



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101946** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

**C07C 51/367** (2006.01)

**C07B 49/00**

**C07D 233/54** (2006.01)

**C07C 43/205** (2006.01)

**C07D 215/56** (2006.01)

**C07C 63/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 03479</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Дауді Ерік (US/US),</b> <b>Чен Ксі (CA/US),</b> <b>Пфейффер Стівен (US/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>11.09.2007</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК.,</b> 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>27.05.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/844,020, 60/905,365</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1 564 210 A1; 17.08.2005 WO 2005/113509 A1; 01.12.2005 WO 2005/112930 A1; 01.12.2005 WO 2007/102512 A1 13.09.2007
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12.09.2006, 07.03.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>12.05.2009, Бюл.№ 9</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.05.2013, Бюл.№ 10</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2007/078157, 11.09.2007</b>	

## (54) СПОСІБ ТА ІНТЕРМЕДІАТИ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ІНГІБІТОРІВ ІНТЕГРАЗИ

### (57) Реферат:

Винахід стосується способів синтезу та синтетичних проміжних сполук, які можуть використовувати для одержання 4-оксохінолонових сполук з корисними властивостями інгібіторів інтегрази.

UA 101946 C2



Пріоритет винаходу

У відповідності із Правилом 35 U.S.C. 119(e) дана заявка заявляє пріоритет по даті подачі попередньої американської патентної заявки № 60/844,020, поданої 12 вересня 2006 року, та попередньої американської патентної заявки № 60/905,365, поданої 7 березня 2007 року.

Передумови створення винаходу

Публікація міжнародна патентної заявки номер WO 2004/046115 відноситься до деяких 4-оксохінолонових сполук, корисних як інгібітори ВІЛ-інтегрази.

Повідомляється, що сполуки можуть бути корисні як агенти проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

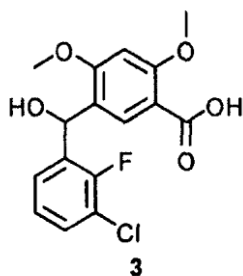
Публікація міжнародної патентної заявки номер WO 2005/113508 відноситься до деяких особливих кристалічних форм однієї із цих 4-оксохінолонових сполук, а саме - до 6-(3-хлор-2-фторобензил)-1-[(S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолон-3-карбонової кислоти. Повідомляється, що особливі кристалічні форми характеризуються поліпшеною фізичною та хімічною стабільністю в порівнянні з іншими фізичними формами сполуки.

У цей час існує потреба в поліпшених способах одержання 4-оксохінолонових сполук, про які повідомляється в публікації міжнародної патентної заявки WO 2004/046115 та у публікації міжнародної патентної заявки WO 2005/113508. Зокрема, є потреба в нових спрощених або в більш дешевих синтетичних способах, що забезпечують підвищений вихід або позбавляють від необхідності використовувати токсичні або дорогі реагенти.

Короткий опис суті винаходу

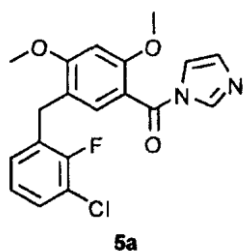
Даний винахід відноситься до нових способів синтезу та синтетичних інтермедіатів, корисних для одержання 4-оксохінолонових сполук, про які повідомляється в публікації міжнародної патентної заявки WO 2004/046115 та у публікації міжнародної патентної заявки WO 2005/113508.

Таким чином, у відповідності з одним своїм аспектом винахід відноситься до сполуки формули 3:



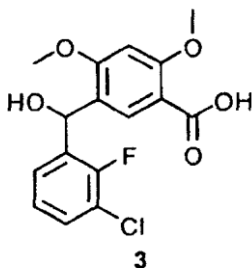
або її солі.

У відповідності з іншим аспектом, винахід відноситься до сполуки формули 5a:



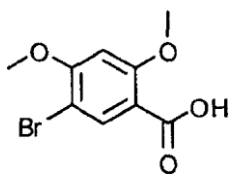
або її солі.

У відповідності з іншим аспектом, винахід відноситься до способу одержання сполуки формули 3:



35

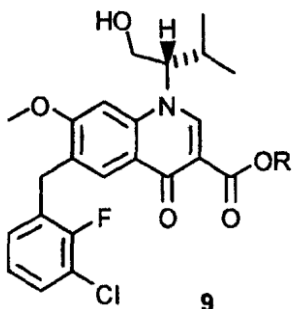
або її солі, що включає перетворення відповідної сполуки формули 2:



**2**

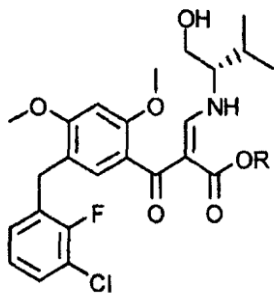
або її солі в сполуку формули 3 або її сіль.

У відповідності з іншим аспектом, винахід відноситься до способу одержання сполуки формули 9:



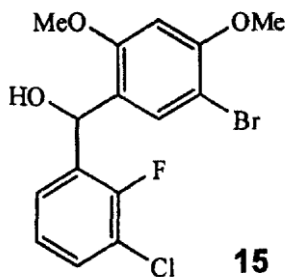
**9**

де R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, що включає циклізацію відповідної сполуки формули 8:



**8**

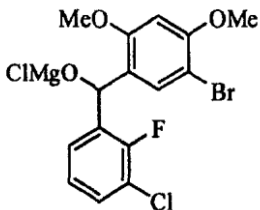
У відповідності з іншим аспектом, винахід відноситься до сполуки формули 15:



**15**

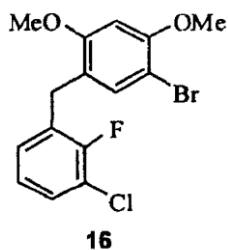
або її солі.

У відповідності з іншим аспектом, винахід відноситься до сполуки формули 15a:



**15a**

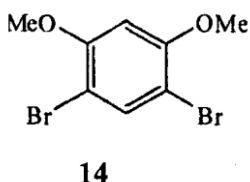
У відповідності з іншим аспектом, винахід відноситься до сполуки формули 16:



У відповідності з іншим аспектом, винахід відноситься до способу одержання сполуки формули 15:



5 або її солі, що включає перетворення відповідної сполуки формули 14:



в сполуку формули 15 або в її сіль.

Винахід відноситься також до інших описаних тут способів синтезу та синтетичних інтермедіатів, корисних для готування 4-оксохінонових сполук.

10 Докладний опис винаходу

Якщо не зазначене інше, перераховані нижче терміни означають наступне: галоген - це фтор, хлор, бром або йод. Термін алкіл містить у собі нормальний та розгалужений вуглецевий ланцюг. Однак, назви індивідуальних радикалів, таких як пропіл, припускають тільки прямий ланцюг, ізомери з розгалуженим ланцюгом, такі як ізопропіл, називають окремо.

15 Фахівець розуміє, що сполука з хіральним центром можуть існувати в оптично активній та рацемічній формах, та в таких формах їх можна виділити. Деякі сполуки можуть демонструвати поліморфізм. Слід розуміти, що даний винахід містить у собі опис способів одержання будь-яких рацемічних, оптично активних, поліморфних, таутомерних або стереоізомерних форм описаної тут сполуки та їх сумішей, причому в рівні техніки добре відомо, як можна одержувати оптично активні форми (наприклад, розділення рацемічної форми методами рекристалізації, синтез із оптично активних вихідних матеріалів, хіральний синтез або хроматографічне розділення з використанням хіральної нерухомої фази).

20 Конкретні та кращі значення, перераховані нижче для радикалів, замісників та інтервалів, призначені тільки для ілюстрації; вони не виключають інших заданих значень або інших значень у заданих інтервалах для радикалів та замісників.

Конкретно:

$C_1$ - $C_6$ алкіл може являти собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, пентил, 3-пентил або гексил.

Специфічне значення для  $R_a$  являє собою метил.

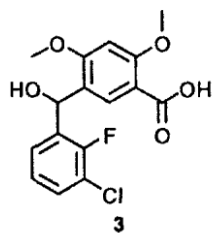
30 Специфічне значення для  $R_b$  являє собою метил.

Специфічне значення для  $R_c$  являє собою 1-імідазоліл.

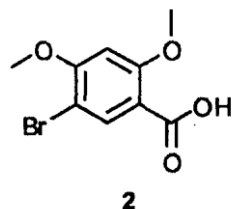
Специфічне значення для  $R$  являє собою етил.

Відповідно до одного аспекту, винахід відноситься до способу одержання сполуки формули

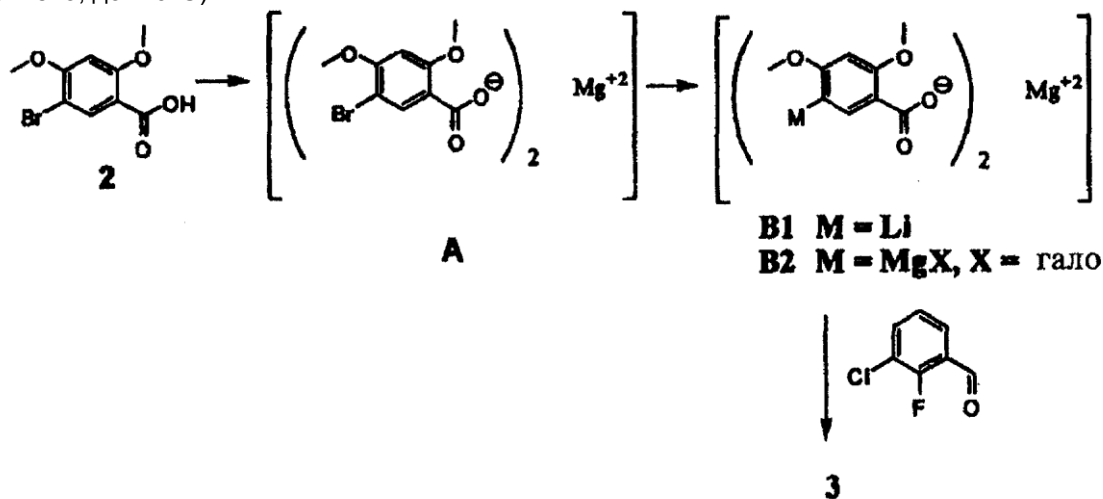
3:



або її солі, що включає перетворення відповідної сполуки формули 2:



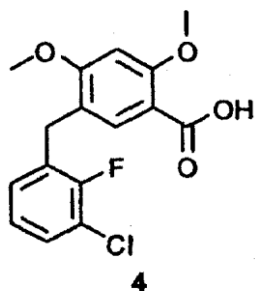
- 5 або її солі в сполуку формули 3 або її сіль. Як показано нижче, реакцію можна легко здійснити шляхом змішування сполуки 2 з полярним апротонним розчинником (наприклад, тетрагідрофураном) та охолодження суміші до температури нижче кімнатної (наприклад, приблизно, до -20°C).



- 10 Спочатку суміш обробляють органометалічним реагентом (наприклад, діалкілмагнієм, діалкілцинком, алкілмагній галідом, триалкілалюмінієм або гідридом металу) з утворенням солі карбоксилату. Наприклад, суміш можна обробити, приблизно, 0,5 еквівалентами дибутилмагнію або бутилетилмагнію, або, приблизно, одним еквівалентом адукту бутилетилмагнію-бутанолу з одержанням сполуки А. Отриману суміш можна змішати із другим органометалічним реагентом (наприклад, алкіллітій або алкілмагній галідом) з одержанням органометалічної сполуки (сполука В1 або В2). Як правило, це робиться при зниженій температурі, щоб вплинути на обмін метал-галоген. Наприклад, отриману суміш можна змішати, приблизно, з 1,2-2,2 еквівалентами алкіл літію (наприклад, приблизно, з 1,8 еквівалентами н-бутиллітію або трет-бутиллітію) при температурі -50±50°C з одержанням літійорганічної сполуки (сполука В1). Відповідно до одного аспекту винаходу реакцію обміну метал-галоген можна проводити при температурі -20±20°C.
- 20 Хід такої реакції можна відслідковувати будь-яким зручним способом (наприклад, ВЕРХ). По завершенні реакції в систему можна додати 3-хлор-2-фторбензальдегід (приблизно 1,3 еквіваленти). За ходом реакції приєднання можна стежити будь-яким підходящим способом (наприклад, методом ВЕРХ). Сполуку 3 виділяють також будь-яким підходящим способом (наприклад, хроматографією або кристалізацією). Такий підхід дозволяє уникнути забруднень та знизити вартість, пов'язану з використанням інших реагентів (наприклад, перехідних металів, таких як реагенти паладію).
- 25

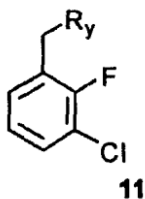
Відповідно до одного аспекту винаходу, сполуку формули 2 або її сіль одержують бромованням 2,4-диметоксibenзойної кислоти. Реакцію проводять у стандартних умовах бромовання.

