

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2023.01.30
- (22) Дата подачи заявки 2021.05.28

- (51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01) C07D 471/00 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/12 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
- (54) СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ
- (31) 63/030,988
- (32) 2020.05.28
- (33) US
- (86) PCT/CN2021/096871
- (87) WO 2021/239126 2021.12.02
- (71) Заявитель:

 ТАЙДЖЕН БИОТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД.; ТАЙДЖЕН БИОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО. (БЭЙЦЗИН), ЛТД. (CN)
- (72) Изобретатель: Чэнь Вэнь-Чан, Хсу Хань-Пэй, Чоу Шань-Уэнь, Чуан Ших-Чиэх, Йень Чи-Фэн (CN)
- (74) Представитель:
 Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
 Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
 А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
 Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)
- (57) Изобретение относится к стереоселективному синтезу промежуточного соединения для применения в получении гетероциклического производного, такого как ингибитор кэпзависимой эндонуклеазы. Преимуществами предложенного способа синтеза являются простота осуществления, более высокий выход и относительно регулируемая стереоселективность, что делает его подходящим для крупномасштабного производства.

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к стереоселективному способу получения замещенного гетероциклического соединения. Кроме того, настоящее изобретение также относится к промежуточному соединению, применяемому в получении замещенного гетероциклического соединения.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Кэп-зависимая эндонуклеаза представляет собой фермент, участвующий в ингибировании синтеза мРНК вирусов гриппа. Было обнаружено, что ингибиторы кэп-зависимой эндонуклеазы эффективно противодействуют вирусам гриппа А и В. Некоторые соединения проявляли мощное противовирусное действие по отношению к вирусу гриппа, ингибируя кэп-зависимую эндонуклеазу. В опубликованной патентной заявке РСТ WO2019/144089 впервые были описаны новые гетероциклические соединения в качестве мощных ингибиторов кэп-зависимой эндонуклеазы. Кроме того, в документе WO2019/144089 описан способ получения гетероциклических соединений, включающий применение в качестве промежуточного соединения рацемического полициклического соединения, содержащего атом серы. Однако в этом способе предшествующего уровня техники во время синтеза невозможно регулировать хиральность гетероциклических соединений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к промежуточному соединению и пути синтеза, подходящему для получения гетероциклических соединений с помощью простой типовой химической операции, с более высоким выходом и регулируемой хиральностью, который также подходит для промышленного производства. Некоторые воплощения настоящего изобретения также относятся к способу получения гетероциклических соединений, включающему применение стереоселективного промежуточного соединения.

По меньшей мере одно воплощение настоящего изобретения относится к промежуточному соединению, представленному приведенной ниже формулой (I), или к его соли:

$$R_1$$
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1

где R_1 представляет собой галоген; R_1 ' представляет собой галоген; "*" обозначает R-энантиомер или S-энантиомер.

По меньшей мере одно воплощение настоящего изобретения также относится к промежуточному соединению, представленному приведенной ниже формулой (II), или к его соли:

$$R_1$$
 R_1 R_1 R_2 R_3 R_4 R_1 R_2 R_3 R_4 R_4

где R_1 представляет собой галоген; R_1 ' представляет собой галоген; R_2 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил; R_3 представляет собой водород, NO или NH_2 ; m равен 0, 1, 2 или 3; P представляет собой защитную группу; "*" обозначает R-энантиомер, S-энантиомер или рацемат.

По меньшей мере одно воплощение настоящего изобретения относится к способу получения промежуточного соединения, имеющего формулу (I).

По меньшей мере одно воплощение настоящего изобретения относится к способу получения промежуточного соединения, имеющего формулу (II).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для лучшего понимания настоящего изобретения ниже приведены определения ряда терминов.

В общем, номенклатура, употребляемая в настоящей работе и в описанных в ней лабораторных процедурах, относящихся к органической химии, медицинской химии и фармакологии, хорошо известна и широко применяется в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, употребляемые в настоящей работе,

имеют значения, обычно приписываемые им специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Термин "приблизительно" должен быть понятен специалисту в данной области техники, и этот термин варьируется до некоторой степени в зависимости от контекста, в котором его употребляют. В настоящей работе, при описании измеряемой величины, такой как количество, промежуток времени и подобные величины, термин "приблизительно" включает отклонения на $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, включая $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ и $\pm 0,1\%$ от указанной величины, поскольку такие отклонения не препятствуют осуществлению рассматриваемых способов.

Употребляемый в настоящей работе термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Употребляемый в настоящей работе термин " C_{1-6} алкил" означает неразветвленный или разветвленный насыщенный гидрокарбильный заместитель, содержащий от 1 до 6 (например, от 1 до 3, от 1 до 4 и от 1 до 5) атомов углерода. Примеры C_{1-6} алкилов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и подобные группы.

Употребляемый в настоящей работе термин "один или более" означает либо один, либо количество, превышающее один (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более).

Употребляемый в настоящей работе термин "защитная группа" означает частицу, для сделать функциональный которую формируют того, чтобы фрагмент фрагмента нереакционноспособным. Для возвращения функционального первоначальное состояние защитная группа может быть удалена. Различные защитные группы и защитные реагенты, включая защитные группы для гидроксигруппы, хорошо известны специалистам в данной области техники и включают соединения, описанные в публикации "Protective Groups in Organic Synthesis (Защитные группы в органическом синтезе)", 4-е изд., Т. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 2006.

