соединения формулы II в общем случае можно получать при помощи традиционных способов, известных специалистам в данной области техники, или при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примерах, приведенных далее, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Также подразумевается, что изобретение, описанное в настоящем описании, охватывает продукты метаболизма *in vivo* предложенных соединений. Указанные продукты могут быть получены, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.д. вводимого соединения, главным образом, под действием ферментных процессов. Соответственно, изобретение включает соединения, полученные при помощи способа, включающего введение соединения согласно настоящему изобретению млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения продукта метаболизма. Указанные продукты, как правило, выявляют путем введения меченого соединения, описанного в вариантах реализации в настоящем документе, в поддающейся обнаружению дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, обеспечения времени, достаточного для протекания метаболизма, и выделения продуктов конверсии из мочи, крови или других биологических образцов.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначает соединение, которое является достаточно прочным, чтобы претерпевать выделение из реакционной смеси до достижения желаемой степени чистоты, и введение в состав эффективного терапевтического агента. "Кислота Льюиса" относится к группе, которая может принимать неподеленную пару электронов, то есть акцептору пары электронов. Кислоты Льюиса могут вступать в реакцию с основанием Льюиса с образованием аддукта Льюиса путем обмена электронной пары, предоставляемой основанием Льюиса. "Млекопитающее" включает человека и прирученных животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, коровы, овцы, козы, лошади, кролики), и неприрученных животных, таких как дикие животные.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее явление или условие может происходить или не происходить, и описание включает случаи, при которых указанное явление или условие происходит, и случаи, при которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть замещенным или незамещенным, и описание включает замещенные арильные радикалы и арильные радикалы, не содержащие заместители.

"Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает, без ограничения, любые добавки, носители, вспомогательные вещества, скользящие вещества, подсластители, разбавители, консерванты, красители/красящие вещества, усилители вкуса, поверхностно-активные вещества, увлажнители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, стабилизаторы, изотонические агенты, растворители или эмульгаторы, одобренные Управлением Соединенных Штатов по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств для применения у человека или прирученных животных.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и обладает (или может быть превращена в форму, которая обладает) целевой фармакологической активностью исходного соединения. Примеры "фармацевтически приемлемых солей" соединений, предложенных в настоящем описании, включают соли, полученные из соответствующего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочноземельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой C_1 - C_4 алкил). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, камфорсульфокислота, лимонная, глюкогоптоновая, глюконовая, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изетионовая, лактобионовая, янтарная, 2-нафталинсульфокислота, олеиновая, пальмитиновая, пропановая, стеариновая и триметилуксусная кислота; органических сульфокислот, таких как метансульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота и *p*-толуолсульфокислота; и неорганических кислот, таких как хлороводородная, бромоводородная, серная, азотная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли гидроксигруппы соединения включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или C_1 - C_4 алкильной группы). Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, полученные путем замены кислого протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или координации с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, *N*-метилглюкамин и т.д. Также в указанное определение включены соли аммония и замещенного или четвертичного аммония. Типовые неограничивающие перечни фармацевтически приемлемых солей можно найти в S.M. Berge et al., *J. PharmaSci.*, 66(1), 1-19(1977), и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), p. 732, табл. 38-5, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки. Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, предложенных в настоящем описании, как правило, должны быть фармацевтически приемлемыми, т.е. они должны пред-

ставляя собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Тем не менее, соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке соединения формулы I, соединения формулы II или другого соединения, описанного в настоящем документе. Все соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания или полученные из иной кислоты или основания, включены в объем настоящего изобретения.

Соли металлов относятся к солям, в которых катион представляет собой металл, такой как те соли, которые образуются, когда кислотный протон, присутствующий в соединении, замещается либо ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного или ионом алюминия; или когда ион металла координируется с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглуксамин и т.п.

Металл может представлять собой щелочной металл, щелочноземельный металл, переходный металл или металл основной группы. Неограничивающие примеры подходящих металлов включают литий, натрий, калий, цезий, церий, магний, марганец, железо, кальций, стронций, кобальт, титан, алюминий, медь, кадмий и цинк.

Неограничивающие примеры подходящих солей металлов включают соли лития, соль натрия, соль калия, соль цезия, соль церия, соль магния, соль марганца, соль железа, соль кальция, соль стронция, соль кобальта, соль титана, соль алюминия, соль меди, соль кадмия и соль цинка.

Кроме того, соли можно получать путем добавления определенных органических и неорганических кислот, например, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, или органических сульфокислот к основным центрам, как правило, к аминам. Наконец, следует понимать, что композиции, описанные в настоящей заявке, содержат соединения, предложенные в настоящем описании, в неионизованной форме, а также в форме цвиттер-иона, и комбинации со стехиометрическими количествами воды в виде гидратов.

Часто при кристаллизации получают сольват соединения, описанного в вариантах реализации, описанных в настоящем документе. Согласно настоящему описанию термин "сольват" относится к агрегату, содержащему одну или более молекул соединения, описанного в вариантах реализации, описанных в настоящем документе, и одну или более молекул растворителя. Растворитель может представлять собой воду, и в этом случае сольват может представлять собой гидрат. В качестве альтернативы, растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединения, описанные в вариантах реализации, описанных в настоящем документе, могут существовать в виде гидрата, включая моногидрат, дигидрат, гемигидрат, сесквигидрат, тригидрат, тетрагидрат и т.д., а также соответствующих сольватированных форм. Соединение, описанное в вариантах реализации, описанных в настоящем документе, может представлять собой истинный сольват, при этом в других случаях соединение согласно настоящему изобретению может содержать исключительно занесенную воду или смесь соды и некоторого количества занесенного растворителя.

"Фармацевтическая композиция" относится к составу, содержащему соединение, описанное в настоящем документе, и среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, человеку. Указанная среда включает все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для эффективного лечения болезненных состояний, состояний или нарушений, при которых можно применять соединения. Указанное количество должно быть достаточным для проявления биологического или медицинского ответа в системе тканей или у пациента, подразумеваемого исследователем или врачом. Количество соединения согласно настоящему изобретению, соответствующее терапевтически эффективному количеству, может быть различным в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, способ введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергающегося лечению, и его тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с соединениями, описанными в настоящем документе, и возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Специалисты в данной области техники могут определять указанное терапевтически эффективное количество при помощи традиционных способов на основании собственных знаний, уровня техники и настоящего описания.

Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров, что, тем самым, делает возможным образование энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или (D)- или (L)- в случае аминокислот. Подразумевается, что в настоящее изобретение включены все указанные возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделять при помощи традиционных способов, например, путем хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходяще-

го оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного), например, путем хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если соединения, описанные в настоящей заявке, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если конкретно не указано иное, подразумевается, что соединения включают E- и Z-геометрические изомеры. Кроме того, подразумевается, что включены и все таутомерные формы. "Стереизомеры" относятся к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, связанных при помощи одинаковых связей, но имеющих различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовместимыми зеркальными отражениями друг друга. "Таутомер" относится к молекуле, полученной путем переноса протона на другой атом той же молекулы. Настоящее изобретение включает таутомеры любых указанных соединений.

"Энантиомерно обогащенное" соединение относится к соединению, которое содержит более 50% одной из пар энантиомеров. "Энантиомерно обогащенное" соединение может иметь энантиомерный избыток (%ee) более 5%, более 10%, более 20%, более 30%, более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 90%, более 95%, более 99% или более 99,9%. В настоящем документе ссылка на "примерную" величину или параметр включает (или описывает) варианты реализации, которые относятся к такой величине или параметру per se. Например, описание со ссылкой на "примерно X" включает описание "X". Также, форму единственного числа включают формы множественного числа, если контекст ясно указывает на обратное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает множество таких соединений, и ссылка на "анализ" включает ссылку на один или более анализов или из эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

Общие схемы

Некоторые варианты реализации относятся к многостадийным общим способам синтеза, описанным ниже, а именно общим схемам I-VI. Все замещающие группы в стадиях, описанных ниже, являются такими, как определено следующим образом:

Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным;

n представляет собой 1, 2 или 3;

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$;

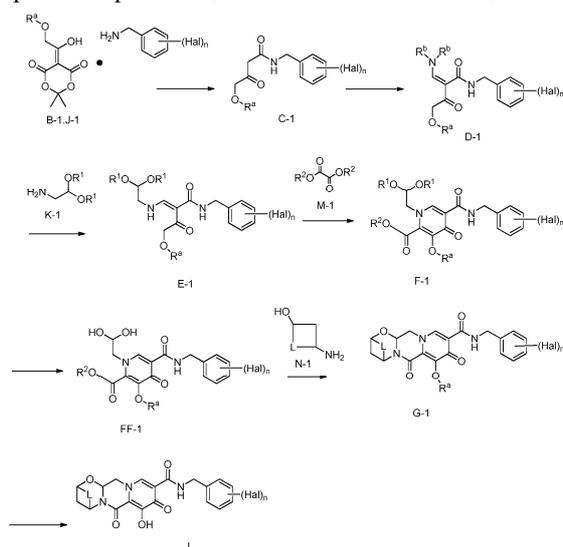
каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил;

каждый R^a , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1 - C_4)алкил, (C_6 - C_{10})арил или (C_6 - C_{10})арил (C_1 - C_4)алкил и

каждый R^b независимо представляет собой (C_1 - C_4)алкил.

Общая схема VI.

Согласно некоторым вариантам реализации способ согласно общей схеме I предложен



Общая схема VI

где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие B-1.J-1 в присутствии кислоты с получением C-1, включающее суспендирование B-1.J-1 в растворителе, обработка полученного раствора кислотой, проведение реакции в течение от примерно 12 до примерно 24 ч при примерно 20-80°C и извлечение C-1;

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1, включающее добавление алкилированного ацетала формамида к раствору C-1 и кислоты в растворителе и проведение реакции при примерно 0-75°C в течение от примерно 0,1 до примерно 12 ч;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1, включающее добавление K-1 к раствору D-1 в растворителе и проведение реакции при примерно 10-60°C до получения E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1, включающее добавление M-1 и основания к реакционной смеси, содержащей E-1, перемешивание указанной реакционной смеси при примерно 20-80°C в течение от примерно 1 до примерно 24 ч и извлечение F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой с получением FF-1, включающее добавление по меньшей мере одной кислоты к раствору F-1 в растворителе, перемешивание реакционной смеси при примерно 20-120°C в течение от примерно 1 до примерно 24 ч и экстракцию продукта;

взаимодействие FF-1 с N-1 или его солями в присутствии добавки с получением G-1, включающее объединение FF-1, N-1 или их солей и указанной добавки с растворителем, перемешивание реакционной смеси при примерно 0-40°C и экстракцию G-1; и

взаимодействие G-1 с по меньшей мере одним реагентом, выбранным из группы, состоящей из солей металлов, кислот Льюиса, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, трифторуксусной кислоты и их комбинаций с получением соединения формулы I, при этом указанное взаимодействие включает добавление по меньшей мере одного реагента к раствору G-1 в подходящем растворителе, перемешивание полученной суспензии при примерно 40-100°C в течение от примерно 10 мин до 3 ч, гашение реакции добавлением кислоты и экстракцию соединения формулы I;

Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным;

n представляет собой 1, 2 или 3;

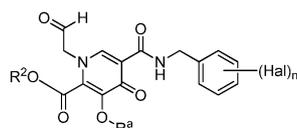
L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1-C_4 алкил;

каждый R^a , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил(C_1-C_4)алкил и

каждый R^b независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил.

Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой приводит к следующему альдегиду:



который гидрируют с получением FF-1.

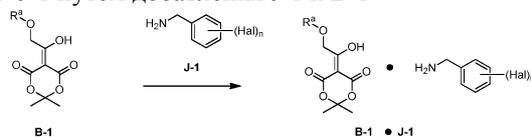
Общие схемы - отдельные стадии.

Дополнительные варианты реализации относятся к отдельным стадиям многостадийных общих способов синтеза, описанных выше, а именно к общей схеме VI. Указанные отдельные стадии и промежуточные соединения настоящего изобретения подробно описаны ниже. Все замещающие группы на стадиях, описанных ниже, являются такими, как определено в многостадийном способе выше.

1. Образование C-1 через соль B-1•J-1

Альтернативно, согласно некоторым вариантам реализации C-1 получают посредством образования соли B-1•J-1 согласно процедуре ниже.

а. Образование соли B-1•J-1 путем добавления J-1 к B-1

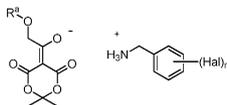


Свободную кислоту B-1 (примерно 1 экв.) растворяют в растворителе, с последующим добавлением J-1 (от примерно 1 до примерно 5 экв.). Согласно некоторым вариантам реализации соль выдерживают до 12 ч, до 10 ч, до 8 ч, до 6 ч, до 4 ч или до 3 ч. Соль получают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, фильтрацию с растворителями, экстракцию, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель или ароматический растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой ароматический растворитель. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан или N-метил-2-пирролидинон. Примеры ароматических растворителей для указанного выше взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, пиридин, толуол, ксилол, бензол или хлорбензол. Согласно другим дополнительным вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую по меньшей мере один из указанных выше растворителей. Например, согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или

до двух полярных апротонных растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, 1,4-диоксана и N-метил-2-пирролидинона. Согласно другим вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух ароматических растворителей, выбранных из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно одному из вариантов реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, 1,4-диоксана, N-метил-2-пирролидинона, пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

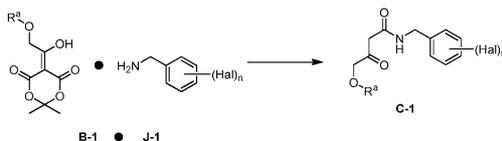
Согласно некоторым вариантам реализации В-1.J-1 представляет собой



Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 15-30°C, примерно 20-70°C, примерно 20-60°C, примерно 20-50°C, примерно 20-40°C, примерно 20-30°C, примерно 30-80°C, примерно 30-70°C, примерно 30-60°C, примерно 30-50°C, примерно 30-40°C, примерно 40-80°C, примерно 40-70°C, примерно 40-60°C, примерно 40-50°C, примерно 50-80°C, примерно 50-70°C, примерно 50-60°C, примерно 60-80°C, примерно 60-70°C, примерно 70-80°C или любом поддиапазоне между ними. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 15 до примерно 25°C.

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил и взаимодействие протекает при от примерно 18 до примерно 25°C.

b. Образование С-1 из соли В-1•J-1



Соль В-1•J-1 (примерно 1 экв.) суспендируют в подходящем растворителе. Полученный раствор обрабатывают примерно 0,1-1 экв. подходящей кислоты. Реакцию оставляют протекать в течение примерно 12 до примерно 24 ч при примерно 20-80°C, после чего растворитель удаляют и С-1 извлекают и очищают из остатка с использованием любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография на силикагеле, кристаллизация и фильтрация.

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель или ароматический растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель для указанного выше взаимодействия представляет собой ароматический растворитель. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан или N-метил-2-пирролидинон. Примеры ароматических растворителей для указанного выше взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, пиридин, толуол, ксилол, бензол или хлорбензол. Согласно другим дополнительным вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую по меньшей мере один из указанных выше растворителей. Например, согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух, полярных апротонных растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, 1,4-диоксана и N-метил-2-пирролидинона. Согласно другим вариантам реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух ароматических растворителей, выбранных из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно одному из вариантов реализации растворитель представляет собой смесь до трех или до двух растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, 1,4-диоксана, N-метил-2-пирролидинона, пиридина, толуола, ксилола, бензола и хлорбензола. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

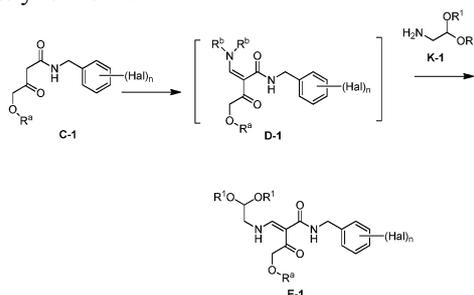
Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту, органическую кислоту или галогенированную органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой органическую кислоту. Примеры неорганических кислот, включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту. Примеры органических кислот, включают, но не ограничиваются ими, муравьиную ки-

слоту и уксусную кислоту. Согласно другим вариантам реализации органическая кислота представляет собой галогенированную органическую кислоту. Примеры галогенированных органических кислот включают, но не ограничиваются ими, трифторметансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту и перфторпропионовую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту. Согласно другим дополнительным вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую одну или более органических кислот и одну или более неорганических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух неорганических кислот. Согласно определенному варианту реализации кислота представляет собой смесь до трех или до двух кислот, выбранных из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты и перфторпропионовой кислоты. Согласно конкретному варианту реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

Согласно некоторым вариантам реализации после завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20-70°C, примерно 20-60°C, примерно 20-50°C, примерно 20-40°C, примерно 20-30°C, примерно 30-80°C, примерно 30-70°C, примерно 30-60°C, примерно 30-50°C, примерно 30-40°C, примерно 40-80°C, примерно 40-70°C, примерно 40-60°C, примерно 40-50°C, примерно 50-80°C, примерно 50-70°C, примерно 50-60°C, примерно 60-80°C, примерно 60-70°C, примерно 70-80°C или любого поддиапазона между ними. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 60°C.

Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, кислота представляет собой трифторуксусную кислоту и взаимодействие протекает при примерно 60°C.

В. Алкилирование С-1 с получением Е-1



Раствор примерно 1 экв. С-1 в подходящем растворителе обрабатывают примерно от 1 до 1,5 экв. алкилированного ацеталь формамида и перемешивают при примерно 0-60°C в течение от примерно 10 ч до примерно 18 ч. Реакционную смесь обрабатывают примерно 1 экв. К-1 и реакцию оставляют протекать в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, и затем гасят посредством добавления кислоты. Затем Е-1 экстрагируют и очищают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой апротонный полярный органический растворитель, такой как, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан, N-метил-2-пирролидинон или их смеси. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный ацеталь формамида выбран из группы, состоящей из диметилацеталь N,N-диметилформамида, диэтилацеталь N,N-диметилформамида, диизопропилацеталь N,N-диметилформамида, диметилацеталь N,N-диэтилформамида и диметилацеталь N,N-диизопропилформамида. Согласно конкретному варианту реализации алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида.

Согласно конкретным вариантам реализации 1 экв. С-1 обрабатывают примерно 1,1 экв. алкилированного ацеталь формамида.

Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R¹ представляет собой -CH₃, то есть К-1 представляет собой диметилацеталь аминоацетальдегида.

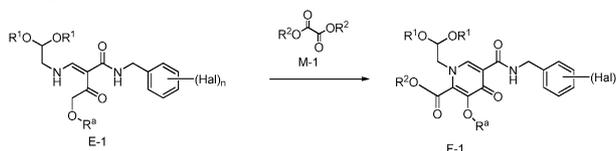
Согласно некоторым вариантам реализации реакцию гасят неорганической кислотой, органической

кислотой или галогенированной органической кислотой. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой галогенированную органическую кислоту. Примеры неорганических кислот, включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту. Примеры органических кислот, включают, но не ограничиваются ими, муравьиную кислоту и уксусную кислоту. Примеры галогенированных органических кислот включают, но не ограничиваются ими, трифторметансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту и перфторпропионовую кислоту. Согласно другим дополнительным вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую одну или более органических кислот, одну или более неорганических кислот и/или одну или более галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух галогенированных органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух неорганических кислот. Согласно определенному варианту реализации кислота представляет собой смесь до трех или до двух кислот, выбранных из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты и перфторпропионовой кислоты. Согласно конкретному варианту реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту. Согласно конкретным вариантам реализации реакцию гасят хлористоводородной кислотой. Согласно конкретным вариантам реализации реакцию гасят 2 N HCl. Согласно некоторым вариантам реализации реакцию не гасят.

Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 10-60°C, примерно 10-50°C, примерно 10-40°C, примерно 10-30°C, примерно 10-20°C, 20-60°C, примерно 20-50°C, примерно 20-40°C, примерно 20-30°C, примерно 30-60°C, примерно 30-50°C, примерно 30-40°C, примерно 40-60°C, примерно 40-50°C, примерно 50-60°C или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при комнатной температуре. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 15 до примерно 25°C.

Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида, R¹ представляет собой -CH₃ и взаимодействие протекает при от примерно 18 до примерно 23°C.

С. Циклизация E-1 с получением F-1



Согласно конкретным вариантам реализации раствор примерно 1 экв. E-1 и примерно от 1 до 5 экв. M-1 в первом подходящем растворителе объединяют и охлаждают до примерно 0-5°C. Согласно некоторым вариантам реализации основание медленно вводят в реакционную смесь при поддержании внутренней температуры реакционной смеси холодной в ходе добавления (например, ниже комнатной температуры, или ниже примерно 25°C, или ниже примерно 20°C, или ниже примерно 15°C). После завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20-80°C в течение по меньшей мере примерно 14 ч.