Відповідно до одного аспекту винаходу сполуку формули 3 або її сіль потім перетворюють у сполуку формули 4:



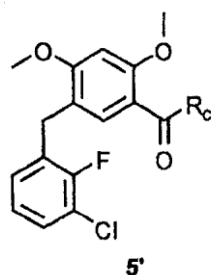
або її сіль. Приблизно 1-5 гідридних еквівалентів силанового відновлюючого агенту (наприклад, фенілдиметилсилану, поліметилгідросилоксану або хлордиметилсилану, або триалкілсилану, такого як триетилсилан) змішують із підходящою кислотою (наприклад, трифтороцтовою кислотою, трифторометан-сульфоною кислотою або оцтовою кислотою). Зручно проводити реакцію, приблизно, з 1,2-2,0 гідридними еквівалентами триетилсилану та 5-10 еквівалентами трифтороцтової кислоти. До цієї суміші додають сполуку 3 або її сіль. Це можна зручно зробити при зниженій температурі, наприклад,  $0 \pm 10^\circ\text{C}$ . За ходом реакції можна стежити будь-яким підходящим способом (наприклад, ВЕРХ). По завершенні реакції сполуку 4 або її сіль виділяють також будь-яким підходящим способом (наприклад, хроматографією або кристалізацією). Сполуку 4 або її сіль можна також одержувати, додаючи трифтороцтову кислоту до сполуки 3 у підходящому розчиннику, а потім введенням силанового відновлюючого агенту, одержуючи сполуку 4.

Альтернативно, сполуку 4 або її сіль можна приготувати, одержавши відповідну металоорганічну сполуку із сполукою 2 та провівши реакцію між нею та сполукою 11:



де  $R_y$  являє собою підходящу відхідну групу (наприклад, трифлат, мезилат, тозилат, брозилат тощо).

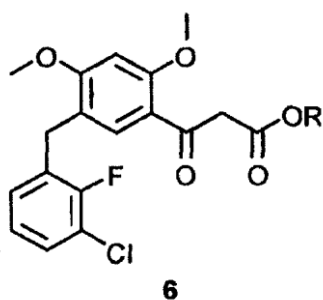
Відповідно до одного аспекту винаходу сполуку формули 4 або її сіль потім перетворюють у сполуку формули 5':



або її сіль, де  $R_c$  являє собою підходящу відхідну групу.

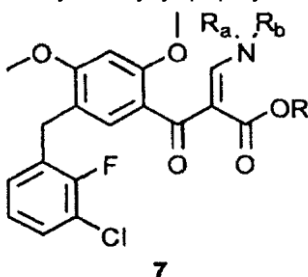
Функціональну групу карбонової кислоти сполуки 4 можна активувати, наприклад, перетворивши в ацилхлорид або ацил імідазолід (сполука 5'), обробивши підходящим реагентом, наприклад, тіонілхлоридом, оксалілхлоридом, ціанурхлоридом або 1,1'-карбонілдіімідазолом у підходящому розчиннику (наприклад, толуолі або тетрагідрофурані). У молекулу можна ввести будь-яку підходящу відхідну групу,  $R_c$ , головне, щоб сполуку формули 5' можна було потім перетворити у сполуку формули 6. Наприклад, реакцію можна легко провести з використанням одного еквівалента 1,1'-карбонілдіімідазолу в тетрагідрофурані.

Відповідно до іншого аспекту винаходу сполуку формули 5' або її сіль потім перетворюють у сполуку формули 6:



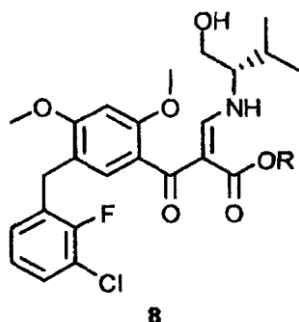
або її сіль, де R являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл. Наприклад, сполуку формули 5' можна змішати з 1-5 еквівалентами солі моноалкілмалонату та 1-5 еквівалентами солі магнію в підходящому розчиннику. Зручно буває змішати сполуку формули 5', приблизно, з 1,7 еквівалентами моноетилмалонату калію та, приблизно, з 1,5 еквівалентами хлориду магнію. У реакцію потім додають підходящу основу, наприклад, триетиламін або імідазол. Реакцію потім проводять при підвищеній температурі (наприклад, близько  $100 \pm 50$  градусів), а за її ходом стежать будь-яким підходящим способом (наприклад, ВЕРХ). По завершенні реакції сполуку 6 можна виділити також будь-яким підходящим способом (наприклад, хроматографією або кристалізацією).

Відповідно до іншого аспекту винаходу сполуку формули 6 або її сіль можна перетворити у відповідну сполуку формули 7:



де  $R_a$  та  $R_b$  незалежно являють собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл та R являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл. Сполуку 6 можна перетворити в активований алкіліденовий аналог, такий як сполука 7, обробивши донором форміатної групи, таким як диметилформамід діалкілацеталь (наприклад, диметилформамід диметилацеталь) або триалкілортоформіат. Реакцію проводять при підвищеній температурі (наприклад, приблизно  $100 \pm 50$  градусів). Реакцію можна прискорити введенням кислого каталізатора, такого як, наприклад, алканова кислота, бензойна кислота, сульфенова кислота або мінеральна кислота. Зручно використати, приблизно, 500 ppm - 1% оцтової кислоти. За ходом реакції можна стежити будь-яким підходящим методом (наприклад, ВЕРХ). Сполуку 7 можна виділяти або безпосередньо використовувати для одержання сполуки формули 8, як описано нижче.

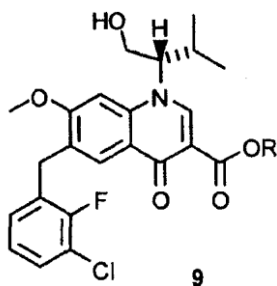
Відповідно до іншого аспекту винаходу сполуку формули 7 можна перетворити у відповідну сполуку формули 8:



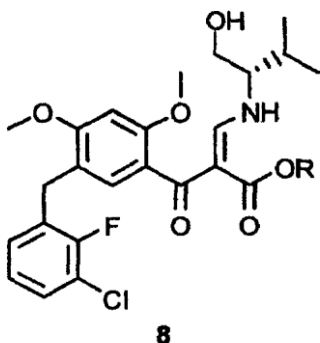
де R являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл. Сполуку 7 можна змішати з (S)-2-аміно-3-метил-1-бутанолом (S-валінолом, близько 1,1 еквівалентів) з одержанням сполуки 8. За ходом реакції можна стежити будь-яким підходящим методом (наприклад, ВЕРХ). Сполуку формули 8 можна виділяти або безпосередньо використовувати для одержання сполуки формули 9, як описано нижче.

Відповідно до іншого аспекту, винахід відноситься до способу одержання сполуки формули 9:



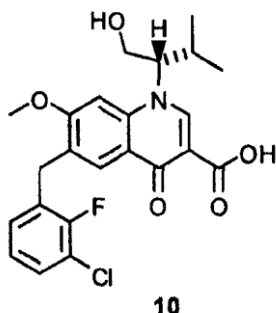


де R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, що включає циклізацію відповідної сполуки формули 8:



Сполуку 8 можна циклізувати із одержанням Сполуки 9 обробкою силіруючим агентом (наприклад, N,O-біс(триметилсиліл)ацетамідом, N,O-біс(триметилсиліл)-трифтор-ацетамідом або гексаметилдисилазаном). Реакцію можна проводити в полярному апротонному розчиннику (наприклад, у диметилформаміді, диметилацетаміді, N-метилпіролідіноні або ацетонітрилі). Можна додати сіль (наприклад, хлорид калію, хлорид літію, хлорид натрію або хлорид магнію) для прискорення реакції. Як правило, додають приблизно 0,5 еквівалента солі, такої як хлорид калію. Реакцію можна проводити при підвищеній температурі (наприклад, приблизно 100±20 градусів), таким чином можна домогтися прийнятного часу завершення способу. За ходом реакції можна стежити будь-яким підходящим методом (наприклад, ВЕРХ). Введення кислоти в ході роботи дає можливість гідролізувати будь-який силіловий ефір, що утворюється при реакції силіруючого реагенту зі спиртовою групою сполуки 8. Приклади типових кислот включають мінеральні кислоти, сульфонові кислоти та алканові кислоти. Конкретним прикладом кислоти, використати яку припустимо, є водний розчин хлороводневої кислоти. По завершенні гідролізу сполуку 9 можна виділити будь-яким підходящим способом (наприклад, хроматографією або кристалізацією). У ході описаного вище перетворення силіруючий агент тимчасово захищає спиртову групу, а потім видаляється. Це позбавляє необхідності вводити окремі етапи введення та зняття захисту, що підвищує ефективність перетворення.

Відповідно до іншого аспекту винаходу сполуку формули 9 перетворюють у сполуку формули 10:



Сполуку 9 конвертують у Сполуку 10 обробкою підходящою основою (наприклад, гідроксидом калію, натрію або літію). Наприклад, зручно використовувати близько 1,3 еквіваленти гідроксиду калію. Реакцію можна проводити в будь-якому підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, метанол, етанол, ізопропанол або їх суміш. Як розчинник можна використовувати також воду. Зручно застосовувати суміш ізопропанолу та води. За ходом реакції можна стежити будь-яким підходящим способом (наприклад, ВЕРХ).

Сіль карбоксилату, що утворюється спочатку, можна нейтралізувати дією кислоти (наприклад, соляної або оцтової). Наприклад, зручно використовувати, приблизно, 1,5 еквівалента оцтової кислоти. Після нейтралізації сполуки 10 виділяють будь-яким підходящим способом (наприклад, хроматографією або кристалізацією).