Употребляемый в настоящей работе термин "соль" означает соль присоединения кислоты или соль присоединения основания к соединению согласно настоящему изобретению. "Соль" включает, например, "фармацевтически приемлемую соль". Употребляемый в настоящей работе термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную из фармацевтически приемлемого нетоксичного основания или кислоты, включая неорганическое или органическое основание и неорганическую или органическую кислоту. Примеры солей на основе неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (III), лития, магния, марганца,

калия, натрия, цинка и подобные соли. Примеры солей на основе фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов, аргинина, бетаина, кофеина, холина, N,N'-дибензилэтилендиамина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, диэтиламина, этаноламина, этилендиамина, N-этилморфолина, N-этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, морфолина, изопропиламина, лизина, пиперазина, пиперидина, полиаминовых смол, прокаина, пуринов, теобромина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина, трометамина и подобных соединений. Если соединение, применяемое согласно изобретению, имеет основные свойства, то соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот. Примеры таких неорганических кислот включают, без ограничений, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, серную кислоту, сульфаминовую кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и подобные кислоты. Примеры таких органических включают, без ограничений, муравьиную кислоту, уксусную фенилуксусную кислоту, пропионовую кислоту, стеариновую кислоту, аскорбиновую кислоту, малеиновую кислоту, гидроксималеиновую кислоту, изэтионовую кислоту, янтарную кислоту, валериановую кислоту, фумаровую кислоту, малоновую кислоту, пикриновую кислоту, виноградную кислоту, щавелевую кислоту, гликолевую кислоту, салициловую кислоту, олеиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, лауриновую кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, пиранозидиловую (pyranosidyl) кислоту, такую как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, аминокислоту, такую как аспарагиновая кислота, глутаровая кислота или глутаминовая кислота, ароматическую кислоту, такую как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафталинкарбоновая кислота или коричная кислота, и подобные кислоты. Следует понимать, что упоминания в настоящей работе соединений согласно настоящему изобретению также относятся к их фармацевтически приемлемым солям.

Во-первых, в настоящей работе подробно описано промежуточное соединение, имеющее формулу (I), представленную ниже, или его соль:

$$R_1$$
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1

где R_1 представляет собой галоген; R_1 ' представляет собой галоген; "*" обозначает R-энантиомер или S-энантиомер. B по меньшей мере одном воплощении R_1 представляет собой фтор, и R_1 ' представляет собой фтор.

В по меньшей мере одном воплощении промежуточное соединение, имеющее формулу (I), может быть представлено формулой (Ia) или формулой (Ib):

В некоторых воплощениях промежуточное соединение, имеющее формулу (I),

$$F$$
 В или F .

Настоящее изобретение также относится к промежуточному соединению, представленному формулой (II):

$$R_1$$
 R_1 R_2 R_3 R_4 R_2 R_3 R_4 R_4

где R_1 представляет собой галоген; R_1 ' представляет собой галоген; R_2 представляет собой водород, дейтерий, галоген или С₁-С₆ алкил; R₃ представляет собой водород, NO или NH₂; m равен 0, 1, 2 или 3; P представляет собой защитную группу; "*" обозначает R-энантиомер, S-энантиомер или рацемат. В по меньшей мере одном воплощении R_1 представляет собой фтор, и R_1 ' представляет собой фтор. В некоторых воплощениях R_2 представляет собой водород, дейтерий или метил. В некоторых воплощениях R_2 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R_3 представляет собой водород или NO. В некоторых воплощениях m равен 0. В некоторых воплощениях примеры защитной группы включают, без ограничений, бензил (Bn), бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), ацетил (Ac), бензоил (Bz), трифенилметил и подобные группы.

В по меньшей мере одном воплощении промежуточное соединение, имеющее формулу (II), может быть представлено формулой (IIa) или формулой (IIb):

где R_1 , R_1 ', R_2 , R_3 , m и P имеют значения, указанные выше.

В некоторых воплощениях промежуточное соединение, имеющее формулу (IIa), может быть представлено формулой (IIa-1) или формулой (IIa-2):

$$R_1$$
 $(IIa-1)$, R_1 $(IIa-2)$,

где R_1 , R_1 ', R_2 , m и P имеют значения, указанные выше.

В по меньшей мере одном воплощении промежуточное соединение, имеющее формулу (IIb), может быть представлено формулой (IIb-1) или формулой (IIb-2):

$$R_1$$
 $(IIb-1)$, R_1 $(IIb-2)$,

где R_1 , R_1 ', R_2 , m и P имеют значения, указанные выше.

В некоторых воплощениях промежуточное соединение, имеющее формулу (II), представляет собой

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способу получения соединения, имеющего формулу (II), из соединения, имеющего формулу (I).

По меньшей мере одно воплощение настоящего изобретения относится к способу получения соединения, имеющего формулу (IIa-1), включающему реакцию соединения, имеющего формулу (I-2), с соединением, имеющим формулу (Ia), как показано ниже:

$$OP OH OH (R_2)_m + R_1 + R_1$$

с образованием соединения, имеющего формулу (Па-1), или его соли, в присутствии инертного растворителя, подходящей кислоты и восстановителя, при температуре от приблизительно -20°C до приблизительно 30°C, такой как от -15°C до 25°C, от -10°C до 20°C, от -5°C до 15°C, от 0°C до 10°C, от 0°C до 5°C и от 5°C до 10°C; где R_1 , R_1 ', R_2 , m и P имеют значения, указанные выше.