После истечения этого времени, реакционную смесь можно разбавить водным кислотным раствором и дополнительным подходящим органическим растворителем и продукт экстрагируют и очищают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле. Согласно некоторым вариантам реализации водный кислотный раствор представляет собой хлористоводородную кислоту и уксусную кислоту. Например, согласно некоторым вариантам реализации водный кислотный раствор представляет собой ледяную уксусную кислоту.

Согласно конкретным вариантам реализации первый растворитель представляет собой один или более спиртов, один или более полярных органических растворителей, или смесь одного или более спиртов и одного или более полярных органических растворителей. Согласно некоторым вариантам реализации первый растворитель представляет собой до трех спиртов, до трех полярных органических растворителей или их смеси (т.е. смесь до трех или до двух спиртов и до трех или до двух полярных органических растворителей). Согласно некоторым вариантам реализации первый растворитель представляет собой один или два спирта, один или два полярных органических растворителя или их смеси (т.е. смесь одного или двух спиртов и одного или двух полярных органических растворителей). Согласно некоторым вари-

реакционной смеси поддерживают холодной в ходе добавления (например, ниже комнатной температуры, или ниже примерно 25°C, или ниже примерно 20°C, или ниже примерно 15°C). После завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20-80°C в течение от примерно 8 до примерно 16 ч.

После истечения указанного времени реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят посредством добавления кислоты и разбавляют путем добавления органического растворителя. Продукт F-1 можно затем экстрагировать и очистить любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой -CH₃.

Согласно конкретному варианту реализации первый растворитель представляет собой апротонный полярный органический растворитель, такой как, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан, N-метил-2-пирролидинон, или их смеси. Согласно дополнительному варианту реализации первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный ацеталь формамида выбран из группы, состоящей из диметилацетала N,N-диметилформамида, диэтилацетала N,N-диметилформамида, диизопропилацетала N,N-диметилформамида, диметилацетала N,N-диэтилформамида и диметилацетала N,N-диизопропилформамида. Согласно конкретному варианту реализации алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида.

Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₁₀)арил или (C₂-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R¹ представляет собой -CH₃, то есть K-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида.

Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой гидрида металла, бис-(триалкилсилил)амидного основания или алкоксида. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой бис-(триалкилсилил)амидное основание. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой алкоксид.

Примеры гидридов металлов включают, но не ограничиваются ими, гидрид лития, гидрид натрия и гидрид калия. Примеры бис-(триалкилсилил)амидных оснований включают, но не ограничиваются ими, бис-(триметилсилил)амид лития, бис-(триметилсилил)амид натрия и бис-(триметилсилил)амид калия. Примеры алкоксидов включают, но не ограничиваются ими, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-бутоксид лития. Согласно другим дополнительным вариантам реализации основание представляет собой смесь по меньшей мере одного из указанных выше оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух гидридов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух бис-(триалкилсилил)амидных оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух алкоксидов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух оснований, выбранных из группы, состоящей из гидрида лития, гидрида натрия, гидрида калия, бис-(триметилсилил)амида лития, бис-(триметилсилил)амида натрия, бис-(триметилсилил)амида калия, метоксида натрия, трет-бутоксида натрия, этоксида натрия, трет-бутоксида калия, этоксида калия, трет-пентоксида натрия и трет-бутоксида лития. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой метоксид натрия. Согласно конкретным вариантам реализации раствор основания в спирту добавляют к реакционной смеси. Подходящий спирт включает, но не ограничивается ими, метанол, этанол, n-пропанол, 2-пропанол, бутанол или трет-бутанол. Согласно определенному варианту реализации основание представляет собой метоксид натрия. Согласно определенному варианту реализации основание добавляют в виде 30% раствора метоксида натрия в метаноле.

Согласно конкретным вариантам реализации второй растворитель представляет собой спирт или полярный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации второй растворитель представляет собой спирт. Согласно некоторым вариантам реализации второй растворитель представляет собой полярный растворитель. Примеры спиртов включают, но не ограничиваются ими, метанол, этанол, n-пропанол, 2-пропанол, бутанол и трет-бутанол. Примеры полярных органических растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетон, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан, или N-метил-2-пирролидинон. Согласно определенному варианту реализации второй рас-

творитель представляет собой метанол.

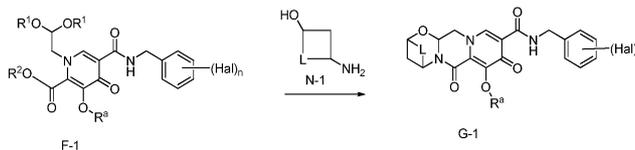
Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_{10}) арил или (C_2-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C_1-C_4 алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой $-CH_3$.

Согласно некоторым вариантам реализации после завершения добавления реакционную смесь нагревают до примерно 20-70°C, примерно 20-60°C, примерно 20-50°C, примерно 20-40°C, примерно 20-30°C, примерно 30-80°C, примерно 30-70°C, примерно 30-60°C, примерно 30-50°C, примерно 30-40°C, примерно 40-80°C, примерно 40-70°C, примерно 40-60°C, примерно 40-50°C, примерно 50-80°C, примерно 50-70°C, примерно 50-60°C, примерно 60-80°C, примерно 60-70°C, примерно 70-80°C или любого поддиапазона между ними.

Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой (C_1-C_4) алкил, первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, алкилированный ацетальформамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида, R^1 представляет собой (C_1-C_4) алкил, основание представляет собой алкоксид, второй растворитель представляет собой спирт, после завершения добавления реакционную смесь нагревают до от примерно 40 до примерно 50°C и R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой $-CH_3$, первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида, R^1 представляет собой $-CH_3$, основание представляет собой метоксид натрия, второй растворитель представляет собой метанол, после завершения добавления реакционную смесь нагревают до от примерно 40 до примерно 50°C, и R^2 представляет собой $-CH_3$.

Е. Конденсация F-1 с N-1 с получением G-1



1 экв. F-1 и подходящий растворитель объединяют в реакционном сосуде, добавляют примерно 5-8 экв. первой кислоты и от примерно 0,2 до примерно 0,5 экв. второй кислоты. Взаимодействие можно осуществлять при от примерно 20 до примерно 100°C.

Реакцию оставляют протекать в течение от примерно 2 до примерно 5 ч, после чего примерно 1,5 экв. N-1 и от примерно 2 до примерно 3 экв. основания медленно вводят в реакционный сосуд. После завершения добавления реакцию оставляют протекать в течение по меньшей мере примерно 1 ч.

Воду и дополнительный растворитель добавляют в реакционный сосуд и G-1 экстрагируют и очищают любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, хроматографию на силикагеле и кристаллизацию.

Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой апротонный полярный органический растворитель, такой как, но не ограничиваясь ими, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан или N-метил-2-пирролидинон или их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь одного, двух или трех, или согласно некоторым вариантам реализации смесь одного или двух следующих растворителей: тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан или N-метил-2-пирролидинон. Согласно дополнительным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой органическую кислоту, органическую карбоновую кислоту, или неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой органическую карбоновую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой неорганическую кислоту. Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются ими, метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту и трифторуксусную кислоту. Примеры органических карбоновых кислот включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, масляную кислоту, пропионовую кислоту и бензойную кислоту. Примеры неорганических кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту или серную кислоту. Согласно другим дополнительным вариантам реализации первая кислота представляет собой уксусную кислоту.

Согласно некоторым вариантам реализации вторая кислота представляет собой органическую кислоту, органическую карбоновую кислоту, или неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации вторая кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам

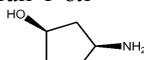
реализации вторая кислота представляет собой органическую карбоновую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой неорганическую кислоту. Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются ими, метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту и трифторуксусную кислоту. Примеры неорганических кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту и серную кислоту. Примеры органических карбоновых кислот включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, масляную кислоту, пропионовую кислоту или бензойную кислоту. Согласно конкретным вариантам реализации вторая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту или муравьиную кислоту.

Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой уксусную кислоту и вторая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.

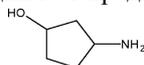
Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота и вторая кислота представляют собой одинаковую кислоту. Согласно другим вариантам реализации, первая кислота и вторая кислота представляют собой муравьиную кислоту или уксусную кислоту.

Согласно некоторым вариантам реализации N-1 находится в форме раствора при добавлении в реакционную смесь.

Согласно дополнительным вариантам реализации L представляет собой $-CH_2-CH_2-$, то есть N-1 представляет собой (1R,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол



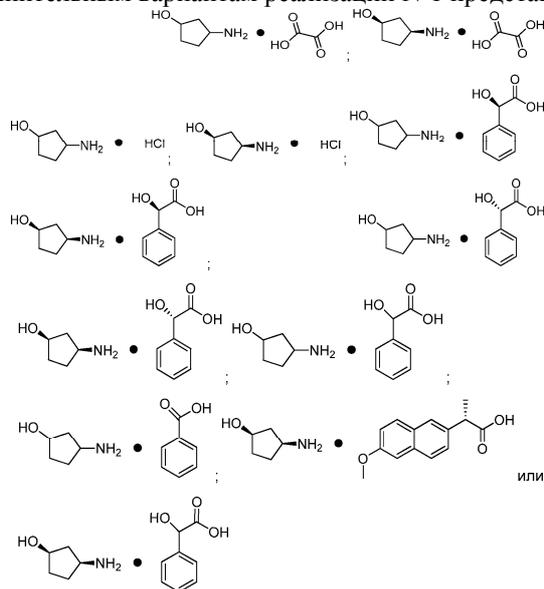
Согласно некоторым вариантам реализации N-1 представляет собой



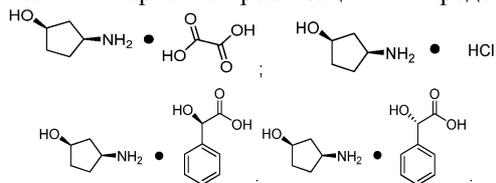
(3-аминоциклопентанол).

Согласно конкретным вариантам реализации N-1 представляет собой соль или сокристалл. Подходящие соли или сокристаллы N-1 включают, но не ограничиваются ими, шавелевую кислоту, хлористоводородную кислоту, миндальную кислоту, R-миндальную кислоту и S-миндальную кислоту. Подходящие соли или сокристаллы N-1 включают, но не ограничиваются ими, бензойную кислоту, напроксен, S-напроксен и R-напроксен.