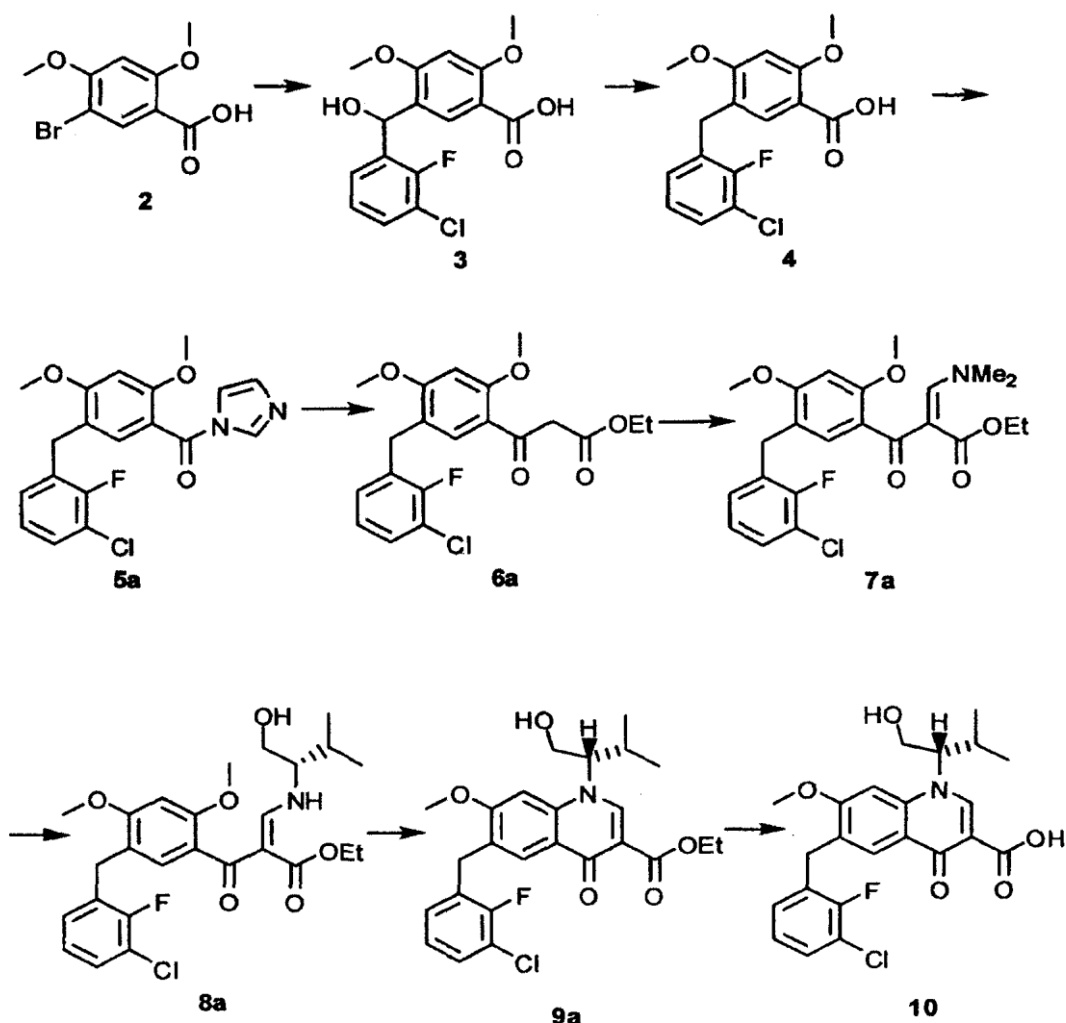
Відповідно до іншого аспекту винаходу сполуку формули 10 можна кристалізувати, додаючи кристал "зародку" до розчину, що містить сполуку формули 10. Публікація міжнародної патентної заявки WO 2005/113508 розкриває деякі особливі кристалічні форми 6-(3-хлор-2-фторобензил)-1-[(S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолон-3-карбонової кислоти. Публікація міжнародної патентної заявки WO 2005/113508 цілком та повністю інкорпорована тут за допомогою посилання (особливо, див. сторінки 12-62 цієї заявки). Особливі кристалічні форми ідентифікуються там як кристалічна форма II та кристалічна форма III. Картина рентгенівського розсіювання на порошку для кристалічної форми II характеризується піками дифракції при кутах дифракції  $2\theta(^{\circ})$ , рівних 6,56, 13,20, 19,86, 20,84, 21,22, та 25,22, що було виміряно на рентгенівському порошковому дифрактометрі. Структура рентгенівського розсіювання на порошку для Кристалічної форми III характеризується піками дифракції при кутах дифракції  $2\theta(^{\circ})$ , рівних 8,54, 14,02, 15,68, 17,06, 17,24, 24,16, та 25,74, що було виміряно на рентгенівському порошковому дифрактометрі. У публікації міжнародної патентної заявки WO 2005/113508 також описані способи одержання кристалічної форми 6-(3-хлор-2-фторобензил)-1-[(S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолон-3-карбонової кислоти з отриманою екстраполяцією температурою плавлення близько 162,1 градусів, а також способи одержання кристалічного "зародку" із чистотою кристала не менш 70%. Відповідно, кристали зародку 6-(3-хлор-2-фторобензил)-1-[(S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолон-3-карбонової кислоти можна одержати, як описано в публікації міжнародної патентної заявки WO 2005/113508. Представлений наведеній далі Схемі 1 спосіб дозволяє сприятливо одержати неочищену ("сиру") суміш Сполуки 10, яку можна безпосередньо закристалізувати, одержавши Кристалічну форму III без додаткового очищення (наприклад, без попереднього одержання іншого поліморфа, такого як Кристалічна форма II, або без деяких інших форм попереднього очищення), див. приклад 6 нижче.

У випадках, якщо ідентифіковані тут сполуки є досить основними або кислими для утворення стабільних основних або кислих солей, винахід відноситься також до солей таких сполук. Такі солі можуть використовуватися як інтермедіати, наприклад, для очищення цих сполук. Приклади корисних солей включають солі приєднання органічної кислоти, утворені з кислотами, наприклад, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат,  $\alpha$ -кетоглутарат та  $\alpha$ -гліцерофосфат. Можна одержувати також підходящі неорганічні солі, включаючи гідрохлориди, сульфати, нітрати, бікарбонати та карбонати.

Солі можна одержувати звичайними способами, добре відомими в рівні техніки, наприклад, проводячи реакцію між досить основною сполукою, такою як амін, з підходящою кислотою, що забезпечує аніон. Можуть також використовуватися солі лужних металів (наприклад, калію, натрію або літію), лужноземельних металів (наприклад, кальцію або магнію) та карбонових кислот.

Нижче винахід ілюструється наступними прикладами, що не обмежують його обсяг. Інгібітор інтегрази формули 10 можна одержати, як показано на наступній Схемі 1:

Схема 1



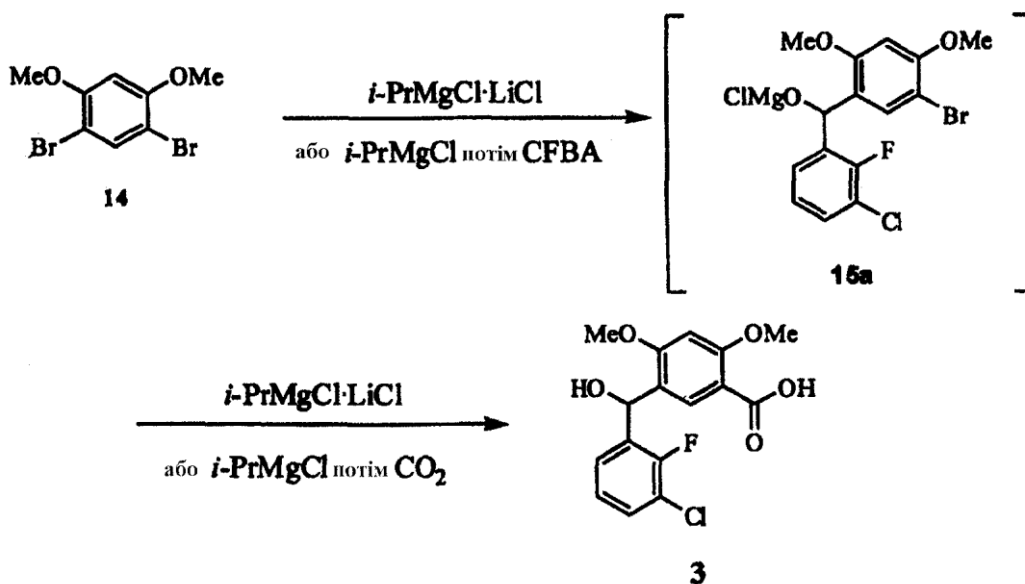
## Приклад 1: Одержання Сполуки 3

Сполуку 2 (10 г) додали до 192 мл ТГФ та остидили суміш до  $-20^{\circ}\text{C}$ . Потім суміш послідовно обробили 21 мл 1 М розчину дибутилмагнію в гептані та 19,2 мл 2,5 М розчину н-бутиллітію у гексані, підтримуючи температуру  $-20^{\circ}\text{C}$ . Додали 3-хлор-2-фторбензальдегід (7,3 г) та дали суміші нагрітисся до  $0^{\circ}\text{C}$ . Через 2 години при цій температурі реакція була зупинена додаванням 55 мл 2 М хлороводневої кислоти. Органічну фазу відокремили та екстрагували 92 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промили 92 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічну фазу сконцентрували та осадили продукт додаванням 200 мл гептану. Суспензію відфільтрували та отриманий продукт висушили на повітрі, одержавши Сполуку 3:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,15 (br s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,26 (t, T = 6,8 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,09 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Альтернативно, сполука 3 може бути отримана в такий спосіб.

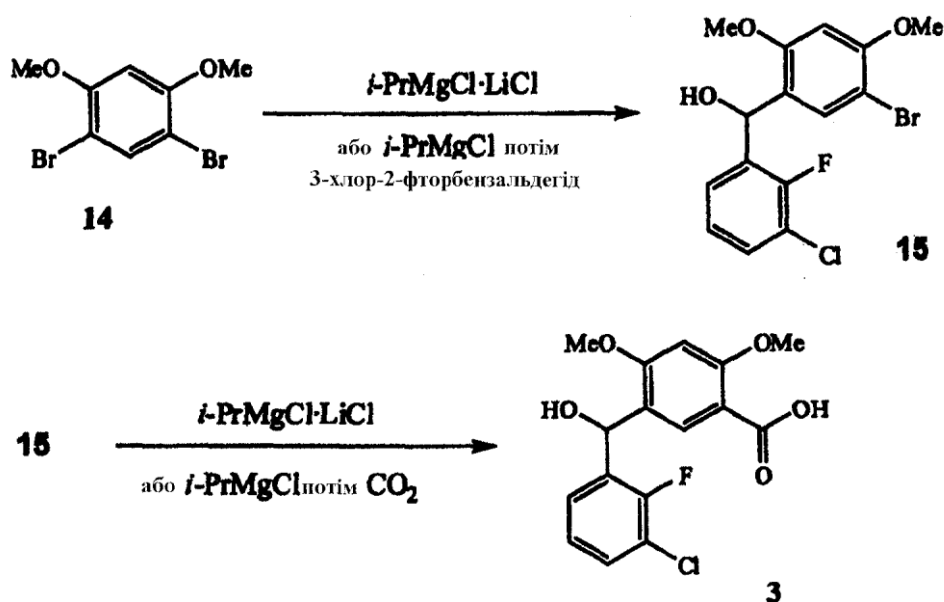
Сполуку 2 (20 г) додали до 300 мл ТГФ та остидили до  $-20^{\circ}\text{C}$ . Суміш послідовно обробили 75,93 г мл розчину ВЕМ-В (адукт бутилетилмагнію та бутанолу) у гептані та 35,08 г 28 мас. % розчину трет-бутиллітію в гептані, підтримуючи температуру  $-20^{\circ}\text{C}$ . Потім додали 3-хлор-2-фторбензальдегід (15,80 г) та дали суміші нагрітисся до  $0^{\circ}\text{C}$ . Через 2 години при цій температурі реакція була зупинена додаванням 2М хлороводневої кислоти. Органічну фазу відокремили та екстрагували етилацетатом, після чого висушили над сульфатом натрію та осадили продукт додаванням МТБЕ. Суспензію відфільтрували та висушили продукт на повітрі, одержавши сполуку 3 (18,00 г, вихід 69,1 %):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,15 (br s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,09 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Сполука 3 може бути також отримана за способом, наведеним на наступній схемі.



Сполуку 14 (10 г) додали до 28 мл ТГФ та 9 мл бісдиметиламіноетилового простого ефіру, попередньо охолодженого до 0°C. Додали ізопропілмагній хлорид (22,9 мл 2,07 М розчин в ТГФ) та дали суміші нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Перед додаванням 3-хлор-2-фторбензальдегіду, щоб поліпшити ступінь конверсії, у реакційну суміш додали додаткову порцію ізопропілмагній хлориду (5 мл). Потім додали 3-хлор-2-фторбензальдегід (4,4 мл). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин у суміш додали 38,6 г 14 мас. % розчину, що містить комплекс ізопропілмагній хлориду та хлориду літію в ТГФ. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища через реакційну суміш барботували газоподібний CO<sub>2</sub>. Реакція була зупинена додаванням 2 М хлороводневої кислоти до pH<3. Органічну фазу відокремили та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сконцентрували, та осадили продуктом додаванням МТБЕ. Суспензію відфільтрували та висушили продукт на повітрі, одержавши Сполуку 3: <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,15 (brs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,09 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Сполука 3 може бути також отримана за способом, наведеним на наступній схемі.



Приклад 2: Одержання Сполуки 4.