В по меньшей мере одном воплощении примеры инертного растворителя включают, без ограничений: толуол, тетрагидрофуран (англ. ТНГ, рус. ТГФ), простой метил-трет-бутиловый эфир (англ. МТВЕ, рус. МТБЭ), дихлорметан (англ. DCM, рус. ДХМ), простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, диметилкарбонат, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , метанол, изопропанол, этиленгликоль, этанол, пропанол, гексан, гептан и подобные им растворители, или смеси перечисленных веществ. В по меньшей мере одном воплощении инертный растворитель представляет собой толуол, $T\Gamma\Phi$, MTБЭ, μ 2М, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, μ 4О, гексан, гептан или подобные им растворители, или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры подходящей кислоты включают, без ограничений, уксусную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислот, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, бензойную кислоту и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ. В по меньшей мере одном воплощении подходящая кислота представляет собой уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, бензойную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту или подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры восстановителя включают, без ограничений, боргидрид натрия (NaBH₄), триацетоксиборгидрид натрия (NaBH_{(OAc)3}), цианоборгидрид натрия (NaBH₃CN), боргидрид лития (LiBH₄), боргидрид калия (КВН₄) и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении способ получения соединения, имеющего формулу (Па-1), дополнительно включает введение соединения, имеющего формулу (Па-1), в реакцию нитрозирования с образованием соединения, имеющего формулу (Па-2):

OP OP OH ON
$$N$$
 $(R_2)_m$ $(IIa-2),$

или его соли, в присутствии инертного растворителя, подходящей кислоты и нитрита при температуре от приблизительно -20°C до приблизительно 30°C, такой как от -15°C до 25°C, от -10°C до 20°C, от -5°C до 15°C, от 0°C до 10°C, от 0°C до 5°C и от 5°C до 10° C; где R_1 , R_1 ', R_2 , m и P имеют значения, указанные выше.

В по меньшей мере одном воплощении примеры инертного растворителя включают, без ограничений, толуол, ТГФ, МТБЭ, ДХМ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, ацетон, диметилкарбонат, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , метанол, изопропанол, этиленгликоль, этанол, пропанол, гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ. В по меньшей мере одном воплощении инертный растворитель представляет собой толуол, ТГФ, МТБЭ, ДХМ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O ,

метанол, изопропанол, этиленгликоль, гексан, гептан или подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры подходящей кислоты включают, без ограничений, уксусную кислоту, серную кислоту, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, малеиновую кислот, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, бензойную кислоту и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры нитрита включают, без ограничений, нитрит натрия, нитрит калия, нитрит кальция, амилнитрит, изоамилнитрит, бутилнитрит и изобутилнитрит.

В некоторых воплощениях описанный выше способ получения соединения, имеющего формулу (Па-2), дополнительно включает проведение реакции циклизации соединения, имеющего формулу (Па-2), с образованием соединения, имеющего формулу (П):

или его соли, в присутствии инертного растворителя, подходящей кислоты и катализатора, при температуре от приблизительно 30° C до приблизительно 80° C, такой как от 35° C до 75° C, от 40° C до 70° C, от 45° C до 65° C, от 50° C до 60° C, от 55° C до 60° C и от 50° C до 55° C; где R_1 , R_1 ', R_2 , m и P имеют значения, указанные выше.

В некоторых воплощениях примеры инертного растворителя включают, без ограничений, толуол, ТГФ, МТБЭ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, ацетон, диметилкарбонат, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , метанол, изопропанол, этиленгликоль, этанол, пропанол, гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры подходящей кислоты включают, без ограничений, уксусную кислоту, серную кислоту, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислот, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту,

винную кислоту, яблочную кислоту, бензойную кислоту и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры катализатора включают, без ограничений, цинк, железо, марганец, медь, никель, кобальт и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В некоторых воплощениях описанный выше способ получения соединения, имеющего формулу (III), дополнительно включает проведение окисления и удаления защиты с соединения, имеющего формулу (III), с образованием соединения, имеющего формулу (IV):

или его соли; где R_1 , R_1 ', R_2 и m имеют значения, указанные выше; при этом реакцию окисления выполняют в присутствии первого растворителя и окислителя, при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 60°C, такой как от 25°C до 55°C, от 30°C до 50°C, от 35°C до 45°C, от 40°C до 45°C, от 40°C до 50°C и от 45°C до 50°C; и при этом удаление защиты выполняют в присутствии второго растворителя, катализатора и подходящей кислоты, при температуре от приблизительно 60°C до приблизительно 100°C, такой как от 65°C до 95°C, от 70°C до 90°C, от 75°C до 85°C, от 75°C до 80°C или от 80°C до 85°C.

В по меньшей мере одном воплощении примеры первого растворителя включают, без ограничений, толуол, ТГФ, МТБЭ, ДХМ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, ацетон, диметилкарбонат, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры окислителя включают, без ограничений, периодинан Десса-Мартина, диоксид марганца, 2-йодоксибензойную кислоту, перрутенат тетрапропиламмония / N-метилморфолин-N-оксид (обозначаемый "TPAP/NMO"), хлорхромат пиридиния (обозначаемый "PCC"), дихромат пиридиния (обозначаемый "PDC"), перйодат натрия, диметилсульфоксид, гипохлорит натрия, окислитель Сверна и подобные вещества.