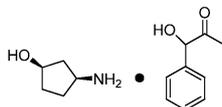
Согласно другим дополнительным вариантам реализации N-1 представляет собой



Согласно другим дополнительным вариантам реализации N-1 представляет собой



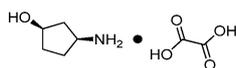
или



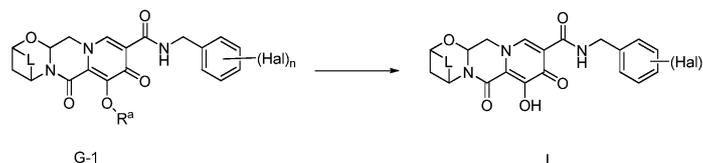
Согласно некоторым вариантам реализации после добавления кислоты (кислот) реакционную смесь поддерживают при от примерно 20 до примерно 90°C, от примерно 20 до примерно 80°C, от примерно 20 до примерно 70°C, от примерно 20 до примерно 60°C, от примерно 20 до примерно 50°C, от примерно 20 до примерно 40°C, от примерно 20 до примерно 30°C, от примерно 30 до примерно 100°C, от примерно 30 до примерно 90°C, от примерно 30 до примерно 80°C, от примерно 30 до примерно 70°C, от примерно 30 до примерно 60°C, от примерно 30 до примерно 50°C, от примерно 30 до примерно 40°C, от примерно 40 до примерно 100°C, от примерно 40 до примерно 90°C, от примерно 40 до примерно 80°C, от примерно 40 до примерно 70°C, от примерно 40 до примерно 60°C, от примерно 40 до примерно 50°C, от примерно 50 до примерно 100°C, от примерно 50 до примерно 90°C, от примерно 50 до примерно 80°C, от примерно 50 до примерно 70°C, от примерно 50 до примерно 60°C, от примерно 60 до примерно 100°C, от примерно 60 до примерно 90°C, от примерно 60 до примерно 80°C, от примерно 60 до примерно 70°C, от примерно 70 до примерно 80°C или любом поддиапазоне между ними. Согласно другим дополнительным вариантам реализации после добавления кислоты (кислот) реакционную смесь поддерживают при от примерно 65 до примерно 70°C, от примерно 70 до примерно 75°C, от примерно 75 до примерно 80°C или любом поддиапазоне между ними.

Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, первая кислота представляет собой органическую карбоновую кислоту, вторая кислота представляет собой органическую карбоновую кислоту, и после добавления кислот реакционную смесь поддерживают при от примерно 70 до примерно 75°C.

Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, первая кислота представляет собой уксусную кислоту, вторая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту, после добавления кислот реакционную смесь поддерживают при от примерно 70 до примерно 75°C, и N-1 представляет собой



Ф. Снятие защиты с G-1 с получением соединения формулы I



В реакционный сосуд загружают приблизительно 1 экв. G-1 и подходящий растворитель. Примерно от 2 до 3 экв. соли металла, кислоты Льюиса или другого реагента добавляют к указанному раствору. Полученную суспензию перемешивают при от примерно 40 до примерно 100°C в течение примерно от 10 мин до примерно 3 ч. Реакцию гасят путем добавления кислоты и затем соединение формулы I экстрагируют и очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, препаративная ВЭЖХ и кристаллизация.

Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой апротонный полярный органический растворитель, такой как, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан, N-метил-2-пирролидинон или их смесь. Согласно дополнительному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

Согласно некоторым вариантам реализации G-1 подвергают взаимодействию с по меньшей мере одним реагентом, выбранным из группы, состоящей из солей металлов, кислот Льюиса, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, трифторуксусной кислоты и их комбинаций.

Согласно дополнительным вариантам реализации соль металла выбрана из группы, состоящей из бромида магния, хлорида лития, бромида лития и йодида лития. Согласно другим дополнительным вариантам реализации соль металла представляет собой хлорид лития.

Согласно конкретным вариантам реализации кислота Льюиса выбрана из группы, состоящей из метилэфирата трифторида бора, диэтилэфирата трифторида бора, дибутилэфирата трифторида бора, хлорида алюминия, бромида алюминия, трихлорида бора, трибромид бора, хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, палладия и диэтилэфирата трифторида бора. Согласно некоторым вариантам реализации кислоты Льюиса выбрана из группы, состоящей из хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, палладия, диэтилэфирата трифторида бора и трифторуксусной кислоты.

Согласно конкретным вариантам реализации другие реагенты, подходящие для облегчения превращения, представляют собой этантиолат натрия, гексаметилдисилоксан натрия и трифторуксусную кислоту.

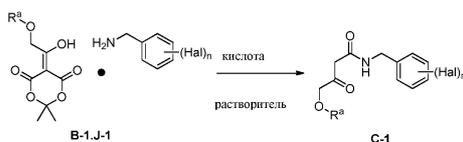
Согласно конкретным вариантам реализации снятие защиты с G-1 с получением соединения фор-

мулы I осуществляют в присутствии от примерно 2 до примерно 3 экв. реагента, выбранного из группы, состоящей из бромида магния, хлорида лития, бромида лития, йодида лития, метилэфира трифторида бора, диэтилэфира трифторида бора, дибутилэфира трифторида бора, хлорида алюминия, бромида алюминия, трихлорида бора, трибромида бора, хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, палладия, диэтилэфира трифторида бора, хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, этантиолат натрия, гексаметилдисилоксана натрия, палладия, диэтилэфира трифторида бора и трифторуксусной кислоты.

Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 40 до примерно 50°C, от примерно 40 до примерно 60°C, от примерно 40 до примерно 70°C, от примерно 50 до примерно 60°C, от примерно 50 до примерно 70°C, от примерно 50 до примерно 80°C, от примерно 60 до примерно 70°C, от примерно 60 до примерно 80°C или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 50°C.

Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, соль металла представляет собой бромид магния, и взаимодействие протекает при примерно 50°C.

G. Получение С-1 из В-1.J-1



В-1.J-1, растворитель и кислоту объединяют в реакторе в условиях, эффективных для получения С-1.

Согласно некоторым вариантам реализации кислота отсутствует. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой протонную кислоту или кислоту Льюиса. Согласно некоторым вариантам реализации протонные кислоты включают, но не ограничиваются ими, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту, дихлоруксусную кислоту, хлоруксусную кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, паратолуолсульфоновую кислоту и метансульфоновую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислоты Льюиса включают, но не ограничиваются ими, хлорид цинка, бромид магния, трифлат магния, трифлат меди и трифлат скандия. Согласно конкретным вариантам реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

Согласно некоторым вариантам реализации примерно 10 экв., примерно 5 экв., примерно 1 экв. или примерно 0,1 экв. кислоты применяют в реакции В-1.J-1 с получением С-1.

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой толуол, гептан, воду, 2-метилтетрагидрофуран, изопропилацетат, N,N-диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон, метилтрет-бутиловый эфир, диметилсульфоксид, n-бутанол, ацетонитрил, ацетон или их смеси. Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

Согласно некоторым вариантам реализации концентрация В-1.J-1 составляет примерно 2-40 мл/г, примерно 2-20 мл/г, примерно 5-15 мл/г. Согласно конкретному варианту реализации концентрация В-1.J-1 составляет примерно 10 мл/г.

Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь нагревают до температуры от примерно 20 до 110°C, от примерно 30 до 90°C, от примерно 40 до 80°C, от примерно 50 до 70°C, от примерно 55 до 65°C или от примерно 58 до 61°C. Согласно конкретному варианту реализации реакционную смесь нагревают до примерно 60°C.

Согласно некоторым вариантам реализации другие добавки добавляют к реакционной смеси. Согласно некоторым вариантам реализации добавки включают, но не ограничиваются ими, хлорид лития, хлорид натрия и хлорид калия.

Согласно некоторым вариантам реализации В-1.J-1 загружают в реактор одной порцией при примерно 20°C с последующим нагреванием.

Согласно некоторым вариантам реализации В-1.J-1 загружают в реактор порциями за 1 ч в ходе нагревания.

Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь нагревают в течение примерно 1-24 ч, в течение примерно 2-12 ч или в течение примерно 3-6 ч. Согласно конкретному варианту реализации реакционную смесь нагревают в течение примерно 2,5 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

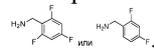
Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь охлаждают и содержимое реактора частично перегоняют.

Согласно некоторым вариантам реализации органическую фазу промывают по меньшей мере один раз водным раствором. Согласно некоторым вариантам реализации водный раствор содержит примерно 23% NaCl, примерно 1,5% H₂SO₄ и примерно 76% воды. Согласно некоторым вариантам реализации вод-

ный раствор содержит примерно 20% NaCl.

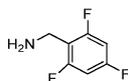
Согласно некоторым вариантам реализации раствор продукта вводят затравку С-1, которое было выделено ранее. Согласно некоторым вариантам реализации твердое С-1 выделяют фильтрованием.

Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации каждый Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации n=1-3. Согласно некоторым вариантам реализации n=2. Согласно некоторым вариантам реализации n=3. Согласно дополнительным вариантам реализации J-1 представляет собой

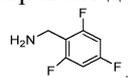
 или . Согласно некоторым вариантам реализации J-1 представляет собой . Согласно дополнительным вариантам реализации J-1 представляет собой .

Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

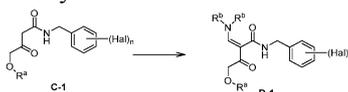
Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, растворитель представляет собой ацетонитрил, реакционную смесь нагревают до примерно 60°C и J-1 представляет собой



Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой метил, растворитель представляет собой ацетонитрил, реакционную смесь нагревают до примерно 60°C и J-1 представляет собой



Н. Образование енамина из С-1 с получением D-1



К раствору С-1 и кислоты в растворителе от примерно 0,5 до примерно 1,5 экв. алкилированного ацеталь формамида добавляют в условиях, эффективных для получения D-1.

Согласно конкретным вариантам реализации 1 экв. С-1 объединяют с примерно 1,1 экв. алкилированного ацеталь формамида.

Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный ацеталь формамида выбран из группы, состоящей из диметилацеталь N,N-диметилформамида, диэтилацеталь N,N-диметилформамида, диизопропилацеталь N,N-диметилформамида, диметилацеталь N,N-диэтилформамида и диметилацеталь N,N-диизопропилформамида. Согласно конкретному варианту реализации алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида.

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетон, ацетонитрил, этилацетат, изопропилацетат, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 2-метилтетрагидрофуран или N-метил-2-пирролидон. Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации органическая кислота включает, но не ограничивается ими, трифторуксусную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, серную кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту и перфторпропионовую кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации кислота представляет собой смесь, содержащую до трех или до двух органических кислот. Согласно конкретному варианту реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь нагревают до внутренней температуры примерно 40°C перед добавлением алкилированного ацеталь формамида.

Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 0-75°C, примерно 10-60°C, примерно 20-50°C, примерно 40-50°C или примерно 30-40°C. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при комнатной температуре. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 40°C.

Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает в течение от примерно 0,1 до примерно 12 ч, в течение от примерно 0,1 до примерно 6 ч, в течение от примерно 0,1 до примерно 3 ч, в течение от примерно 0,1 до примерно 1 ч или в течение от примерно 0,2 до примерно 0,5 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации D-1 экстрагируют и очищают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию.

Согласно некоторым вариантам реализации добавляют затравку D-1 и смесь перемешивают. Согласно некоторым вариантам реализации смесь перемешивают при примерно 40°C в течение по меньшей мере 1 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации добавляют примерно 0,2-0,6 экв. алкилированного ацеталь формамида и реакционную смесь перемешивают в течение по меньшей мере примерно 25 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют перемешиваться в течение примерно 12 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации содержимое реактора фильтруют, и фильтрационный осадок промывают растворителем и сушат с получением D-1. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой комбинацию 2-метилтетрагидрофурана и гептанов.

Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации каждый Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации n=1-3. Согласно некоторым вариантам реализации n=2. Согласно некоторым вариантам реализации n=3.

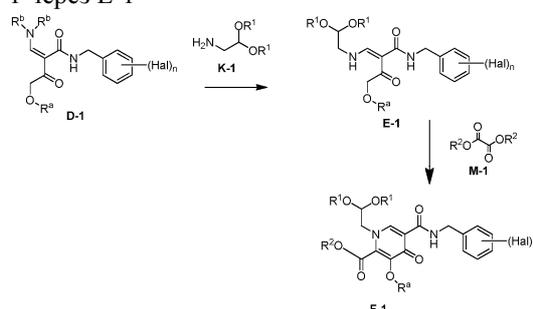
Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^b представляет собой метил.

Согласно конкретным вариантам реализации R^b представляет собой (C₁-C₄)алкил, R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида, растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, взаимодействие протекает при от примерно 10 до примерно 60°C, кислота представляет собой трифторуксусную кислоту, каждый Hal представляет собой -F и n=3.

Согласно конкретным вариантам реализации R^b представляет собой метил, R^a представляет собой метил, алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида, растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, взаимодействие протекает при от примерно 40°C, кислота представляет собой трифторуксусную кислоту, Hal представляет собой -F и n=3.

I. Образование F-1 из D-1 через E-1



К раствору D-1 в растворителе добавляют примерно 1,1 экв. K-1 в условиях, эффективных для получения E-1.

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой спиртовой растворитель такой как, но не ограничиваясь ими, этанол, н-пропанол, 2-пропанол, бутанол, метанол и трет-бутанол, или апротонные полярные органические растворители, такие как, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран, ацетон, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,4-диоксан и N-метил-2-пирролидинон. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой метанол.

Согласно некоторым вариантам реализации K-1 представляет собой ацеталь aminoацетальдегид, такой как, но не ограничиваясь ими, диэтилацеталь aminoацетальдегида, дипропилацеталь aminoацетальдегида, диметилацеталь aminoацетальдегида и дибутилацеталь aminoацетальдегида. Согласно некоторым вариантам реализации K-1 представляет собой диметилацеталь aminoацетальдегида.

Согласно некоторым вариантам реализации взаимодействие протекает при примерно 10-60°C, примерно 10-50°C, примерно 10-40°C, примерно 10-30°C, примерно 10-20°C, 20-60°C, примерно 20-50°C, примерно 20-40°C, примерно 20-30°C, примерно 30-60°C, примерно 30-50°C, примерно 30-40°C, примерно 40-60°C, примерно 40-50°C, примерно 50-60°C или любом поддиапазоне между ними. Согласно конкретным вариантам реализации взаимодействие протекает при комнатной температуре. Согласно дополнительным вариантам реализации взаимодействие протекает при от примерно 16 до примерно 23°C.

Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь перемешивают в течение от примерно 0,1 до примерно 12 ч, от примерно 0,5 до примерно 4 ч, от примерно 1 до примерно 2 ч.

После успешного прохождения реакции с получением E-1 в реакционную смесь добавляют M-1.

Согласно некоторым вариантам реализации добавляют от примерно 1 до примерно 10 или от примерно 1 до примерно 5 экв. М-1. Согласно конкретному варианту реализации добавляют примерно 5 экв. М-1.

Согласно некоторым вариантам реализации М-1 представляет собой диметилноксалат, диэтилоксалат, дипропилоксалат или дибутилоксалат. Согласно конкретному варианту реализации М-1 представляет собой диметилноксалат.

Реакционную смесь перемешивают при температуре, достаточной для достижения растворения М-1. Согласно некоторым вариантам реализации реакцию смесь перемешивают при примерно 20-80°C, при примерно 20-70°C, при примерно 20-60°C, при примерно 30-60°C, при примерно 40-50°C или при примерно 45°C.

Согласно некоторым вариантам реализации основание добавляют в реакционную смесь после добавления М-1.

Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла, алкоксид, неорганический карбонат или бис-(триалкилсилил)амид. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой гидрид металла. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой алкоксид. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой неорганический карбонат. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой бис-(триалкилсилил)амид. Примеры гидридов металлов включают, но не ограничиваются ими, гидрид лития, гидрид натрия и гидрид калия. Примеры алкоксидов включают, но не ограничиваются ими, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-бутоксид лития. Примеры бис-(триалкилсилил)амидных оснований включают, но не ограничиваются ими, бис-(триметилсилил)амид лития, бис-(триметилсилил)амид натрия и бис-(триметилсилил)амид калия. Примеры карбонатов включают, но не ограничиваются ими, карбонат лития, натрия, калия и цезия.

Согласно другим дополнительным вариантам реализации основание представляет собой смесь по меньшей мере одного из указанных выше оснований. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух гидридов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух алкоксидов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух бис-(триалкилсилил)амидов металлов. Согласно некоторым вариантам реализации основание представляет собой смесь до трех или до двух следующих оснований: гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, этоксид калия, трет-пентоксид натрия, трет-бутоксид лития, бис-(триметилсилил)амид лития, бис-(триметилсилил)амид натрия и бис-(триметилсилил)амид калия.

Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой метоксид натрия. Согласно конкретным вариантам реализации основание представляет собой метоксид натрия в растворе в метаноле.

Согласно некоторым вариантам реализации после добавления основания, реакционную смесь нагревают до примерно 20-80°C, 20-70°C, примерно 20-60°C, примерно 20-50°C, примерно 20-40°C, примерно 20-30°C, примерно 30-80°C, примерно 30-70°C, примерно 30-60°C, примерно 30-50°C, примерно 30-40°C, примерно 40-80°C, примерно 40-70°C, примерно 40-60°C, примерно 40-50°C, примерно 50-80°C, примерно 50-70°C, примерно 50-60°C, примерно 60-80°C, примерно 60-70°C, примерно 70-80°C или любого поддиапазона между ними. Согласно конкретному варианту реализации реакционную смесь нагревают до примерно 42-48°C. Согласно конкретному варианту реализации реакционную смесь нагревают до примерно 45°C.

Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь перемешивают в течение от примерно 1 до примерно 24 ч, от примерно 6 до примерно 24 ч, от примерно 12 до примерно 20 ч, от примерно 14 до примерно 18 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь разбавляют водным раствором, и F-1 экстрагируют и очищают любыми подходящими способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, экстракцию растворителями, кристаллизацию и хроматографию на силикагеле.

Согласно некоторым вариантам реализации температуру понижают до примерно 34-37°C в течение примерно 1 ч, необязательно загружают затравочные кристаллы F-1 и оставляют выдерживаться в течение примерно 1-2 ч. После чего добавляют воду и температуру понижают до примерно 18-22°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтруют.

Согласно некоторым вариантам реализации жидкости повторно используют для вытеснения твердых веществ, остающихся в реакторе. Собранные на фильтре твердые вещества затем промывают смесью 1:1 воды и метанола, с последующим промыванием водой. Собранный влажный осадок на фильтре сушат в вакуумной печи при примерно 36-42°C в течение примерно 16 ч, с получением F-1.

Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или

(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R¹ представляет собой -CH₃, то есть К-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида.

Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой -CH₃.

Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации n=1-3. Согласно некоторым вариантам реализации n=2. Согласно некоторым вариантам реализации n=3.

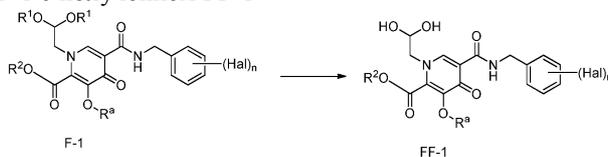
Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^b независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^b представляет собой метил.

Согласно конкретным вариантам реализации R^b представляет собой метил, R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, каждый Hal представляет собой -F, n=3, R² представляет собой (C₁-C₄)алкил, R¹ представляет собой (C₁-C₄)алкил, растворитель представляет собой спиртовой растворитель, К-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида, первая реакция протекает при от примерно 2 до примерно 40°C, вторую реакцию нагревают до от примерно 20 до примерно 80°C, основание представляет собой алкоксид и М-1 представляет собой диметилкоксалат.

Согласно конкретным вариантам реализации R^b представляет собой метил, R^a представляет собой метил, Hal представляет собой -F, n=3, R² представляет собой -CH₃, R¹ представляет собой -CH₃, растворитель представляет собой метанол, К-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида, первая реакция протекает при от примерно 16 до примерно 23°C, вторую реакцию нагревают до примерно 45°C, основание представляет собой метоксид натрия и М-1 представляет собой диметилкоксалат.

Ж. Гидролиз ацетала F-1 с получением FF-1



К раствору F-1 в растворителе добавляют примерно 0,1-1 экв. первой кислоты и примерно 2-20 экв. второй кислоты в условиях, эффективных для получения FF-1.

Согласно некоторым вариантам реализации добавляют примерно 0,1-0,5 экв. первой кислоты. Согласно конкретным вариантам реализации добавляют примерно 0,1 экв. первой кислоты.

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой полярный органический растворитель или слабую протонную кислоту. Согласно некоторым вариантам реализации полярный органический растворитель включает, но не ограничивается ими, пропионитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил и этилацетат. Согласно некоторым вариантам реализации слабая протонная кислота включает, но не ограничивается ими, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту и масляную кислоту. Согласно конкретному варианту реализации растворитель представляет собой ацетонитрил.

Согласно некоторым вариантам реализации первая кислота представляет собой сильную протонную кислоту включая, но не ограничиваясь ими, метансульфоновую кислоту, серную кислоту, хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и камфорсульфоновую кислоту.

Согласно конкретному варианту реализации первая кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту. Согласно конкретному варианту реализации первая кислота представляет собой моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты.