До трифтороцтової кислоти (33,13 г), попередньо охолодженої в бані з льодом, додали триетилсилан (6,83 г). Потім до суміші додали Сполуку 3 (10 г), підтримуючи температуру нижче 15°C. Після перемішування протягом 2 годин додали МТБЕ, щоб осадити продукт. Суспензію

відфільтрували та продукт промили додатковою кількістю МТБЕ. Після висушування одержали 9,12 г Сполуки 4:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,11 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 8H).

Як альтернатива, Сполука 4 може бути отримана у такий спосіб.

- 5 До трифтороцтової кислоти (49,02 г), попередньо охолодженої в бані з льодом, додали триетилсилан (7,50 г). До суміші додали сполуку 3 (14,65 г), підтримуючи температуру нижче  $15^\circ\text{C}$ . Після перемішування протягом 1 години додали розчин 17,63 г ацетату натрію в 147 мл метанолу. Суміш кип'ятили протягом 3 годин, потім остудили до  $0^\circ\text{C}$ . Суспензію відфільтрували та промили продукт додатковою кількістю метанолу. Після висушування одержали 12,3 г
- 10 Сполуки 4 (вихід 89,7%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,11 (brs, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 8H).

Приклад 3: Одержання Сполуки 5а.

- Імідазол (0,42 г) та 1,1'-карбонілдіімідазол (5,49 г) суспендували в 30 мл ТГФ при температурі навколишнього середовища. Потім за один прийом додали Сполуку 4 (10 г) та перемішували суміш при температурі навколишнього середовища до закінчення реакції (контроль по ВЕРХ). Отриману суспензію відфільтрували та промили осад МТБЕ. Потім осад висушили, одержавши Сполуку 5а:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

- 20 Приклад 4: Одержання Сполуки 6а.

- Імідазол (0,42 г) та 1,1'-карбонілдіімідазол (5,49 г) суспендували в 30 мл ТГФ при температурі навколишнього середовища. Потім за один прийом додали Сполуку 5а (10 г) та суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин, щоб утворилася суспензія Сполуки 5а. В окремій колбі суспендували 8,91 г моноетил-малонату калію в 40 мл ТГФ. Додали хлорид магнію (4,40 г), після чого витримували отриману суспензію при  $55^\circ\text{C}$  протягом 90 хвилин. Суспензію Сполуки 5а додали до суміші хлориду магнію/моноетил-малонату калію та перемішували при  $55^\circ\text{C}$  протягом ночі. Потім суміш остудили до кімнатної температури та зупинили реакцію додаванням по краплях 80 мл 28 мас, % водного розчину  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Органічну фазу відокремили та послідовно промили водними розчинами  $\text{NaHSO}_4$ ,  $\text{KHCO}_3$  та  $\text{NaCl}$ . Потім її сконцентрували, одержавши масло, що заново упарили з етанолом. Отриману тверду речовину розчинили в 30 мл етанолу та 6 мл води. Сполуку 6а кристалізували при охолодженні. Отримані кристали відокремили фільтрацією та промили продукт водним розчином етанолу. Після висушування одержали Сполуку 6а:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,89 (s, 8H), 3,81 (s, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Альтернативно, сполука 6а може бути отримана в такий спосіб.

- Карбонілдіімідазол (10,99 г) суспендували в 60 мл ТГФ при температурі навколишнього середовища. Потім за один прийом додали сполуку 4 (20 г) та перемішували суміш при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин, щоб утворилася суспензія сполуки 5а. В окремій колбі суспендували 15,72 г моноетил-малонату калію в 100 мл ТГФ. Додали хлорид магнію (6,45 г) та нагрівали отриману суспензію при  $55^\circ\text{C}$  протягом 5 годин. Суспензію сполуки 5а додали до суміші хлориду магнію/моноетил-малонату калію та перемішували при  $55^\circ\text{C}$  протягом ночі. Потім суміш остудили до кімнатної температури та зупинили реакцію додаванням 120 мл 28 мас. % водного розчину  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Органічну фазу відокремили та послідовно промили водними розчинами  $\text{KHCO}_3$  та  $\text{NaCl}$ . Потім її сконцентрували, одержавши масло, та перевипарили з етанолом. Отриману тверду речовину розчинили в 100 мл етанолу та 12 мл води. Сполуку 6а кристалізували при охолодженні. Отримані кристали відокремили фільтрацією та промили продукт водним розчином етанолу. Після висушування одержали 21,74 г сполуки 6а (вихід 89%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,89 (s, 8H), 3,81 (s, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Приклад 5: Одержання Сполуки 9а.

- Сполуку 6а (20 г) перемішували з 6,6 г диметилформамід диметил-ацеталу, 66 г толуолу та 0,08 г льодяної оцтової кислоти. Суміш нагрівали при  $90^\circ\text{C}$  протягом 4 годин. Потім суміш остудили до кімнатної температури та додали 5,8 г (S)-2-аміно-3-метил-1-бутанолу. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години, а потім сконцентрували, одержавши густе масло. Після цього додали диметилформамід (36 г), хлорид калію (1,8 г) та біс(триметилсиліл)ацетамід (29,6 г) та нагрівали суміш при  $90^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Суміш остудили до кімнатної температури та розбавили 200 г дихлорметану. Додали розведену хлороводневу кислоту (44 г, приблизно 1N) та перемішували суміш при температурі

навколишнього середовища 20 хвилин. Органічну фазу відокремили, послідовно промили водою, водним розчином гідрокарбонату натрію та знову водою. Розчинник замінили на ацетонітрил та довели об'єм суміші до 160 мл. Суміш нагрівали, поки вона не стала прозорою, злегка остудили, ввели зародки та остудили, щоб виділити кристалічну сполуку 9а. Продукт відокремили фільтрацією та додатково промили холодним ацетонітрилом. Після вакуумного сушіння одержали Сполуку 9а:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,61 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 5,10 (brs, 1H), 4,62 (brs, 1H), 4,18 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 2,28 (brs, 1H), 1,24 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,72 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

Як альтернатива, Сполука 9а може бути отримана в такий спосіб.

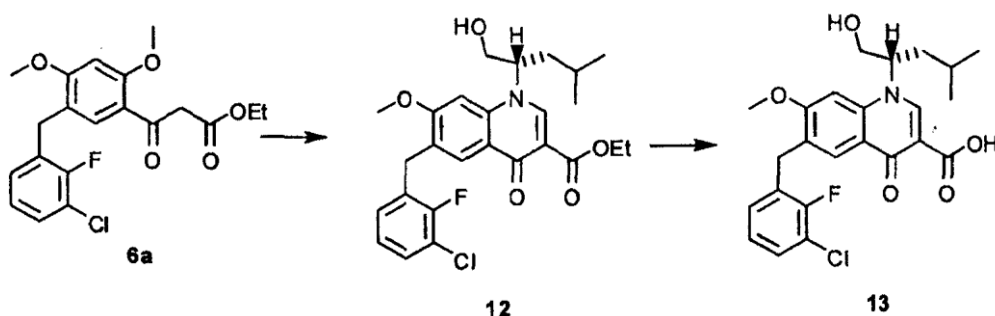
Сполуку 6а (50 г) перемішували з 17,5 г диметилформамід диметил-ацеталю, 90 г DMF та 0,2 г льодяної оцтової кислоти. Суміш нагрівали до 65°C протягом 3 годин. Потім суміш остудили до кімнатної температури та додали 14,5 г (S)-2-аміно-3-метил-1-бутанолу та 25 г толуолу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого сконцентрували дистиляцією. Після цього додали хлорид калію (4,5 г) та біс(триметилсиліл)ацетамід (80,2 г) та суміш нагрівали до 90°C протягом 2 годин. Суміш остудили до кімнатної температури та розбавили 250 г дихлорметану. Додали розведену хлороводневу кислоту (110 г, ~1N) та перемішували суміш при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Органічну фазу відокремили, послідовно промили водою, водним розчином гідрокарбонату натрію та знову водою. Розчинник замінили на ацетонітрил шляхом дистиляції. Суміш нагрівали, поки вона не стала прозорою, злегка остудили, ввели зародки та остудили, щоб повністю виділити кристалічну Сполуку 9а. Продукт відокремили фільтрацією та додатково промили холодним ацетонітрилом. Після вакуумного сушіння одержали 48,7 г (вихід 81%) Сполуки 9а:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,61 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 5,10 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,18 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 2,28 (br s, 1H), 1,24 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,72 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

Приклад 6: Одержання Сполуки 10.

Сполуку 9а (6,02 г) суспендували в 36 мл ізопропанолу та 24 мл води. Додали водний розчин хлориду калію (2,04 г 45 мас. % розчин) та нагріли суміш до 40°C. Через 3 години додали 1,13 г льодяної оцтової кислоти та внесли в суміш зародки Сполуки 10 (10 мг). Суміш охолоджували на крижаній бані протягом 2 годин, та отриману тверду речовину відокремили фільтрацією. Осад промили водним ізопропанолом та висушили, одержавши Сполуку 10:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  15,42 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,23 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,18 (br s, 1H), 4,86 (brs, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,97-3,96 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 2,36 (brs, 1H), 1,14 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,71 (d, J = 6,3 Гц, 3H).

Приклад 7: Одержання Сполуки 13.

Синтез сполуки 9а із сполуки 7а, описаний у наведеному вище Прикладі 5, приводить до утворення ще одного продукту, що, найімовірніше, виходить через наявність домішки (S)-2-аміно-4-метил-1-пентанолу в (S)-2-аміно-3-метил-1-бутанолі. Щоб підтвердити ідентичність другого продукту, проведений незалежний синтез сполуки 13, як показано нижче.



Сполука 13 отримана із сполуки 12 за способом, аналогічним наведеному вище для сполуки 10 у прикладі 6. Після описаної процедури, продукт екстрагували анізолом. Описаний продукт виділили у вигляді піни після видалення розчиннику:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,19 (brs, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,77 (br s, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,43 (hept, J = 6,4 Гц, 1H), 0,89 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,85 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Проміжну сполуку 12 одержували в такий спосіб.

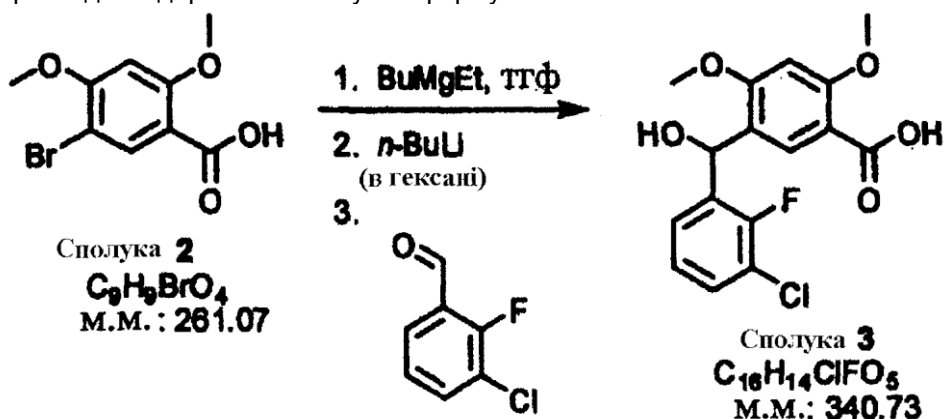
а. Сполуку 12 одержували із сполуки 6а за способом, аналогічним наведеному вище для одержання сполуки 9а, за винятком того, що замість (S)-2-аміно-3-метил-1-бутанолу був використаний (S)-(+)-2-аміно-4-метил-1-пентанол. Цільовий продукт виділили у вигляді піни після того, як досуха сконцентрували кінцевий розчин ацетонітрилу:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400

МГц)  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 4,97 (br s, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (br s, 2H), 1,83-1,82 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,43 (hept,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 1,24 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 0,88 (d,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 0,84 (d,  $J = 6,4$  Гц, 3H).

Сполука 13 може використовуватися як інгібітор ВІЛ інтегрази, як описано в міжнародній патентній заявці WO 2004/046115. Відповідно, винахід також відноситься до сполуки 13 або її солі, а також і до способів одержання сполуки 13 або її солі. Винахід відноситься також до композицій, що містять сполуку 10 або її сіль та сполуку 13 або її сіль, а також до композицій, що містять сполуку 9а або її сіль та сполуку 12 або її сіль. Такі композиції корисні для готування інгібіторів інтегрази, описаних у публікації міжнародної патентної заявки WO 2004/046115.