В по меньшей мере одном воплощении примеры второго растворителя включают, без ограничений, толуол, ТГФ, МТБЭ, ДХМ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, ацетон, диметилкарбонат, диметилацетамид, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры подходящей кислоты включают, без ограничений, уксусную кислоту, серную кислоту, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислот, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, бензойную кислоту и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры катализатора включают, без ограничений, хлорид лития, бромид лития, йодид лития, бромид магния, хлорид магния, йодид магния, хлорид цинка, бромид тетра-н-бутиламмония, хлорид тетра-н-бутиламмония и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В некоторых воплощениях способ получения соединения, имеющего формулу (III), дополнительно включает:

(1) проведение окисления соединения, имеющего формулу (III), с образованием соединения, имеющего формулу (III-а):

или его соли, в присутствии первого растворителя и окислителя, при температуре от приблизительно 20° C до приблизительно 60° C, такой как от 25° C до 55° C, от 30° C до 50° C, от 40° C до 45° C до 45° C, от 40° C до 45° C и от 45° C до 50° C; и

(2) удаление защиты с соединения, имеющего формулу (III-а), с образованием соединения, имеющего формулу (IV):

или его соли, в присутствии второго растворителя, катализатора и подходящей кислоты, при температуре от приблизительно 60° C до приблизительно 100° C, такой как от 65° C до 95° C, от 70° C до 90° C, от 75° C до 85° C, от 80° C до 85° C и от 75° C до 80° C; где R_1 , R_1 ', R_2 и m имеют значения, указанные выше.

В по меньшей мере одном воплощении примеры первого растворителя включают, без ограничений, толуол, ТГФ, МТБЭ, ДХМ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, ацетон, диметилкарбонат, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры окислителя включают, без ограничений, периодинан Десса-Мартина, диоксид марганца, 2-йодоксибензойную кислоту, перрутенат тетрапропиламмония / N-метилморфолин-N-оксид (ТРАР/NМО), хлорхромат пиридиния (РСС), дихромат пиридиния (РОС), перйодат натрия, диметилсульфоксид, гипохлорит натрия, окислитель Сверна и подобные вещества.

В по меньшей мере одном воплощении примеры второго растворителя включают, без ограничений, толуол, ТГФ, МТБЭ, ДХМ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, ацетон, диметилкарбонат, диметилацетамид, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры подходящей кислоты включают, без ограничений, уксусную кислоту, серную кислоту, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислот, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, бензойную кислоту и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры катализатора включают, без ограничений, хлорид лития, бромид лития, йодид лития, бромид магния, хлорид магния, йодид магния, хлорид цинка, бромид тетра-н-бутиламмония, хлорид тетра-н-бутиламмония и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В некоторых воплощениях соединение согласно настоящему изобретению может быть превращено в пролекарство любыми известными способами. Например, описанный выше способ получения соединения, имеющего формулу (IV), дополнительно включает превращение соединения, имеющего формулу (IV), в его пролекарство, которое имеет следующую формулу (V):

или его фармацевтически приемлемую соль, в присутствии инертного растворителя, подходящего основания и катализатора, при температуре от приблизительно 30° C до приблизительно 80° C, такой как от 35° C до 75° C, от 40° C до 70° C, от 45° C до 65° C, от 50° C до 60° C, от 50° C до 55° C и от 55° C до 60° C; где R_1 , R_1 ', R_2 , и m имеют значения, указанные выше; а G представляет собой любую подходящую пролекарственную группу.

В по меньшей мере одном воплощении примеры пролекарственной группы

включают, без ограничений,
$$\xrightarrow{}_{p_{i}}$$
, $\xrightarrow{}_{p_{i}}$, $\xrightarrow{}_{p$

В по меньшей мере одном воплощении примеры инертного растворителя включают, без ограничений, толуол, ТГФ, МТБЭ, диметилацетамид (ДМА), простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, ацетон, диметилкарбонат, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , метанол, изопропанол, этиленгликоль, этанол, пропанол, гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры подходящего основания включают, без ограничений, неорганические основания, такие как гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид натрия, гидроксид калия), карбонаты щелочных металлов

(например, карбонат натрия, карбонат калия, Cs_2CO_3), бикарбонаты щелочных металлов (например, бикарбонат натрия, бикарбонат калия), алкоголяты щелочных металлов (например, метилат натрия, метилат калия) или органические основания и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры катализатора включают, без ограничений, йодид лития, йодид натрия, йодид калия, бромид лития, бромид натрия, бромид калия, бромид тетрабутиламмония (обозначаемый "ТВАВ") и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения Rэнантиомера или S-энантиомера соединения, имеющего формулу (I), или его соли

$$R_1$$
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1

где способ включает: проведение конденсации соединения, имеющего формулу (I-1)

$$R_1$$
 R_1
 $(I-1)$

посредством приведения в контакт с (R)-формой или (S)-формой агента для хирального разделения, такого как C_{1-6} -алкилсульфинамид и метилбензиламин, незамещенного или замещенного одной или более группами, включающими галоген или C_{1-3} алкил, в присутствии катализатора на основе переходного металла и инертного растворителя; восстановление подходящим восстановителем, таким как реагент на основе борана, в присутствии инертного растворителя; и удаление защитного фрагмента, такого как сульфинильный фрагмент и этилбензольный фрагмент, посредством обработки минеральной кислотой.