Согласно некоторым вариантам реализации вторая кислота представляет собой слабую протонную кислоту, включая, но не ограничиваясь ими, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту и масляную кислоту. Согласно конкретному варианту реализации вторая кислота представляет собой уксусную кислоту.

Взаимодействие затем нагревают до примерно 20-120°C, примерно 40-100°C, примерно 60-80°C или примерно 70-80°C. Согласно конкретному варианту реализации реакционную смесь нагревают до примерно 75°C.

Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь перемешивают в течение от примерно 1 до примерно 24 ч, в течение от примерно 4 до примерно 14 ч, в течение от примерно 8 до примерно 10 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации воду добавляют в реакционную смесь.

Согласно некоторым вариантам реализации образованный продукт экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

Согласно некоторым вариантам реализации смесь концентрируют при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученную суспензию затем выдерживают при комнатной температуре в течение примерно 2 ч, фильтруют и промывают водой. Осадок сушат в вакуумной печи при 50°C в течение по меньшей мере 10 ч с получением FF-1.

Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно дополнительным вариантам реализации R¹ представляет собой -CH₃.

Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой -CH₃.

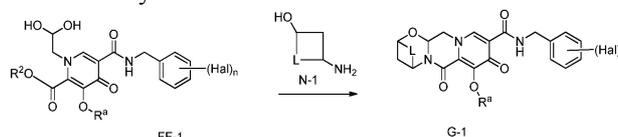
Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации n=1-3. Согласно некоторым вариантам реализации n=2. Согласно некоторым вариантам реализации n=3.

Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, каждый Hal представляет собой -F, n=3, R² представляет собой (C₁-C₄)алкил, R¹ представляет собой (C₁-C₄)алкил, реакционную смесь нагревают до от примерно 20 до примерно 120°C, первая кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту, вторая кислота представляет собой уксусную кислоту и растворитель представляет собой ацетонитрил.

Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой метил, Hal представляет собой -F, n=3, R² представляет собой -CH₃, R¹ представляет собой -CH₃, реакционную смесь нагревают до примерно 75°C, первая кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту, вторая кислота представляет собой уксусную кислоту и растворитель представляет собой ацетонитрил.

К. Циклизация FF-1 и N-1 с получением G-1



Исходное вещество FF-1, N-1 или его соль или сокристалл и добавку объединяют с растворителем в условиях, эффективных для получения G-1.

Согласно некоторым вариантам реализации добавка представляет собой карбоксилатную соль, такую как, но не ограничиваясь ими, ацетат натрия, ацетат калия, ацетат лития, пропионат натрия и пропионат калия. Согласно некоторым вариантам реализации добавка представляет собой карбонат, такой как, но не ограничиваясь ими, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, и карбонат цезия. Согласно некоторым вариантам реализации добавка представляет собой поглотитель воды, такой как, но не ограничиваясь ими, молекулярные сита, триметилортоацетат и триметилортоформиат. Согласно конкретным вариантам реализации добавка представляет собой ацетат калия.

Согласно некоторым вариантам реализации применяют от примерно 1 до примерно 2 или от примерно 1 до примерно 1,5 экв. N-1 или его соли или сокристалла.

Согласно некоторым вариантам реализации применяют от примерно 1 до примерно 5 экв. добавки. Согласно конкретным вариантам реализации добавляют примерно 2,5 экв. добавки.

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, этилацетат, толуол, 2-метилтетрагидрофуран, изопропилацетат, дихлорметан или их смеси. Согласно конкретным вариантам реализации растворитель представляет собой дихлорметан.

Согласно некоторым вариантам реализации реакционную смесь перемешивают при от примерно 0 до примерно 40°C, от примерно 10 до примерно 30°C, от примерно 15 до примерно 25°C, примерно 20°C.

Согласно некоторым вариантам реализации G-1 экстрагируют и необязательно очищают с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, экстракция растворителями, хроматография, кристаллизация или их комбинация.

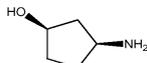
Согласно конкретным вариантам реализации реакционную смесь промывают водным раствором и выпаривают досуха. Согласно конкретным вариантам реализации остаток растворяют в диметилформамиде и полученный раствор добавляют к воде в течение примерно 2 ч при перемешивании. Суспензию продукта выдерживают при примерно 20°C в течение примерно 12 ч и фильтруют. Фильтрационный

остаток продукта промывают водой и сушат с получением G-1.

Согласно некоторым вариантам реализации N-1 находится в форме раствора при добавлении в реакционную смесь.

Согласно дополнительным вариантам реализации L представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

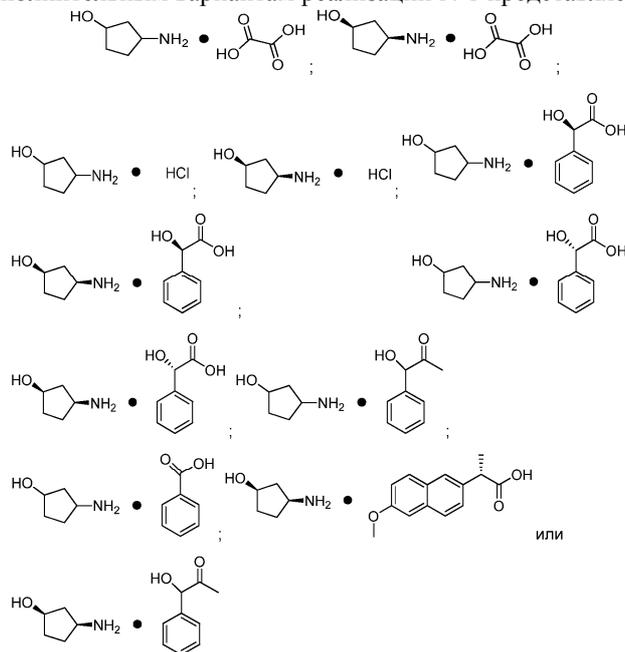
Согласно конкретным вариантам реализации N-1 представляет собой (1R,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол



Согласно конкретным вариантам реализации N-1 представляет собой свободное основание или синтезируют и используют без выделения.

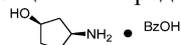
Согласно конкретным вариантам реализации N-1 представляет собой соль или сокристалл. Подходящие соли или сокристаллы N-1 включают, но не ограничиваются ими, бензойную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, шавелевую кислоту, хлористоводородную кислоту, напроксен, S-напроксен, R-напроксен, миндальную кислоту, R-миндальную кислоту и S-миндальную кислоту.

Согласно другим дополнительным вариантам реализации N-1 представляет собой



Согласно конкретным вариантам реализации N-1 представляет собой соль или сокристалл с бензойной кислотой.

Согласно конкретным вариантам реализации N-1 представляет собой



Согласно конкретным вариантам реализации каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl. Согласно конкретному варианту реализации каждый Hal представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам реализации n=1-3. Согласно некоторым вариантам реализации n=2. Согласно некоторым вариантам реализации n=3.

Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой C₁-C₄алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой -CH₃.

Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил.

Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил, каждый Hal представляет собой -F, n=3, R² представляет собой -CH₃, N-1 представляет собой , растворитель представляет собой дихлорметан, реакционную смесь перемешивают при от примерно 0 до примерно 40°C и добавка представляет собой ацетат калия.

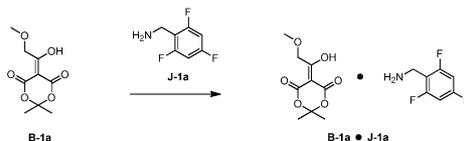
Согласно конкретным вариантам реализации R^a представляет собой метил, Hal представляет собой -F, n=3, R² представляет собой -CH₃, N-1 представляет собой , растворитель представляет собой дихлорметан, реакционную смесь перемешивают при примерно 20°C и добавка представляет собой ацетат калия.

Примеры

С целью обеспечения более полного понимания изобретения приведены следующие примеры. Указанные примеры приведены с целью иллюстрации вариантов реализации и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего раскрытия каким-либо образом. Реагенты, используемые в приведенных ниже примерах, могут быть получены либо так, как описано в настоящем документе, либо, если методика их получения не описана в данном документе, являются коммерчески доступными или могут быть получены из коммерчески доступных материалов способами, известными в данной области техники.

Согласно одному из вариантов реализации предложен многостадийный способ синтеза для получения соединения формулы I, приведенный ниже. Согласно некоторым вариантам реализации предложена каждая отдельная стадия схем, приведенных ниже. Предложены примеры и любая комбинация двух или более последовательных стадий приведенных ниже примеров.

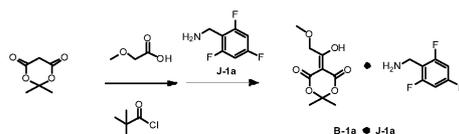
L. Образование соли B-1a • J-1a



Свободную кислоту В-1а (4,4 г) растворяли в 50 мл ацетонитрила и добавляли J-1а (3,3 г, 1,0 экв.) в 30 мл ацетонитрила. Требуемую соль получали и выдерживали в течение примерно 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали и осадок промывали 2×10 мл ацетонитрила с получением продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40 (bs, 3H), 6,11 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 0,35 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 191,98, 164,66, 163,06 (dt, $J=248,6, 16,2$ Гц), 161,82 (ddd, $J=250,4, 15,8, 10,4$ Гц), 107,39 (td, $J=20,0, 4,7$ Гц), 101,16 (m), 100,01, 87,01, 77,71, 58,39, 30,45, 26,37.

M. Образование соли B-1a • J-1a

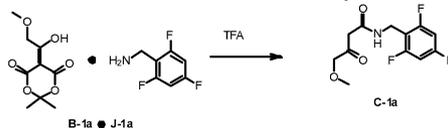


Кислоту Мельдрума (10,1 г, 1,1 экв.) и DMAP (0,6 г, 0,08 экв.) растворяли в 300 мл ацетонитрила. Добавляли метоксиуксусную кислоту (5,8 г, 1 экв.) и 17,6 г (2,1 экв.) основания Хунига. Раствор нагревали до примерно 45°C и 8,4 г (1,1 экв.) пивалоилхлорида в 30 мл ацетонитрила добавляли в течение примерно 1 ч.

Через примерно 2,5 ч при примерно 45°C раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученное масло растворяли в 110 мл дихлорметана, охлаждали на ледяной бане и экстрагировали 50 мл 1 N HCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 40 мл дихлорметана. Объединенный органический слой концентрировали и разбавляли в ацетонитриле и снова выпаривают. Вещество растворяли в 220 мл ацетонитрила.