Як альтернатива, сполука 10 може бути отримана із сполуки 2 як описано в наступних ілюстративних прикладах 8-12, виходячи з 1 кг стартової сполуки.

Приклад 8. Одержання Сполуки 3 формулою 3.



Сполуку 2 змішали з безводним тетрагідрофураном та нагріли, щоб утворився розчин або тонка суспензія. Суміш остудили до температури від  $-20$  до  $-30^\circ\text{C}$  та додали бутилетилмагній у гептані. В окремому реакторі бутиллітій у гексані змішали з охолодженням (до температури від  $-20$  до  $-30^\circ\text{C}$ ) тетрагідрофураном. Суспензію сполуки 2 з бутилетилмагнієм додали до розчину  $n$ -бутиллітію, підтримуючи температуру суміші в інтервалі від  $-20$  до  $-30^\circ\text{C}$ . Реакцію обміну літію/галоген контролювали по ВЕРХ. Після завершення реакції додали розчин 3-хлор-2-фторбензальдегіду в тетрагідрофурані. Через 1 годину суміш нагріли до  $0^\circ\text{C}$ . Закінчення реакції контролювали за допомогою ВЕРХ. Після завершення реакцію зупинили водним розчином хлороводневої кислоти, довівши рН до 1-3. Після розділення фаз водну фазу двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили сульфатом натрію при  $18\text{-}25^\circ\text{C}$ . Після того, як сульфат натрію відфільтрували, розчинник замінили на МТБЕ та отриману суспензію остудили до  $0^\circ\text{C}$ .

Продукт відокремили фільтрацією, промили холодним МТБЕ та висушили при  $40^\circ\text{C}$ , одержавши Сполуку 3.

Речовина	Мол. маса	Масове співвідношення	Молярне співвідношення
Сполука 2	261,07	1,00	1,00
ТГФ	72,11	11,4	
BuEtMg (15% мас./мас. у гептані)	110,48	-1,8	0,55-0,6
$n\text{-BuLi}$ (у гексані)	64,06	-1,9	1,8
Альдегід	158,56	0,79	1,3
2М HCl	36,5	3,8	
37% HCl	36,5	0,33	
EtOAc	88,11	4,6	
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	142,04	2	
МТБЕ	88,15	9,5	

1. Завантажити 1,00 кг Сполуки 2 та 8,7 кг ТГФ у реактор (1).

2. Нагріти суміш до 45-50°C таким чином, щоб розчинилися всі тверді речовини або утворилася тонка однорідна суспензія та на дні реактора не залишалося твердих часток.

3. Остудити вміст реактора (1) до температури від -20 до -30°C.

4. Завантажити в реактор BuEtMg (15% мас./мас. у гептані) (-1,8 кг, 0,6 еквівалента) (1), підтримуючи температуру реакційної суміші нижче -20°C протягом усього часу додавання.

5. В окремий реактор (2) завантажити 2,6 кг ТГФ та остудити до температури від -20 до -30°C.

6. Завантажити в реактор (2) n-BuLi (у гексані) (1,9 кг, 1,8 еквівалента), підтримуючи температуру нижче -20°C протягом усього часу додавання.

7. Перенести вміст реактора (1) у реактор (2), підтримуючи температуру нижче -20°C протягом усього часу додавання.

8. Завантажити в реактор (3) 0,5 кг ТГФ та остудити до -20 - -30°C.

9. Перенести вміст реактора (3) у реактор (1) потім у реактор (2) для прямого промивання.

10. Приблизно через 15 хвилин після початку синтезу відібрати з реакційної суміші пробу та проаналізувати на ВЕРХ, щоб визначити, як іде обмін літій/галоген. (Звичайно залишок сполуки 2 становить 1-8 %. Якщо кількість сполуки 2 більше 8%, відібрати пробу ще через 30 хвилин та до внесення додаткової кількості n-BuLi).

11. Змішати в підходящому контейнері 0,79 кг альдегіду та 0,79 кг ТГФ.

12. Додати вміст контейнера в реактор. При додаванні підтримувати температуру реакційної суміші нижче -20 °C.

13. Перемішувати реакційну суміш при -20°C протягом 1 години, потім нагріти до 0°C.

14. Зупинити реакцію додаванням 2 М HCl (-3,8 кг) до pH 1-3.

15. Розділити фази.

16. Проекстрагувати водну фазу 2,3 кг EtOAc.

17. Проекстрагувати водну фазу 2,3 кг EtOAc.

18. Відкинути водну фазу.

19. Об'єднати органічні фази та висушити над 2 кг Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> протягом, принаймні, 1 години. Температура органічної фази перед додаванням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> повинна бути 20-25°C.

20. Профільтрувати суспензію, щоб видалити Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

21. Сконцентрувати об'єднані органічні фази шляхом вакуумної дистиляції до -1,5 л (повинна утворитися густа суспензія).

22. Додати до суспензії 2,8 кг МТБЕ (метил трет-бутиловий простий ефір).

23. Сконцентрувати суміш до -1,5 л.

24. Додати до суспензії 2,8 кг МТБЕ.

25. Сконцентрувати суміш до -1,5 л.

26. Додати до суспензії 1,9 кг МТБЕ.

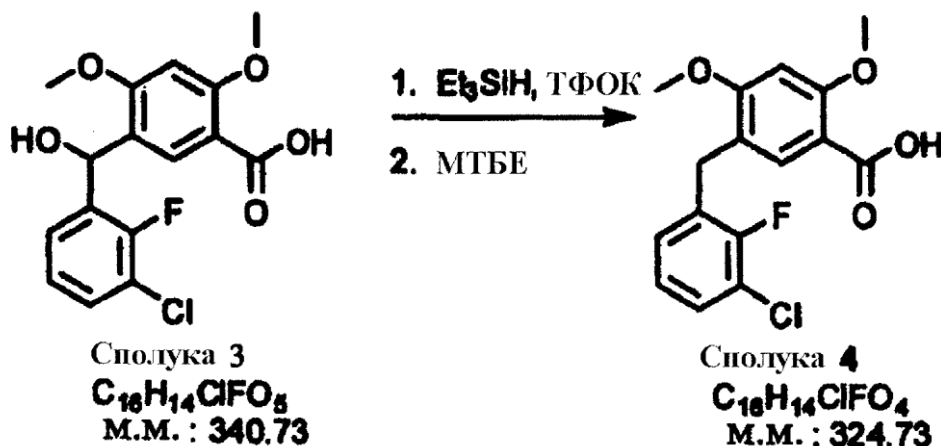
27. Остудити суспензію до -0°C та відокремити Сполуку 3 фільтрацією.

28. Промити посуд для дистиляції 1,9 кг МТБЕ, попередньо охолодженого до -0°C.

29. Осушувати осад доти, поки не будуть отримані тверді гранули. Чистота Сполуки 3 може бути підвищена, якщо її ресуспендувати в 6 об'ємах суміші толуол:НОАс (85:15).

30. Сушити вологий осад під вакуумом при температурі менше 40°C.

Приклад 9. Одержання Сполуки з формулою 4.



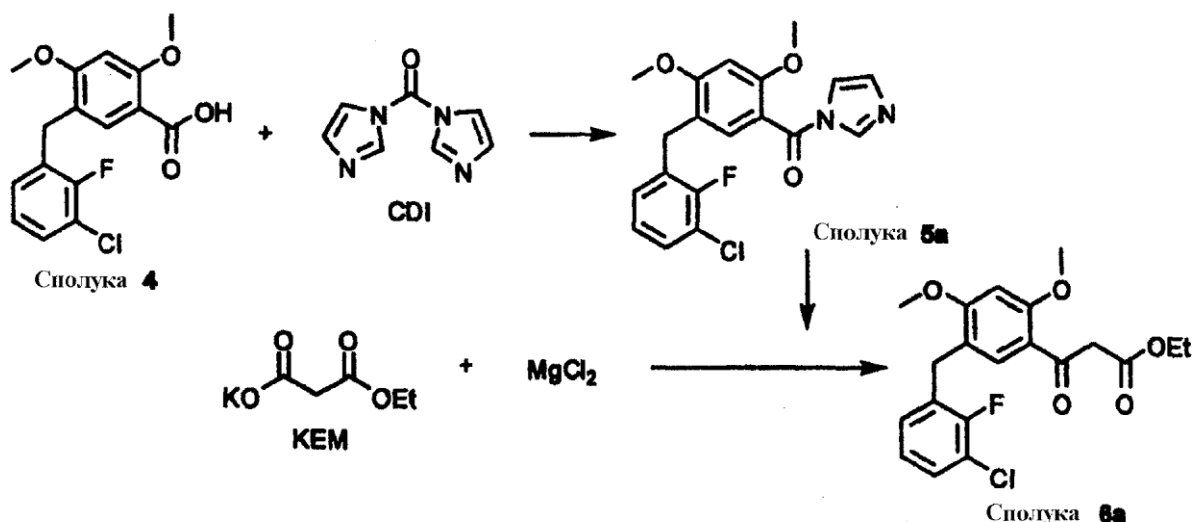
Сполуку 3 змішали із трифтороцтовою кислотою та перемішували поки не утворився розчин. Розчин остудили до температури від -3 до 3°C та додали триетилсилан, підтримуючи температуру 15°C. Хід реакції контролювали за допомогою ВЕРХ. Після завершення реакції



додали МТБЕ, щоб осадити Сполуку 4, та остудили суміш до 0°C. Продукт відокремили фільтрацією, промили МТБЕ та висушили при 60°C, одержавши Сполуку 4.

Речовина	Мол. маса	Масове співвідношення	Молярне співвідношення
Сполука 2	340,73	1,00	1,00
МТБЕ	88,15	5,6	
ТФОК	114,02	1,7	5
Et <sub>2</sub> Si	116,28	0,4	1,2

- 5 1. Розчинити 1,00 кг Сполуки 3 в 1,7 кг ТФОК.  
 2. Остудити реакційну суміш до -3 - 3°C.  
 3. Завантажити 0,4 кг триетилсилану в реакційну суміш. При додаванні підтримувати температуру реакційної суміші нижче 15°C.  
 4. Через 30 хвилин після додавання триетилсилану відібрати з реакційної суміші пробу та  
 10 проаналізувати на ВЕРХ, щоб визначити, чи завершилося перетворення сполуки 3 у сполуку 4.  
 5. Завантажити в реакційну суміш 4,0 кг МТБЕ, підтримуючи при цьому температуру суміші нижче 15°C.  
 6. Остудити суміш до 0°C та перемішувати протягом, принаймні, 30 хвилин.  
 7. Відокремити сполуку 4 фільтрацією та промити реакційну судину 1,6 кг МТБЕ.  
 15 8. Висушити отриману сполуку 4 під вакуумом при температурі менше 60°C.  
 Примітка: Чистоту сполуки 4 можна збільшити шляхом ресуспендування в 4 об'ємах ацетону. Суспензію нагрівали до 40°C протягом 2 годин, перед фільтрацією охолоджували 12 годин до 18-25°C, потім двічі промили 1 об'ємом ацетону.  
 Приклад 10. Одержання Сполуки з формулою 6а.



- 20 Карбонілдіімідазол та імідазол змішали з безводним тетрагідрофураном. До суміші додали сполуку 4, щоб утворилася сполука 5а. Реакцію контролювали за допомогою ВЕРХ. В окремому реакторі змішали моноетилмалонат калію та тетрагідрофуран, після чого додали безводний  
 25 хлорид магнію, підтримуючи температуру NMT 30°C. Отриману суспензію нагрівали при 50°C протягом, принаймні, двох годин, після чого додали сполуку 5а (у складі суміші). Реакцію контролювали за допомогою ВЕРХ. Після того, як утворення сполуки 5а закінчилося, суміш остудили до 18-25°C та додали водний розчин фосфорної кислоти, щоб зупинити реакцію. Органічну фазу промили водним розчином бісульфату натрію, сольовим розчином, дигідрокарбонатом калію, та знову сольовим розчином, після чого відфільтрували. Розчинник  
 30 замінили на безводний етанол. Додали води та нагрівали суміш, щоб розчинити тверді речовини, потім остудили приблизно до 40°C, внесли зародки сполуки 6а та остудили до 0-5°C. Продукт відфільтрували, промили холодним водним розчином етанолу та висушили при 40°C, одержавши Сполуку 6а.