В по меньшей мере одном воплощении способ получения соединения, имеющего формулу (Ia):

$$R_1$$
 R_1
 R_1

или его соли включает: проведение реакции конденсации соединения, имеющего формулу (I-1):

$$R_1$$
 R_1
 $(I-1)$

посредством приведения в контакт с (S)- C_{1-6} -алкилсульфинамидом или (S)-(-)-метилбензиламином, незамещенным или замещенным одной или более группами, включающими галоген или C_{1-3} алкил, в присутствии катализатора на основе переходного металла и инертного растворителя; восстановление подходящим восстановителем, таким как реагент на основе борана, в присутствии инертного растворителя, при температуре от приблизительно -30°C до приблизительно 30°C, такой как от -25°C до 25°C, от -20°C до 20°C, от -15°C до 15°C, от -10°C до 10°C, от -10°C до 5°C, от -5°C до 5°C, от -5°C до 0°C и от 0°C до 5°C; и удаление сульфинильного фрагмента или этилбензольного фрагмента посредством обработки минеральной кислотой; где R_1 представляет собой галоген, и R_1 ° представляет собой галоген.

В по меньшей мере одном воплощении примеры катализатора на основе переходного металла включают, без ограничений, этилат титана, метилат титана, изопропилат титана, трет-бутилат титана и подобные вещества.

В по меньшей мере одном воплощении примеры реагента на основе борана включают, без ограничений, BH_3DMS (комплекс боран-диметилсульфоксид), BH_3 -THF (комплекс боран-тетрагидрофуран), BMS (комплекс боран-диметилсульфид), BH_3 -Et₂NPH (комплекс боран-N,N-диэтиланилин) и подобные вещества.

В по меньшей мере одном воплощении примеры инертного растворителя включают, без ограничений, толуол, ТГФ, МТБЭ, ДХМ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, H_2O , метанол, изопропанол, этиленгликоль, этанол, пропанол, гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В по меньшей мере одном воплощении примеры минеральной кислоты включают, без ограничений, соляную кислоту, ортофосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту, уксусную кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ.

В некоторых воплощениях способ получения соединения, имеющего формулу (Іа):

$$R_1$$
 R_1
 R_1

или его соли включает:

(1) проведение реакции конденсации посредством приведения соединения, имеющего формулу (I-1):

$$R_1$$
 R_1
 R_1

в контакт с агентом для хирального разделения, таким как (S)- C_{1-6} -алкилсульфинамид или (S)-(-)-метилбензиламин, незамещенным или замещенным одной или более группами, включающими галоген или C_{1-3} алкил, с образованием соединения, имеющего формулу (I-1a) или (I-1b):

$$R_1$$
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_2
 R_3
 R_4
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_2
 R_3
 R_4
 R_1
 R_1
 R_1
 R_2
 R_3
 R_4
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_7
 R_7

или его соли, в присутствии катализатора на основе переходного металла и первого растворителя; где R_1 представляет собой галоген; R_1 ' представляет собой галоген; R_4 представляет собой C_{1-6} алкил; а R_5 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил; при этом катализатор на основе переходного металла может представлять собой этилат титана, метилат титана, изопропилат титана, трет-бутилат титана и подобное вещество; при этом первый растворитель может представлять собой толуол, $T\Gamma\Phi$, MTEG, DEG, DEG,

(2) восстановление соединения, имеющего формулу (I-1a) или (I-1b), подходящим восстановителем, таким как реагент на основе борана, с образованием соединения, имеющего формулу (I-1a-1) или (I-1b-1):

$$\begin{array}{c} R_{4} \\ R_{1} \\ R_{1} \\ \end{array}$$

$$R_{1} \\ \end{array}$$

$$R_{1} \\ (I-1b-1),$$

$$R_{1} \\ \end{array}$$

$$(I-1b-1),$$

или его соли, в присутствии второго растворителя, при температуре от приблизительно -30°C до приблизительно 30°C, такой как от -25°C до 25°C, от -20°C до 20°C, от -15°C до 15°C, от -10°C до 10°C, от -10°C до 5°C, от -5°C до 5°C, от -5°C до 0°C и от 0°C до 5°C; при этом восстановитель может представлять собой ВН₃DMS, ВН₃-ТНF, ВМS, ВН₃-Еt₂NPH и подобные вещества; при этом второй растворитель может представлять собой толуол, ТГ Φ , МТБЭ, ДХМ, простой диэтиловый эфир, ацетонитрил, этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилацетат, Н₂O, метанол, изопропанол, этиленгликоль, этанол, пропанол, гексан, гептан и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ; и

(3) удаление сульфинильного фрагмента из соединения, имеющего формулу (I-1a-1), посредством обработки минеральной кислотой; где минеральная кислота может представлять собой соляную кислоту, ортофосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту, уксусную кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, паратолуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и подобные им вещества или смеси перечисленных веществ; или удаление этилбензольного фрагмента из соединения, имеющего формулу (I-1b-1), посредством обработки подходящим реагентом, таким как гидрирующий реагент.

В по меньшей мере одном воплощении способ получения соединения, имеющего формулу (Па-1), дополнительно включает способ, включающий получение соединения, имеющего формулу (Іа), посредством реакции соединения, имеющего формулу (І-1), с (S)-С₁₋₆-алкилсульфинамидом, например, (S)-(-)-2-пропансульфинамидом, в присутствии катализатора на основе переходного металла и инертного растворителя; восстановление подходящим восстановителем в присутствии инертного растворителя; и удаление сульфинильного фрагмента посредством обработки минеральной кислотой.