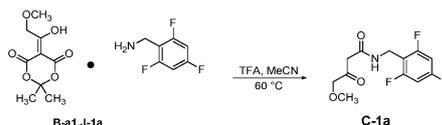
После охлаждения на ледяной бане трифторбензиламин (11,4 г, 1,1 экв.) и смесь при примерно 9°C оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали по мере загустевания суспензии. Через примерно 2 ч медленно добавляли 220 мл МТВЕ и суспензию выдерживали в течение ночи. Суспензию охлаждали на ледяной бане в течение примерно 3 ч и фильтровали, промывали 50 мл холодной смеси 1:1 ацетонитрил/МТВЕ и сушили в течение ночи в вакуумной печи с получением продукта.

N. Амидирование с использованием соли B-1a • J-1a с получением C-1a



Соль В-1а • J-1а (3,7 г, 1,0 экв.) суспендировали в 50 мл ацетонитрила и затем обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,1 мл, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до от примерно 40 до примерно 50°C в течение приблизительно 18 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток суспендировали в 5 объемах 2-метилтетрагидрофурана и 5 объемов гексанов добавляли по каплям в течение 1 ч. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение по меньшей мере 24 ч и затем полученную суспензию фильтровали с получением продукта.

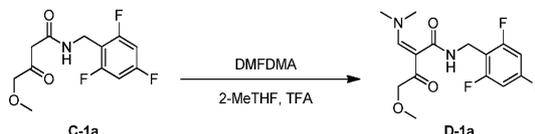
О. Амидирование В-1а.Ј-1а до С-1а



В-1а.Ј-1а (75,077 г, 198,97 ммоль, 1,0 экв.), ацетонитрил (750 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 20 ммоль, 0,1 экв.) объединяли в реакторе. Реактор нагревали пока внутренняя температура не достигла примерно 58°C, и содержимое реактора выдерживали при примерно 58-61°C в течение примерно 3,5 ч. Температуру рубашки затем доводили до примерно 45°C и обеспечивали вакуум. Содержимое реактора перегоняли до примерно 150 мл остатка. Затем изопропилацетат (300 мл) загружали в реактор и перегонку продолжали до достижения объема примерно 150 мл. Затем изопропилацетат (150 мл) загружали в реактор, температуру рубашки доводили до примерно 20°C и содержимое оставляли достигать внутренней температуры <25°C. Промывочный раствор (22,8% NaCl, 1,5% H₂SO₄, 75,7% воды, 300 мл) загружали в реактор и содержимое перемешивали в течение примерно 30 мин. Нижнюю фазу отделяли и второй промывочный раствор (22,8% NaCl, 1,5% H₂SO₄, 75,7% воды, 300 мл) загружали в реактор. После перемешивания в течение примерно 15 мин нижнюю фазу отделяли и 20% водный NaCl (300 мл) загружали в реактор и перемешивали в течение примерно 15 мин. Нижнюю фазу отделяли. Гептан (150 мл) загружали в реактор с последующим внесением затравки (51 мг, 0,1 мас.%). Смесь выдерживали в течение примерно 30 мин, в ходе чего образовалась суспензия. Затем загружали дополнительный гептан (450 мл) в течение не менее 30 мин. Затем температуру рубашки доводили до примерно 29°C и растворитель отгоняли в вакууме до достижения объема содержимого примерно 450 мл. Затем суспензию охлаждали до внутренней температуры примерно 5°C в течение не менее 1 ч. Содержимое реактора выгружали и твердые вещества собирали фильтрованием. Маточные растворы дважды рециркулировали, чтобы вытеснить твердые вещества из реактора, каждый раз позволяя внутренней температуре достигать <6°C до выгрузки. Затем раствор гептана/изопропилацетата (75% об./об., 225 мл) загружали в реактор и когда внутренняя температура достигла < 6°C, суспензией промывали фильтрационный осадок. Влажный фильтрационный осадок затем сушили в вакууме при примерно 40°C в течение примерно 18 ч с получением С-1а.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,12 (br, 1H), 6,66 (app t, J=8,1 Гц, 2H), 4,50 (app d, J=5,7 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 203,96, 164,90, 162,37 (ddd, J=250,0, 15,7, 15,7 Гц), 161,71 (ddd, J=250,3, 14,9, 10,9 Гц), 110,05 (ddd, J=19,7, 19,7, 4,7 Гц), 100,42 (m), 77,58, 59,41, 45,71, 31,17 (t, J=3,5 Гц). ЖХМС, вычислено: 275,23, обнаружено: 275,97 (М).

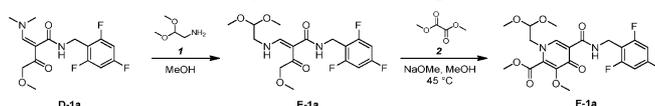
Р. Образование енамина D-1a из C-1a



С-1а (8,4 г, 1,0 экв.) загружали в реактор с последующим добавлением 2-метилтетрагидрофурана (166,7 мл, 20 объемов, 0,18 М) и трифторуксусной кислоты (231,9 мкл, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры примерно 40°C и быстро добавляли DMF-DMA (3,0 мл, 0,75 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут, с последующим добавлением затравки D-1а (20 мкг, 0,002 экв.) при примерно 40°C. Однородную смесь выдерживали при 40°C в течение примерно 1 ч. Добавляли дополнительную порцию DMF-DMA (1,5 мл, 0,37 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение примерно 25 мин. Добавляли одну последнюю порцию DMF-DMA (1,5 мл, 0,37 экв.) и реакционную смесь охлаждали из примерно 40°C до комнатной температуры и однородную оставляли перемешиваться в течение ночи.

Содержимое реактора фильтровали и фильтрационный осадок промывали комбинацией растворителей 2-метилтетрагидрофурана и гептанов (67,1 мл, 8 объемов) с получением D-1а. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34 (br, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,10 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 192,33, 165,85, 163,03, 160,54, 158,00, 110,89, 103,50, 100,05, 76,11, 58,77, 44,74, 30,61. ЖХМС, вычислено: 330,12, обнаружено: 330,91 (М).

Q. Конденсация и циклизация D-1а с получением F-1а через E-1а



D-1а (70,0 г, 212 ммоль, 1,0 экв.) загружали в инертный 1-л реактор. Затем в указанный реактор загружали метанол (420 мл, 6 объемов) и диметилацеталь аминоацетальдегида (1, 28,8 мл, 233 ммоль, 1,1 экв.). Температуру рубашки реактора поддерживали при примерно 16-23°C.

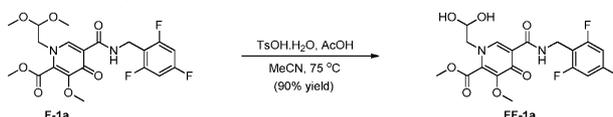
После выдерживания реакционной смеси в течение примерно 1-2 ч, диметилксалат (2, 125 г, 1,06 моль, 5,0 экв.) загружали в реактор и температуру рубашки реактора повышали до примерно 42-48°C. После достижения полного растворения диметилксалата в реактор загружали метоксид натрия в виде раствора в метаноле (84,7 г, 25, 197 ммоль, 1,85 экв.). Температуру рубашки реактора поддерживали при примерно 42-48°C в течение примерно 14-18 ч.

Температуру рубашки реактора понижали до примерно 34-37°C в течение примерно 1 ч. После достижения стабильной температуры в указанном диапазоне в реактор загружали затравочные кристаллы F-1a (0,350 г, са. 0,5 мас.%) и оставляли выдерживаться в течение примерно 1-2 ч. После чего воду (420 мл, 6 объемов) загружали в реактор в течение примерно 2-3 ч. Температуру рубашки реактора понижали до примерно 18-22°C в течение примерно 1 ч.

Полученную суспензию выгружали из реактора и твердые вещества собирали фильтрованием. Жидкости рециркулировали для вытеснения твердых веществ, оставшихся в реакторе. Затем собранные на фильтре твердые вещества промывали смесью 1:1 воды и метанола (420 мл, 6 объемов) с последующей промывкой водой (420 мл, 6 объемов). Собранный влажный осадок на фильтре сушили в вакуумной печи при примерно 36-42°C в течение примерно 16 ч с получением F-1a.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,28 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,66-6,53 (m, 2H), 4,58 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,43 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,00 (d, J=4,7 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 173,08, 163,81, 162,17, 162,14 (ddd, J=249,2, 15,6, 15,6 Гц), 161,72 (ddd, J=250,5, 15,0, 10,9 Гц), 149,37, 144,64, 134,98, 119,21, 110,53 (ddd, J=19,8, 4,7, 4,7 Гц), 102,70, 100,22 (m), 60,68, 56,75, 55,61, 53,35, 30,64. ЖХМС, вычислено: 458,39, обнаружено: 459,15 (M+H).

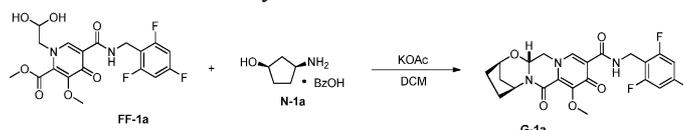
R. Гидролиз ацеталя F-1a с получением FF-1a



К раствору F-1a (10,0 г, 1,0 экв.) и ацетонитрила (50 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,414 г, 0,10 экв.) и уксусную кислоту (16,3 мл, 12 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до примерно 75°C и выдерживали в течение примерно 8-10 ч. После завершения реакции, подтвержденной с помощью ВЭЖХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (60 мл). Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Затем полученную суспензию выдерживали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч, фильтровали, промывали водой (2×30 мл). Осадок сушили в вакуумной печи при примерно 50°C в течение примерно 10 ч с получением FF-1a.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,34 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,37 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,55 (d, J=4,0 Гц, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 172,32, 163,47, 162,10, 161,93 (dt, J=246, 15,0 Гц), 161,41 (ddd, J=247, 15,0, 11,0 Гц), 148,01, 145,57, 135,84, 118,32, 111,48 (td, J=20,0, 5,0 Гц), 101,17 (m), 87,99, 60,55, 60,50, 53,98, 30,37. ЖХМС, вычислено: 431,1061, обнаружено: 431,1062 (M+H).

S. Циклизация FF-1a и N-1a.BzOH с получением G-1a



FF-1a (90,0 г, 1,0 экв.), N-1a.BzOH (60,7 г, 1,3 экв.) и ацетат калия (51,3 г, 2,5 экв.) загружали в реактор. Загружали дихлорметан (ДХМ, 1,1 л) и смесь перемешивали при примерно 20°C до завершения реакции. 5% водный NaHCO₃ раствор (540 мл) загружали в реактор и смесь перемешивали до полного растворения твердых веществ. Фазы разделяли и нижнюю органическую фазу загружали обратно в реактор. Воду (450 мл) загружали в реактор и смесь перемешивали в течение примерно 15 мин. Фазы разделяли и органическую фазу отгоняли досуха.