Речовина	Мол. маса	Масове співвідношення	Молярне співвідношення
Сполука 4	324,73	1,000	1,00
ТГФ	72,11	7,11	
Імідазол	68,08	0,042	0,20
CDI	162,15	0,55	1,10
KEM	170,2	0,89	1,70
MgCl <sub>2</sub>	95,21	0,44	1,50
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (85 мас. %)	98,00	2,3	
NaHSO <sub>4</sub>	120,06	0,24	
KHCO <sub>3</sub>	100,12	0,50	
NaCl	58,44	0,48	
SDA 2B-2 EtOH (0,5% гептану)	46,07	~10 кг	

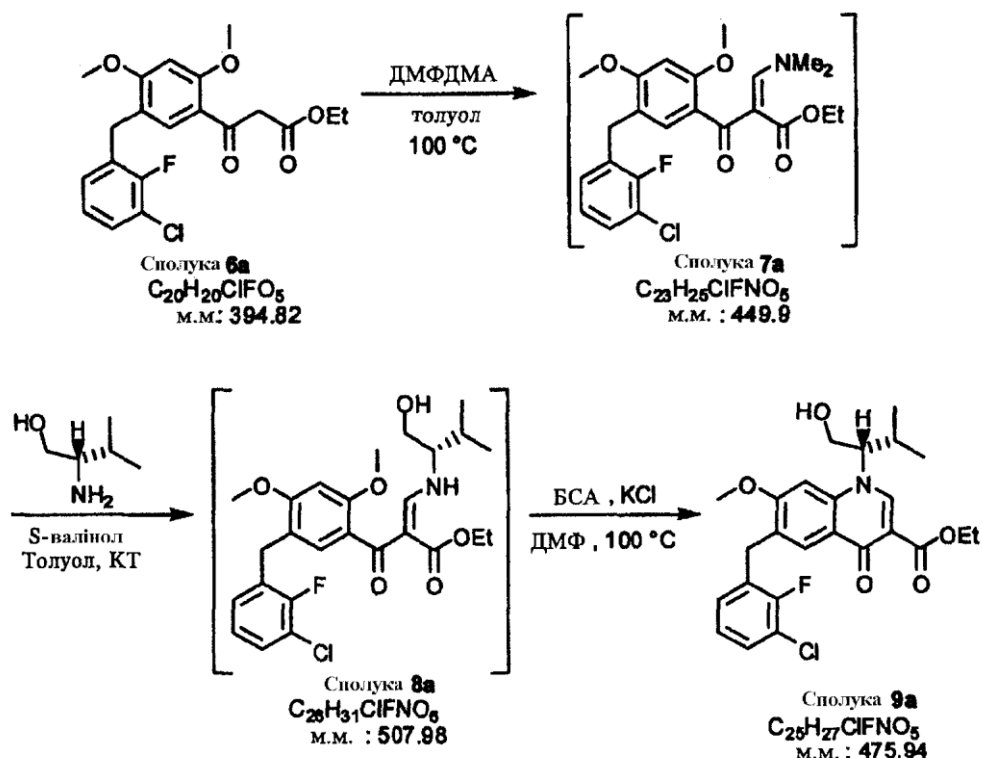
Процедура:

1. Завантажити 0,55 кг CDI та 0,042 кг імідазолу в реактор 1.
2. Завантажити 2,67 кг ТЕФ у реактор 1 та перемішувати, щоб утворилася суспензія.
3. Частинами завантажити 1,00 кг сполуки 4 у реактор 1, щоб виділення CO<sub>2</sub> було помірним.

Реакція ендотермічна.

4. Завантажити 0,89 кг KEM у реактор 2.
5. Завантажити 4,45 кг ТЕФ у реактор 2 та перемішувати, щоб утворилася суспензія.
6. Завантажити 0,44 кг MgCl<sub>2</sub> у реактор 2 (можна завантажувати частинами, щоб зменшити тепловиділення).
7. Нагріти вміст реактора 2 до 50°C та перемішувати при цій температурі протягом, принаймні, двох годин.
8. Перенести вміст реактора 1 у реактор 2. Якщо переносити дуже швидко, суміш тимчасово може загустіти.
9. Перемішувати вміст реактора 2 протягом, принаймні, 12 годин при 50°C.
10. Остудити суспензію до температури навколишнього середовища.
11. Зупинити реакцію внесенням у реакційну суміш 7,0 кг 28 мас. % водного розчину H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,3 кг 85 мас. % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, розчиненої в 4,7 кг H<sub>2</sub>O). Реакція екзотермічна. Кінцеве значення pH водної фази повинне бути 1-2.
12. Промити органічну (верхню) фазу 1,2 кг 20 мас. % водного розчину NaHSO<sub>4</sub> (0,24 кг NaHSO<sub>4</sub> розчинити в 0,96 кг H<sub>2</sub>O). Кінцеве значення pH водної фази повинне бути 1-2.
13. Промити органічну (верхню) фазу 1,2 кг 20 мас. % водного розчину NaCl (0,24 кг NaCl розчинити в 0,96 кг H<sub>2</sub>O).
14. Промити органічну (верхню) фазу 5,0 кг 10 мас. % водного розчину KHCO<sub>3</sub> (0,50 кг KHCO<sub>3</sub> розчинити в 4,5 кг H<sub>2</sub>O). Кінцеве значення pH водного шару повинне бути 8-10.
15. Промити органічну (водну) фазу 1,2 кг 20 мас. % водного розчину NaCl (0,24 кг NaCl, 0,96 кг H<sub>2</sub>O). Кінцеве значення pH водної фази повинне бути 7-9.
16. Сконцентрувати органічну фазу та замінити розчинник на EtOH.
17. Довести концентрацію до ~3,5 л/кг.
18. Завантажити 0,6 об'єму води.
19. Нагрівати 70-80°C, щоб утворився прозорий розчин.
20. Остудити до 40°C та внести зародки 0,1 мас. % сполуки 6.
21. Повільно остудити до 5°C.
22. Витримувати протягом, принаймні, 2 годин.
23. Відфільтрувати та двічі промити осад сумішшю EtOH:H<sub>2</sub>O 50:50 (1,2 кг EtOH на 1,5 кг H<sub>2</sub>O), по 1,35 кг на кожне промивання.
24. Висушити осад при температурі нижче 50°C.

Приклад 11. Одержання Сполуки формули 9a.

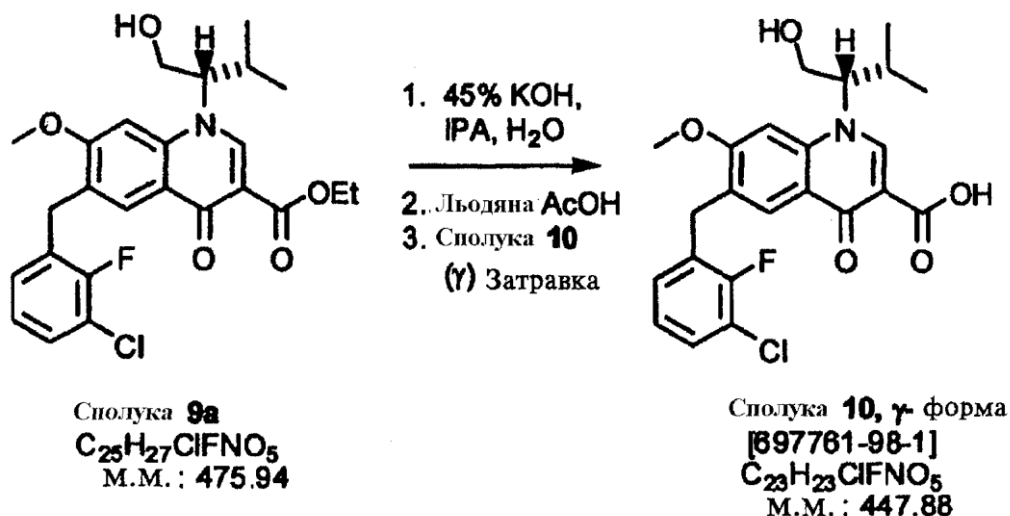


- Сполуку 6a змішали з толуолом, N,N-диметилформамід диметил-ацеталем та льодяною оцтовою кислотою, після чого нагріли до 100°C. Реакцію контролювали за допомогою ВЕРХ. Після того, як утворення Сполуки 7a закінчилося, суміш остудили до 18-25°C, після чого додали (S)-(+)-валінол. Реакцію контролювали за допомогою ВЕРХ. Після того, як утворення сполуки 8a закінчилося, суміш сконцентрували. Залишок змішали з диметилформамідом, хлоридом калію та N,O-біс(триметилсиліл)ацетамідом та нагріли до 100°C. Реакцію контролювали за допомогою ВЕРХ. Після закінчення реакції суміш остудили та додали дихлорметан. Після цього додали водний розчин хлороводневої кислоти, щоб десилювати сполуку 9a. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції органічну фазу промили водою, водним розчином гідрокарбонату натрію та знову водою. Розчинник замінили на ацетонітрил та суміш нагріли. Внесли в суміш зародки та остудили, закристалізувавши сполуку 9a. Продукт відфільтрували, промили холодним ацетонітрилом та висушили при 40°C, одержавши сполуку 9a.

Речовина	Мол. маса	Масове співвідношення	Молярне співвідношення
Сполука 6a	394,82	1,00	1,00
Толуол	92,14	4,3	
Льодяна оцтова кислота	60,05	0,001	0,007
N,N-диметилформаміду диметилацеталь	119,16	0,33	1,1
(S)-(+)-Валінол	103,16	0,29	1,1
DMF	73,10	1,8	
KCl	74,55	0,09	0,5
N,O-біс(триметилсиліл)ацетамід	203,43	1,13	2,2
1M HCl	36,5	2,0	
DCM	84,93	10	
Вода	18,02	8	
5% водного NaHCO <sub>3</sub>	84,01	4	
CAN	41,05	QS	
Зародки сполуки 9a	475,94	0,005	

1. Завантажити 1,00 кг сполуки 6a у реактор 1.
2. Завантажити 0,33 кг N,N-диметилформамід диметил-ацеталю (1,1 еквівалента), 0,001 кг льодяної оцтової кислоти та 3,3 кг толуолу в реактор 1.