Не вдаваясь в дальнейшие подробности, полагают, что специалист в данной области техники может полностью реализовать настоящее изобретение на основании приведенного выше описания. Таким образом, приведенные ниже примеры должны рассматриваться только как иллюстративные и никоим образом не ограничивающие

остальной объем изобретения. Цитируемые в настоящей работе публикации во всей их полноте включены в настоящую работу посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Получение (1,2-дифтор-11H-10-тиадибензо[a,d]циклогептен-5-илиден)-амида 2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты

$$F$$
 $+$ H_2N $\stackrel{\circ}{\mathbb{S}}$ $\stackrel{\circ}{\longrightarrow}$ $\stackrel{\circ}{$

К раствору 1,2-дифтор-11H-10-тиадибензо[*a,d*]циклогептен-5-она (21 г, 80 ммоль) и (S)-(-)-2-пропансульфинамида (11,6 г) в толуоле добавляли Ti(OEt)₄ (этилат титана, 65 г). Реакционную смесь перемешивали при нагревании до 55°C в течение 5 часов при отрицательном давлении. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (ЭА, 80 мл), затем добавляли 1н HCl_(водн.) (соляная кислота, 250 мл), перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли еще ЭА (200 мл) и перемешивали в течение 3 минут. Фазы разделяли, и отделенную водную фазу удаляли, получая органическую фазу. Добавляли MgSO₄ (сульфат магния, 15 г), затем перемешивали в течение пяти минут, фильтровали и концентрировали. Затем добавляли ЭА (20 мл) и перемешивали. Затем медленно добавляли гептан (200 мл), что приводило к осаждению твердого вещества. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, промывали гептаном (50 мл) и сушили, получая желтый твердый продукт (25,5 г, выход 87,3%, чистота >99%).

ПРИМЕР 2

Получение (1,2-дифтор-5,11-дигидро-10-тиадибензо[a,d]циклогептен-5-ил)амида 2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты

К раствору (1,2-дифтор-11H-10-тиадибензо[a,d]циклогептен-5-илиден)амида 2метилпропан-2-сульфиновой кислоты (3,65 г, 10 ммоль) добавляли безводный ТГФ (тетрагидрофуран, 70 мл) и перемешивали. Реакционную смесь охлаждали до -10°C. К полученному ТГФ раствору по каплям добавляли ВН₃DMS (2 M) и перемешивали в течение 2 часов при температуре от -5°C до 0°C. Окончание реакции отслеживали способом ВЭЖХ. Медленно добавляли метанол, перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли смесь льда с насыщенным солевым раствором (250 мл, от 0°C до 5°C) и ЭА (30 мл), перемешивали в течение 10 минут, затем отделяли и экстрагировали органическую фазу. К водной фазе добавляли дополнительное количество ЭА (20 мл), перемешивали в течение 5 минут, затем вновь отделяли и экстрагировали органическую фазу. Экстрагированные органические фазы объединяли. Для удаления воды добавляли MgSO₄ (15 г), а затем фильтровали и концентрировали, в результате чего образовывалась соль. При перемешивании добавляли ЭА (50 мл). Раствор фильтровали через пластинчатый фильтр, содержащий целит (15 г), и затем концентрировали. Добавляли ИПС (изопропиловый спирт, 7 мл) и нагревали до полного растворения твердого вещества. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, что приводило к осаждению твердого вещества. Медленно добавляли гексан (50 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, фильтровали и промывали гексаном (30 мл), сушили, получая белый твердый продукт (2,3 г, выход 63%, чистота >99%, величина е.е. (S:R) >96%).

ПРИМЕР 3

Получение 1,2-дифтор-5,11-дигидро-10-тиадибензо[a,d]циклогептен-5-иламина

К раствору (1,2-дифтор-5,11-дигидро-10-тиадибензо[a,d]циклогептен-5-ил)амида 2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (1,08 г, 2,94 ммоль) в ТГФ (5 мл) медленно добавляли 4н НСl в диоксане (3,5 мл). По окончании добавления реагента ледяную баню убирали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Окончание реакции отслеживали способом ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до температуры от 0°С до 5°С, а затем медленно добавляли 4н гидроксид натрия (NaOH) до тех пор, пока величина рН не составила от 11 до 12. Добавляли ЭА (20 мл),

перемешивали в течение 5 минут, а затем органическую фазу отделяли и экстрагировали. К водной фазе добавляли дополнительное количество ЭА (10 мл), перемешивали в течение 5 минут, и вновь отделяли и экстрагировали органическую фазу. Экстрагированные органические фазы объединяли. Добавляли MgSO₄ (3 г), перемешивали для удаления воды, а затем фильтровали, промывали ЭА (10 мл) и концентрировали досуха. Добавляли ЭА (3 мл), затем медленно добавляли гептан (30 мл), перемешивали в течение 1 часа, фильтровали и сушили, получая белый твердый продукт (0,658 г, выход 85%, чистота >99%, величина е.е. (S:R) >97%).