Неочищенный G-1a растворяли в диметилформамиде (ДМФА, 180 мл) и полученный раствор загружали в реактор, содержащий воду (1,1 л), в течение примерно 2 ч при перемешивании воды. Суспензию продукта выдерживали при примерно 20°C в течение примерно 12 ч и затем фильтровали. Фильтрационный остаток продукта промывали водой (360 мл) и сушили с получением G-1a.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,23 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,60 (t, J=8,1 Гц, 2H), 5,29 (dd, J=9,5, 3,7 Гц, 2H), 4,57 (d, J=5,4 Гц, 3H), 4,33 (dd, J=12,8, 3,8 Гц, 1H), 4,02-3,87 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,06-1,88 (m, 4H), 1,78 (dd, J=17,2, 7,5 Гц, 1H), 1,55-1,46 (m, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,53, 163,75, 162,33 (dd, J=249,4, 15,7, 15,7 Гц), 161,86 (ddd, J=250,4, 14,9, 10,9 Гц), 154,18, 154,15, 142,44, 129,75, 118,88, 110,58 (ddd, J=19,8, 4,7, 4,7 Гц), 100,42 (m), 77,64, 74,40, 61,23, 54,79, 51,13, 38,31, 30,73, 29,55, 28,04. ЖХМС, вычислено: 463,14, обнаружено: 464,15 (M+H).

Т. Снятие защиты с G-1a с получением соединения формулы Ia

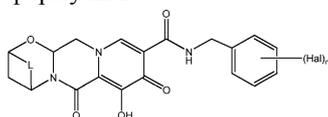


G-1a (14 г) суспендировали в ацетонитриле (150 мл) и дихлорметане (150 мл). Добавляли $MgBr_2$ (12 г). Реакционную смесь нагревали до 40-50°C в течение приблизительно 10 мин до охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в 0,5 М HCl (140 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (70 мл) и затем органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100% дихлорметан до 6% этанол/дихлорметан) с получением Ia.

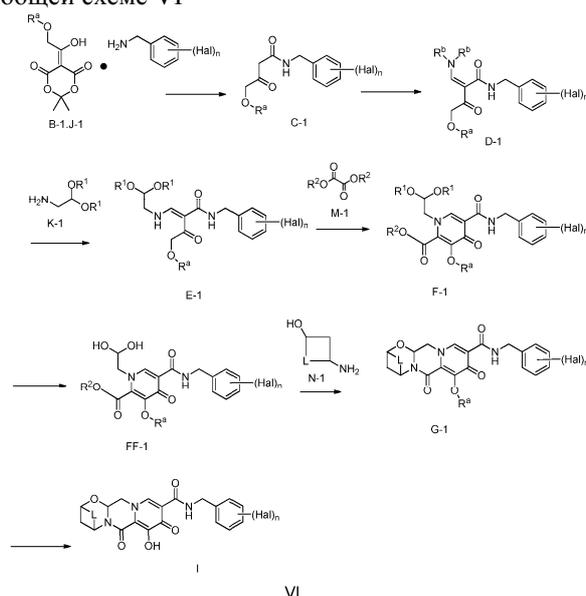
Каждая из ссылок, включая все патенты, заявки на патент и публикации, приведенные в настоящей заявке, включены в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте, как если бы каждая из них была включена в отдельности. Кроме того, руководствуясь приведенным выше описанием изобретения, специалист в данной области техники может внести определенные изменения или модификации в настоящее изобретение, и данные эквиваленты будут по-прежнему находиться в рамках изобретения, определяемого прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I



согласно следующей общей схеме VI



где указанный способ включает следующие стадии:

взаимодействие B-1.J-1 в присутствии кислоты с получением C-1, включающее суспендирование B-1.J-1 в растворителе, обработку полученного раствора кислотой, проведение реакции в течение от 12 до 24 ч при 20-80°C и извлечение C-1;

взаимодействие C-1 с алкилированным ацеталем формамида с получением D-1, включающее добавление алкилированного ацетала формамида к раствору C-1 и кислоты в растворителе и проведение реакции при 0-75°C в течение от 0,1 до 12 ч;

взаимодействие D-1 с K-1 с получением E-1, включающее добавление K-1 к раствору D-1 в растворителе и проведение реакции при 10-60°C до получения E-1;

взаимодействие E-1 с M-1 в присутствии основания с получением F-1, включающее добавление M-1 и основания к реакционной смеси, содержащей E-1, перемешивание указанной реакционной смеси при 20-80°C в течение от 1 до 24 ч и извлечение F-1;

взаимодействие F-1 с по меньшей мере одной кислотой с получением FF-1, включающее добавление по меньшей мере одной кислоты к раствору F-1 в растворителе, перемешивание реакционной смеси при 20-120°C в течение от 1 до 24 ч и извлечение продукта;

взаимодействие FF-1 с N-1 или его солями в присутствии добавки с получением G-1, включающее объединение FF-1, N-1 или его солей и указанной добавки с растворителем, перемешивание реакционной смеси при 0-40°C и извлечение G-1; и

взаимодействие G-1 с по меньшей мере одним реагентом, выбранным из группы, состоящей из солей металлов, кислот Льюиса, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, трифторуксусной кислоты и их комбинаций с получением соединения формулы I, при этом указанное взаимодействие включает добавление по меньшей мере одного реагента к раствору G-1 в подходящем растворителе, перемешивание полученной суспензии при 40-100°C в течение от 10 мин до 3 ч, гашение реакции добавлением кислоты и извлечение соединения формулы I;

где Hal представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным;

n представляет собой 1, 2 или 3;

L представляет собой $-C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2-$, $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$ или $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2-$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_1 - C_4 алкил;

каждый R^a , R^1 и R^2 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арил(C_1-C_4)алкил и

каждый R^b независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что B-1.J-1 подвергают взаимодействию в присутствии кислоты, выбранной из группы, состоящей из неорганической кислоты, органической кислоты, галогенированной органической кислоты, кислоты Льюиса и их смесей.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанная кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, перфторпропионовой кислоты, дихлоруксусной кислоты, хлоруксусной кислоты, уксусной кислоты, пара-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, хлорида цинка, бромида магния, трифлата магния, трифлата меди, трифлата скандия и их смеси.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что алкилированный ацеталь формамида выбран из группы, состоящей из диметилацетала N,N-диметилформамида, диэтилацетала N,N-диметилформамида, диизопропилацетала N,N-диметилформамида, диметилацетала N,N-диэтилформамида и диметилацетала N,N-диизопропилформамида.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что алкилированный ацеталь формамида представляет собой диметилацеталь N,N-диметилформамида.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что C-1 подвергают взаимодействию с алкилированным ацеталем формамида в присутствии кислоты.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанная кислота выбрана из группы, состоящей из трифторуксусной кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, серной кислоты, трифторуксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты и перфторпропионовой кислоты.

9. Способ по любому из пп.7 или 8, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что K-1 выбран из группы, состоящей из диэтилацетала аминокетальдегида, дипропилацетала аминокетальдегида, диметилацетала аминокетальдегида и дибутилацетала аминокетальдегида.

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что K-1 представляет собой диметилацеталь аминокетальдегида.

12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что M-1 выбран из группы, состоящей из диметиллоксалата, диэтиллоксалата, дипропиллоксалата и дибутиллоксалата.

13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что M-1 представляет собой диметиллоксалат.

14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что E-1 подвергают взаимодействию с M-1 в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из гидрида металла, алкоксида, неорганического карбоната, бис-(триалкилсилил)амидного основания и их смеси.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное основание выбрано из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия, гидрида лития, метоксида натрия, трет-бутоксид натрия, этоксида натрия, трет-бутоксид калия, этоксида калия, трет-пентоксида натрия, трет-бутоксид лития, бис-(триметилсилил)амида лития, бис-(триметилсилил)амида натрия, бис-(триметилсилил)амида калия, карбоната лития, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия и их смеси.

16. Способ по любому из пп.14 или 15, отличающийся тем, что указанное основание представляет собой метоксид натрия.

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что F-1 подвергают взаимодействию с по меньшей мере одной кислотой, выбранной из группы, состоящей из органической кислоты, неорганической кислоты, органических карбоновых кислот и их смесей.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна кислота выбрана из группы, состоящей из метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты, муравьиной кислоты, масляной кислоты, пропионовой кислоты, бензойной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты и их смесей.

19. Способ по любому из пп.17 или 18, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту.

20. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что L представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

21. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что N-1 представляет собой 

22. Способ по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что N-1 находится в форме соли.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что N-1 представляет собой 

24. Способ по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что N-1 находится в форме раствора.

25. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что указанная добавка выбрана из группы, состоящей из карбоксилатной соли, неорганического карбоната, гидрида металла, алкоксида, поглотителя воды и их смеси.

26. Способ по любому из пп.1-25, отличающийся тем, что указанная добавка выбрана из группы, состоящей из карбоната лития, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, гидрида натрия, гидрида калия, гидрида лития, метоксида натрия, трет-бутоксида натрия, этоксида натрия, трет-бутоксида калия, этоксида калия, трет-пентоксида натрия, трет-бутоксида лития, пропионата натрия, пропионата калия, молекулярных сит, триметилортоацетата, ацетата калия, ацетата натрия, ацетата лития и триметилортоформиата.

27. Способ по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что указанная добавка представляет собой ацетат калия.

28. Способ по любому из пп.1-27, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один реагент выбран из группы, состоящей из бромида магния, хлорида лития, бромида лития, йодида лития, трихлорида алюминия, трибромида алюминия, хлортриметилсилана, йодтриметилсилана, трихлорида бора, трибромида бора, этантиолата натрия, гексаметилдисилоксана натрия, палладия, диэтилэфирата трифторида бора и трифторуксусной кислоты.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один реагент представляет собой бромид магния.

30. Способ по любому из пп.1-29, отличающийся тем, что каждый R^a , R^b , R^1 и R^2 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил.

31. Способ по любому из пп.1-30, отличающийся тем, что R^2 представляет собой $-\text{CH}_3$.

32. Способ по любому из пп.1-31, отличающийся тем, что R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$.

33. Способ по любому из пп.1-32, отличающийся тем, что R^a представляет собой $-\text{CH}_3$.

34. Способ по любому из пп.1-33, отличающийся тем, что R^b представляет собой $-\text{CH}_3$.

35. Способ по любому из пп.1-34, отличающийся тем, что каждый Hal независимо представляет собой -F или -Cl.

36. Способ по любому из пп.1-35, отличающийся тем, что Hal представляет собой F.

37. Способ по любому из пп.1-36, отличающийся тем, что n представляет собой 3.

38. Способ по любому из пп.1-37, отличающийся тем, что J-1 представляет собой 