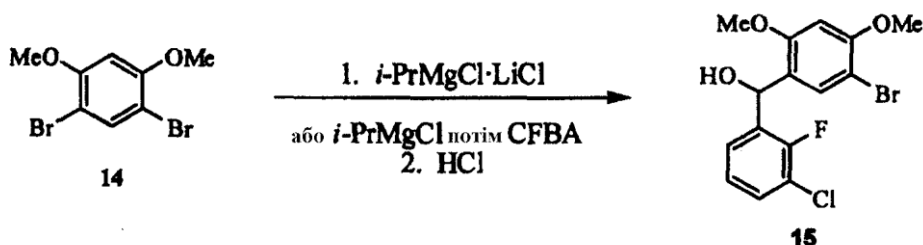
3. Нагріти суміш до  $\sim 100^{\circ}\text{C}$  (потрібно мати через, що MeOH при цьому може відганятися).
  4. Через 1 годину реакція повинна закінчитися (контроль за допомогою ВЕРХ) (може залишитися  $\sim 2\%$  сполуки 6a)<sup>1</sup>.
  5. Остудити суміш у реакторі 1 до  $18-25^{\circ}\text{C}$ .
  6. Завантажити 0,29 кг (S)-(+)-валінолу (1,1 еквівалент), розчиненого в 1,0 кг толуолу в реактор 1 та продовжувати перемішування при температурі навколишнього середовища.
  7. Через 1 годину реакція повинна закінчитися (контроль за допомогою ВЕРХ) (менше 1% сполуки 6a).
  8. Сконцентрувати вміст реактора 1 до  $\sim 2$  л/кг.
  9. У реактор 1 завантажити 1,8 кг DMF, 0,09 кг хлориду калію (0,5 еквівалента) та 1,13 кг N,O-бістриметилсиліл ацетаміду (2,2 еквіваленти).
  10. Нагріти суміш у реакторі 1 до  $\sim 100^{\circ}\text{C}$ .
  11. Через 1 годину реакція повинна закінчитися (залишається  $\sim 5\%$  Сполуки 8a).
  12. Остудити вміст реактора 1 до  $18-25^{\circ}\text{C}$ .
  13. Завантажити 10 кг DCM у реактор 1.
  14. Завантажити в реактор 1 протягом  $\sim 15$  хвилин 2,0 кг 1Н водного розчину HCl, підтримуючи температуру суміші нижче  $35^{\circ}\text{C}$ .
  15. Перемішувати суміш протягом, принаймні, 10 хвилин, щоб десилювати сполуку 8 а (контроль за допомогою ТШХ)<sup>2</sup>.
  16. Розділити фази.
  17. Промити органічну фазу 4,0 кг води.
  18. Промити органічну фазу 4,0 кг 5% водного розчину гідрокарбонату натрію.
  19. Промити органічну фазу 4,0 кг води.
  20. Сконцентрувати органічну фазу дистиляцією до  $\sim 1,5$  л/кг сполуки 6a.
  21. Замінити розчинник на ACN дистиляцією поки не утвориться суспензія. Довести кінцевий об'єм до  $\sim 8$  л/кг сполуки 6a.
  22. Нагріти суміш до кипіння, щоб тверда речовина розчинилася.
  23. Остудити розчин до  $75^{\circ}\text{C}$  та завантажити зародки сполуки 9a.
  24. Остудити суміш до  $0^{\circ}\text{C}$  протягом, принаймні, 2 годин та тримати при цій температурі протягом, принаймні, 1 години.
  25. Відокремити Сполуку 9a фільтрацією та промити вологий осад 1,6 кг холодного ACN.
  26. Висушити вологий осад при температурі нижче  $40^{\circ}\text{C}$  під вакуумом.
- Примітки:
1. Пік ВЕРХ сполуки 6a, що залишилася, розтягується артефактом базової лінії. ВЕРХ на цьому етапі показує тільки 2% сполуки 6a по відношенню до сполуки 8a. Експерименти показали, що введення додаткової кількості реагентів та збільшення часу реакції, як правило, не дозволяє знизити спостережуваний рівень сполуки 6a.
  2. Метод ТШХ:  
Елюючий розчинник: 100% етилацетат.  
Сильована сполука 9a Rf: 0,85.  
Сполука 9a Rf: 0,50.
- Приклад 12. Одержання сполуки формули 10.



- Сполуку 9а змішали з водним розчином ізопропілового спирту та нагріли до 30-40°C. Додали водний розчин гідроксиду калію, при цьому реакцію контролювали за допомогою ВЕРХ. Після завершення реакції додали льодяну оцтову кислоту та нагріли суміш до 60-70°C. Розчин профільтрували на гарячому фільтрі та остудили до 55-65°C. Внесли в розчин зародки (див. публікацію міжнародної патентної заявки WO 2005/113508) та остудили до 0°C. Продукт відокремили фільтрацією, промили холодним водним розчином ізопропілового спирту та висушили при 50°C, одержавши сполуку 10.

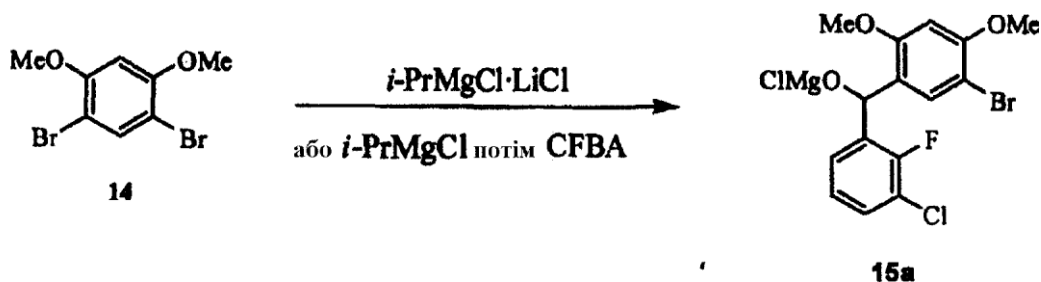
Речовина	Мол. маса	Масове співвідношення	Молярне співвідношення
Сполука 9а	475,94	1,00	1,00
Ізопропіловий спирт	60,10	4,7	
Вода	18,02	4,0	
45% КОН	56,11	0,34	1,3
Льодяна оцтова кислота	60,05	0,19	1,50
Зародки сполуки 10	447,88	0,01	

1. Завантажити 1,00 кг Сполуки 9а у реактор 1.
  2. Завантажити 4,7 кг ізопропілового спирту та 4,0 кг води в реактор 1.
  3. Завантажити 0,34 кг 45% водного розчину КОН у реактор 1.
  4. Нагріти суміш у реакторі 1 до 30-40°C.
  5. Після закінчення гідролізу додати 0,19 кг льодяної оцтової кислоти.
  6. Нагріти суміш до 60-70°C та пропустити розчин через бар'єрний фільтр у реактор 2.
  7. Остудити суміш у реакторі 2 до 55-65°C.
  8. Внести зародки сполуки 10 (див. публікацію міжнародну патентну заявку WO 2005/113508) у вигляді суспензії в 0,28 об'єму суміші ізопропіловий спирт/вода 6:4.
  9. Остудити суміш до 18-25°C протягом, принаймні, 2 годин та перемішати, щоб утворилася суспензія.
  10. Остудити суміш до 0°C та перемішувати протягом, принаймні, 2 годин.
  11. Відокремити сполуку 10 фільтрацією та промити осад 3x1S холодної суміші ізопропіловий спирт/вода (6:4).
  12. Висушити виділену тверду речовину при температурі менше 50°C під вакуумом.
- Приклад 13: Одержання сполуки 15



- Бісдиметиламіноетиловий простий ефір (2,84 г) розчинили в 42 мл ТГФ та остудили на крижаній бані. Потім послідовно повільно додали ізопропілмагній хлорид (8,9 мл 2М розчину в ТГФ), а потім сполуку 14 (5 г розчинили в 5 мл ТГФ). Суміші дали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Додали 2,1 мл 3-хлор-2-фторбензальдегіду. Після перемішування протягом ~1 години реакцію зупинили додаванням 2Н НСІ до рН ~7. Продукт екстрагували етилацетатом та висушили органічну фазу над сульфатом натрію. Розчинник замінили на гептан, щоб осадити продукт, та потім додали суміш гептан:МТБЕ (4:1), щоб утворилася суспензія. Після фільтрації тверду речовину суспендували в толуолі, відфільтрували та висушили під вакуумом, одержавши сполуку 15: 1Н ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 400 МГц) δ 7,47 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,21 (brs, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (br s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Приклад 14: Одержання сполуки 15а

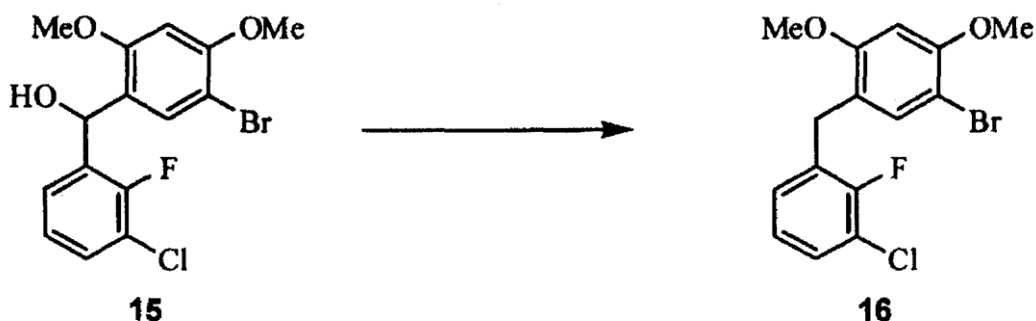


Сполуку 14 (5 г), ізопропілмагній хлорид (8,9 мл 2М розчину в ТГФ) та ТГФ (56 мл) змішали при температурі навколишнього середовища та потім нагрівали при 50°C протягом ~5 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища та перемішування протягом

5

ночі додали по краплях 2,1 мл 3-хлор-2-фторбензальдегіду, щоб утворилася суспензія. Після перемішування протягом ночі тверду речовину відокремили фільтрацією та промили МТБЕ, одержавши сполуку 15a.

Приклад 15: Одержання сполуки 16



До трифтороцтової кислоти (2,3 мл), охолодженої на крижаній бані, додали триетилсилан (1,2 мл). До суміші додали сполуку 15 (1,466 г), підтримуючи температуру нижче 5°C. Після перемішування протягом ~2 годин додали лід, щоб зупинити реакцію. Продукт екстрагували дихлорметаном та промили органічну фазу водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та сконцентрували досуха. Продукт очистили колонковою

15

хроматографією на силікагелі, одержавши 1,341 г сполуки 16: <sup>1</sup>H ЯМР(CDCI<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,20 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 5H).

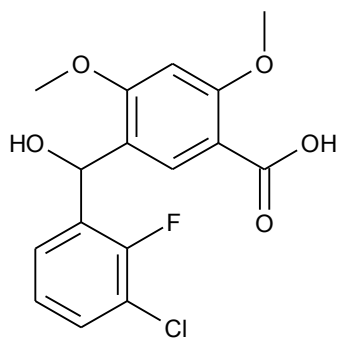
20

Всі публікації, патенти та патентна документація включені у даний опис шляхом посилання, таким чином, начебто вони були б включені шляхом посилання індивідуально. Винахід був описаний з посиланнями на різні специфічні та кращі аспекти та способи. Однак, слід розуміти, що, зберігаючи дух винаходу та не виходячи за межі його галузі, у нього можна внести безліч різних варіацій та модифікацій.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25

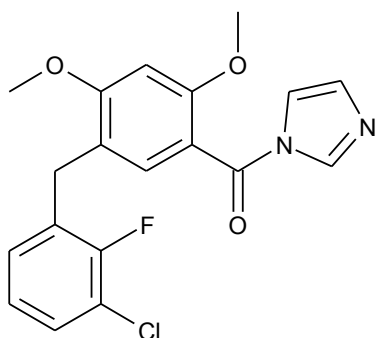
1. Сполука формули 3



3

або її сіль.

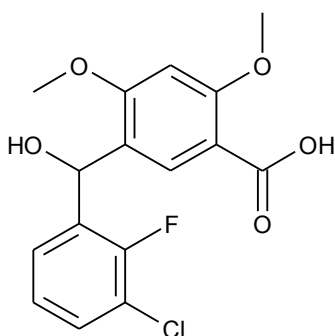
2. Сполука формули 5a



5a

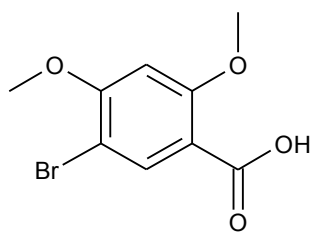
або її сіль.

3. Спосіб одержання сполуки формули 3



3

5 або її солі, за яким відповідну сполуку формули 2



2

або її сіль перетворюють у сполуку формули 3 або її сіль шляхом металювання сполуки формули 2 з одержанням металоорганічної сполуки і наступною взаємодією металоорганічної сполуки з 3-хлор-2-фторбензальдегідом.

10 4. Спосіб за п. 3, у якому металоорганічна сполука являє собою літійорганічну сполуку.

5. Спосіб за п. 4, у якому літійорганічну сполуку одержують, проводячи реакцію між сполукою формули 2 та сполукою діалкілмагнію з наступною обробкою сполукою алкіллітію.

6. Спосіб за п. 4, у якому літійорганічну сполуку одержують, проводячи реакцію між сполукою формули 2 та дибутилмагнієм або бутилетилмагнієм з наступною обробкою сполукою алкіллітію.

15

7. Спосіб за п. 5 або 6, у якому сполука алкіллітію являє собою н-бутиллітій або трет-бутиллітій.

8. Спосіб за п. 5, у якому сполуку формули 2 обробляють сполукою діалкілмагнію з наступною обробкою сполукою алкіллітію при температурі приблизно  $-50 \pm 50$  °C.

9. Спосіб за п. 5, у якому сполуку формули 2 обробляють сполукою діалкілмагнію з наступною обробкою сполукою алкіллітію при температурі приблизно  $-20 \pm 20$  °C.