ПРИМЕР 4

Получение Соединения (IIa-1-1)

Соединение (Па-1-1)

В трехгорлую бутыль емкостью 10 л помещали 1-((3-бензилокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)-гидроксиметил)циклопропанкарбальдегид (360 г, 1,2 моль), 1,2-дифтор-5,11-дигидро-10-тиадибензо[а,d]циклогептен-5-иламин (263 г, 1 моль), ТГФ (5 л) и уксусную кислоту (90 мл). Реакционную смесь охлаждали до 5±5°С и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли NaBH(OAc)₃ (триацетоксиборгидрид натрия, 165 г / за 30 минут, три раза) и перемешивали в течение 2 часов при 5±5°С. По завершении реакции добавляли МеОН (метанол, 500 мл), перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли насыщенный солевой раствор (5 л) и ЭА (2 л), перемешивали в течение 10 минут и затем отбирали ЭА слой. К водной фазе добавляли дополнительное количество ЭА (1 л), перемешивали в течение 5 минут, и водную фазу отделяли и удаляли. Собранные фазы объединяли. Добавляли MgSO₄ (150 г), перемешивали в течение 10 минут для удаления воды, а затем фильтровали и концентрировали, получая Соединение (Па-1-1), которое использовали в следующем этапе без очистки.

ПРИМЕР 5

Получение Соединения (Па-2-1)

Неочищенный остаток, полученный в описанном выше этапе, перемешивали в течение 10 минут в уксусной кислоте (3,6 л) и H_2O (1 л) при $5\pm5^{\circ}C$, затем добавляли $NaNO_2$ (нитрит натрия, 69 г / за 30 минут, три раза), перемешивали в течение 2 часов при температуре от $5^{\circ}C$ до $10^{\circ}C$. Добавляли ледяную H_2O , перемешивали в течение 30 минут, фильтровали и затем промывали с H_2O (1,5 л). Для растворения твердого вещества добавляли 9A (3 л), затем добавляли насыщенный солевой раствор (1,5 л), перемешивали в течение 10 минут и затем отделяли и отбрасывали водную фазу. Добавляли $MgSO_4$ (150 г), перемешивали в течение 10 минут для удаления воды, фильтровали и затем концентрировали. Добавляли 10 минут для удаления воды, фильтровали и затем концентрировали. Добавляли 10 минут 10 минут 10 минут. 10 затем реакционную смесь охлаждали до 10 и затем медлено добавляли гексан (3 л). По завершении добавления реагента реакционную смесь перемешивали в течение 10 часто 10 с 10 с 10 часто 10 с 10 часто 10

ПРИМЕР 6

Получение Соединения (III-1)

Раствор Zn (80 г) в ТГФ (1,2 л), H_2O (800 мл) и AcOH (уксусная кислота, 100 мл) перемешивали при нагревании до 60°C. Соединение (Па-2-1) (115 г) растворяли в ТГФ (300 мл), и полученный раствор медленно добавляли по каплям в указанный выше раствор и перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, фильтровали и доводили рН до значения, составляющего приблизительно от 7 до 8, добавлением 2н NaOH, после чего отделяли и собирали органическую фазу. К водной фазе добавляли дополнительное количество ЭА (500 мл), перемешивали в течение 5 минут, а затем вновь отделяли и собирали органическую фазу. Собранные органические фазы объединяли. Добавляли MgSO₄ (40 г), перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, фильтровали, промывали ЭА (100 мл) и затем концентрировали. Добавляли ЭА (200 мл), перемешивали, нагревали до 50°С, после чего происходило осаждение твердого вещества. После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли МТБЭ (метил-третбутиловый простой эфир, 200 мл), перемешивали в течение 30 минут, и после этого медленно добавляли гептан (300 мл). По завершении добавления реагента реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем фильтровали, промывали смесью МТБЭ/гептан (1:1, 100 мл, от 0°С до 5°С) и сушили в вакууме (от 45°С до 50°С), получая Соединение (III-1) (52 г, выход 48%, чистота 94%).

ПРИМЕР 7

Получение Соединения (IV-1)

К раствору Соединения (III-1) (172 г, 320 ммоль) в ДХМ (дихлорметан, 3,6 л) добавляли ДМП (2,2-диметоксипропан, 58 г). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до приблизительно 40°С в течение 1 часа, а затем охлаждали до температуры от 25°С до 30°С. Добавляли ДМП (58 г), нагревали до приблизительно 40°С, перемешивали в течение 1 часа, а затем вновь охлаждали до температуры от 25°С до 30°С. Добавляли ДМП (30 г), нагревали до приблизительно 40°С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, промывали ДХМ (400 мл), а затем выливали в Н₂О (4 л) при перемешивании. Медленно добавляли NaHCO₃ (бикарбонат натрия, 174 г), затем добавляли Na₂S₂O₃·5H₂O (тиосульфат натрия, 296 г) и перемешивали в течение 3 часов. Водную фазу удаляли, добавляли MgSO₄, перемешивали в течение 10 минут для удаления воды, а затем фильтровали и

концентрировали, получая Соединение (III-1-а), которое использовали в следующем этапе без очистки.

В трехгорлую бутыль емкостью 3 л помещали Соединение (III-1-а) (133 г), LiCl (хлорид лития, 66,3 г) и ДМА (диметилацетамид, 520 мл) и перемешивали при 80°С в течение 1 часа, затем охлаждали до температуры от 0°С до 10°С, добавляли ТГФ (700 мл), 0,5н HCl (1,4 л) и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли ДХМ (1,4 л), перемешивали в течение 5 минут, экстрагировали и затем дважды промывали H₂O (1,4 л). Добавляли MgSO₄ (80 г) и активированный уголь (80 г), перемешивали в течение 30 минут, фильтровали и концентрировали для удаления ДХМ и ТГФ, после чего происходило осаждение твердого вещества. Добавляли ТГФ (200 мл) и перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли МТБЭ (1,4 л), перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, фильтровали, промывали МТБЭ (230 мл) и затем сушили в вакууме (от 40°С до 45°С), получая Соединение (IV-1) (115,8 г, выход 80%, чистота 99%).

ДРУГИЕ ВОПЛОЩЕНИЯ

Все признаки, раскрытые в настоящей работе, могут быть скомбинированы с образованием любой комбинации. Каждый из признаков, раскрытых в настоящей работе, может быть заменен альтернативным признаком, служащим для той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если явно не указано иное, каждый из раскрытых признаков является лишь примером из множества эквивалентных или аналогичных признаков.

Из приведенного выше описания специалист в данной области техники может с легкостью понять характеристики настоящего изобретения и, не выходя за пределы объема изобретения, может произвести различные изменения и модификации для адаптации изобретения к различным применениям и условиям. Таким образом, другие воплощения также включены в объем формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное приведенной ниже формулой (I), или его соль

$$R_1$$
 R_1
 R_1

где R_1 представляет собой галоген; R_1 ' представляет собой галоген; а "*" обозначает R-энантиомер или S-энантиомер.

2. Соединение или его соль по п. 1, отличающееся тем, что соединение представлено приведенной ниже формулой (Ia) или формулой (Ib):

$$R_1$$
 R_1 R_1

3. Соединение или его соль по п. 2, которое представляет собой

4. Соединение, представленное приведенной ниже формулой (II), или его соль

$$R_1$$
 R_1
 R_1

где R_1 представляет собой галоген; R_1 ' представляет собой галоген; R_2 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил; R_3 представляет собой

водород, NO или NH₂; m равен 0, 1, 2 или 3; P представляет собой защитную группу; а "*" обозначает R-энантиомер, S-энантиомер или рацемат.

5. Соединение или его соль по п. 4, отличающееся тем, что соединение представлено приведенной ниже формулой (Па) или формулой (Пb):

$$R_1$$
 (IIa) или R_1 (IIb).

6. Соединение или его соль по п. 5, отличающееся тем, что соединение представлено приведенными ниже формулой (Па-1), формулой (Па-2), формулой (Пb-1) или формулой (Пb-2):

$$R_1$$
 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_4 R_4 R_5 R_6 R_8 R_8

7. Соединение или его соль по п. 6, которое представляет собой

8. Способ получения соединения, имеющего приведенную ниже формулу (Іа)

$$R_1$$
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1

или его соли, где R_1 представляет собой галоген, и R_1 ' представляет собой галоген; где способ включает проведение реакции конденсации посредством приведения соединения, имеющего приведенную ниже формулу (I-1)

$$R_1$$
 R_1
 R_1

- в контакт с (S)- C_{1-6} -алкилсульфинамидом или (S)-(-)-метилбензиламином, незамещенным или замещенным одной или более группами, включающими галоген или C_{1-3} алкил, с образованием соединения, имеющего формулу (Ia), или его соли.
 - 9. Способ по п. 8, дополнительно включающий этап восстановления.
 - 10. Способ получения соединения, имеющего приведенную ниже формулу (Па-1)

$$R_1$$
 $(IIa-1)$,

или его соли, где R_1 представляет собой галоген; R_1 ' представляет собой галоген; R_2 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил; m представляет собой целое число, равное 0, 1, 2 или 3; а P представляет собой защитную группу,

где способ включает:

реакцию соединения, имеющего приведенную ниже формулу (I-2), с соединением, имеющим приведенную ниже формулу (Ia)

с образованием соединения, имеющего формулу (Па-1), или его соли.

11. Способ по п. 10, дополнительно включающий проведение реакции конденсации посредством приведения соединения, имеющего приведенную ниже формулу (I-1)

$$R_1$$
 R_1 $(I-1)$,

в контакт с (S)- C_{1-6} -алкилсульфинамидом или (S)-(-)-метилбензиламином, незамещенным или замещенным одной или более группами, включающими галоген или C_{1-3} алкил, с образованием соединения, имеющего формулу (Ia), или его соли.

12. Способ по п. 10, дополнительно включающий введение соединения, имеющего формулу (Па-1), в реакцию нитрозирования с образованием соединения, имеющего приведенную ниже формулу (Па-2)

OP OH ON
$$\mathbb{R}_1$$
 \mathbb{R}_1 \mathbb{R}_1 \mathbb{R}_2 \mathbb{R}_2 \mathbb{R}_2 \mathbb{R}_2 \mathbb{R}_2 \mathbb{R}_3 \mathbb{R}_4 \mathbb

или его соли.

13. Способ по п. 12, дополнительно включающий проведение реакции циклизации соединения, имеющего формулу (IIa-2), с образованием соединения, имеющего приведенную ниже формулу (III)

или его соли.

14. Способ по п. 13, дополнительно включающий проведение окисления и удаления защиты с соединения, имеющего формулу (III), с образованием соединения, имеющего приведенную ниже формулу (IV)

$$R_1$$
 R_1
 R_1

или его соли.

15. Способ по п. 14, дополнительно включающий превращение соединения, имеющего формулу (IV), в пролекарство, представленное приведенной ниже формулой (V), или его фармацевтически приемлемую соль

где G представляет собой пролекарственную группу.