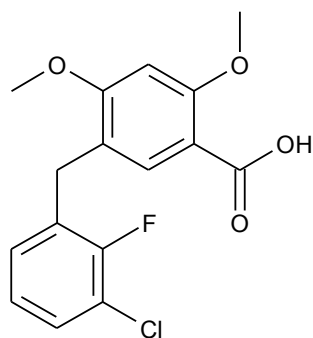
20

10. Спосіб за будь-яким з пунктів 3-9, за яким додатково одержують сполуку формули 2 або її сіль бромованням 2,4-диметоксibenзойної кислоти.

11. Спосіб за п. 10, за яким 2,4-диметоксibenзойну кислоту бромують шляхом обробки бромом у присутності кислоти.

25

12. Спосіб одержання сполуки формули 4

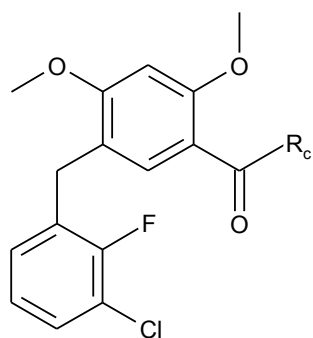


4

або її солі, у якому сполуку формули 3 або її сіль перетворюють на сполуку формули 4 або її сіль шляхом обробки сполуки формули 3 силановим відновлюючим агентом у присутності кислоти.

5 13. Спосіб за п. 12, у якому силановий відновлюючий агент являє собою триетилсилан, а кислота являє собою трифтороцтову кислоту.

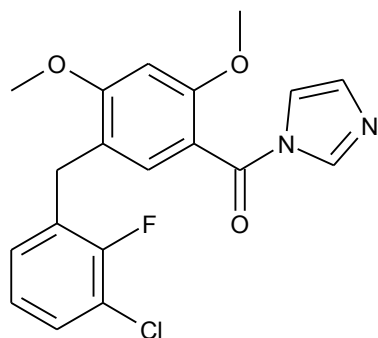
14. Спосіб одержання сполуки формули 5'



5'

10 або її солі, де  $R_c$  являє собою групу, що відщеплюється, у якому сполуку формули 4 або її сіль обробляють реагентом, вибраним з групи, яка включає тіонілхлорид, оксалілхлорид, ціанурхлорид, 1,1'-карбонілдіімідазол, одержуючи сполуку формули 5', де  $R_c$  являє собою атом галогену або 1-імідазоліл.

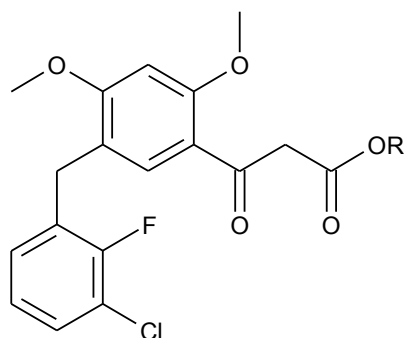
15. Спосіб за п. 14, у якому сполука формули 5' являє собою сполуку формули 5a



, 5a

15 і сполуку формули 4 перетворюють на сполуку формули 5a обробкою сполуки формули 4 1,1'-карбонілдіімідазолом.

16. Спосіб одержання сполуки формули 6



6



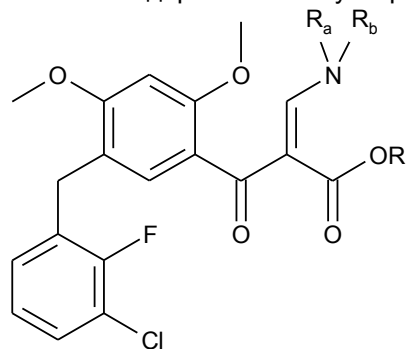
або її солі, де R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, у якому сполуку формули 5' або її сіль перетворюють на сполуку формули 6 обробкою сполуки формули 5' відповідною сіллю моноалкілмалонату.

17. Спосіб за п. 16, у якому R являє собою етил.

18. Спосіб за п. 17, у якому сполуку формули 5' перетворюють у сполуку формули 6 обробкою моноетилмалонатом калію.

5 моноетилмалонатом калію.

19. Спосіб одержання сполуки формули 7:



7.

де R, R<sub>a</sub> та R<sub>b</sub> незалежно являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, у якому сполуку формули 6 або її сіль, одержану за способом за будь-яким з пп. 16-18, перетворюють на сполуку формули 7 обробкою донором форміатної групи, де R<sub>a</sub> та R<sub>b</sub> незалежно являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл.

10

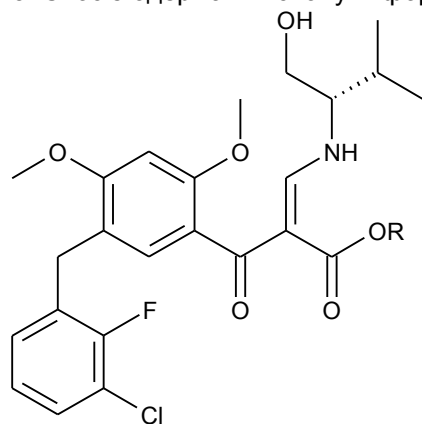
20. Спосіб за п. 19, де донор форміатної групи являє собою N,N-диметилформаміддіалкілацеталь або триалкілортоформіат.

21. Спосіб за п. 19, де донор форміатної групи являє собою N,N-диметилформаміддиметилацеталь.

15

22. Спосіб за п. 21, у якому обробку N,N-диметилформаміддиметилацеталем проводять в присутності оцтової кислоти при температурі близько  $100 \pm 50$  °C.

23. Спосіб одержання сполуки формули 8:

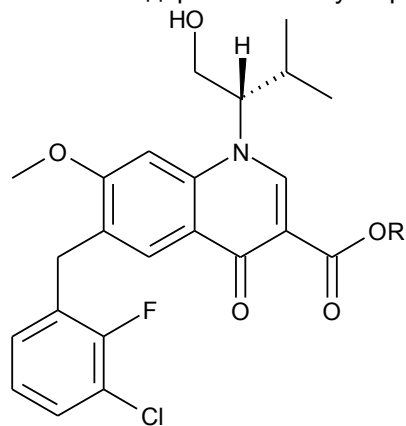


8

де R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, у якому сполуку формули 7, одержану за способом за будь-яким з пп. 19-22, перетворюють у сполуку формули 8 шляхом обробки сполуки формули 7 (S)-2-аміно-3-метил-1-бутанолом.

20

24. Спосіб одержання сполуки формули 9:



.9

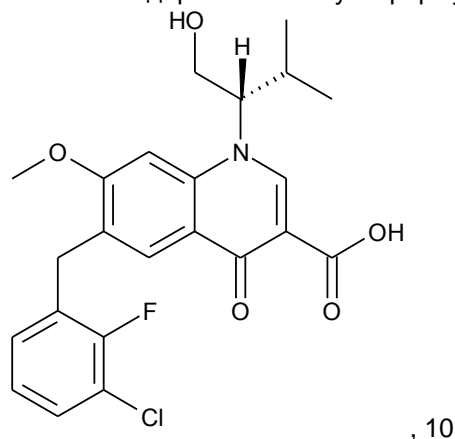
де R являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, у якому сполуку формули 8, одержану за способом за п. 23, перетворюють у сполуку формули 9 обробкою сполуки формули 8 силілувальним агентом.

25. Спосіб за п. 24, у якому сполуку формули 8 перетворюють у сполуку формули 9 обробкою: сіллю, вибраною з групи, яка включає хлорид калію, хлорид літію, хлорид натрію та хлорид магнію; і

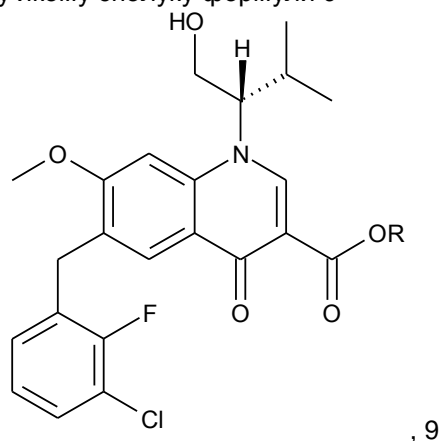
силілувальним агентом, вибраним з групи, яка включає N,O-бістриметилсилілацетамід, N,O-біс(триметилсиліл)трифторацетамід та гексаметилдисилазан.

26. Спосіб за п. 25, у якому сполуку формули 8 перетворюють у сполуку формули 9 обробкою хлоридом калію та N,O-бістриметилсилілацетамідом.

27. Спосіб одержання сполуки формули 10:



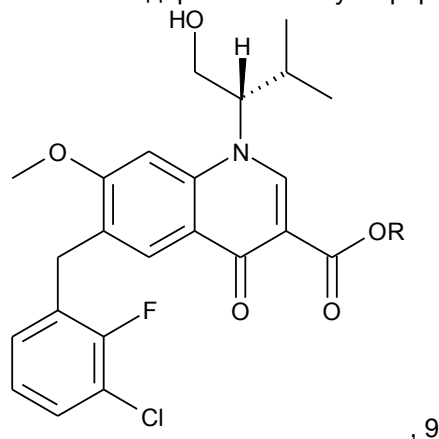
у якому сполуку формули 9



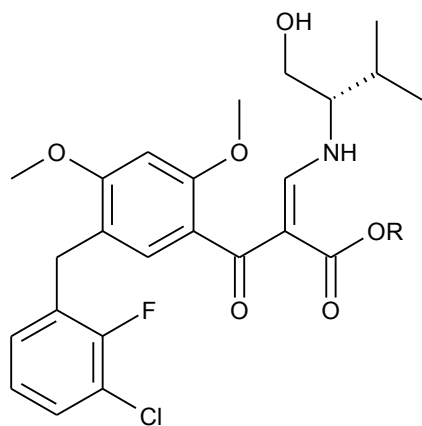
де R являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, перетворюють у сполуку формули 10 обробкою сполуки формули 9, одержаної за способом за будь-яким з пп. 24-26, основою.

28. Спосіб за п. 27, у якому сполуку формули 9 перетворюють у сполуку формули 10 шляхом обробки водним розчином гідроксиду калію у водному розчині ізопропілового спирту.

29. Спосіб одержання сполуки формули 9:



де R являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, в якому перетворюють сполуку формули 8



8

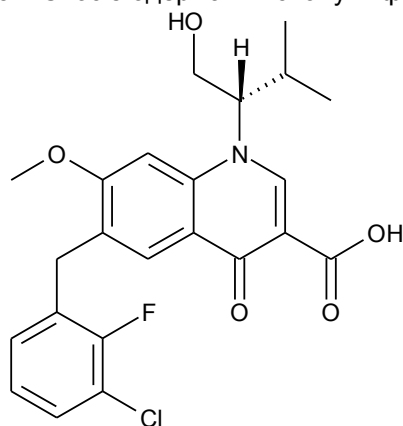
у сполуку формули 9 обробкою сполуки формули 8 силілувальним агентом.

30. Спосіб за п. 29, у якому сполуку формули 8 перетворюють у сполуку формули 9 обробкою: сіллю, вибраною з групи, яка включає хлорид калію, хлорид літію, хлорид натрію та хлорид магнію; і

силілувальним агентом, вибраним з групи, яка включає N,O-бістриметилсилілацетамід, N,O-біс(триметилсиліл)трифторацетамід та гексаметилдисилазан.

31. Спосіб за п. 30, у якому сполуку формули 8 перетворюють у сполуку формули 9 обробкою хлоридом калію та N,O-бістриметилсилілацетамідом.

32. Спосіб одержання сполуки формули 10:

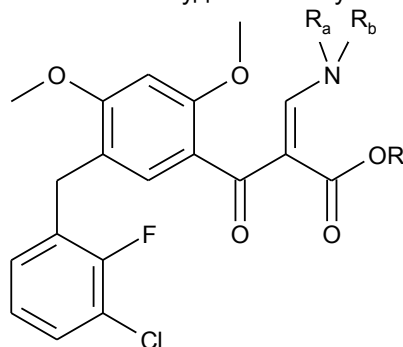


, 10

у якому сполуку формули 9, одержану за способом за будь-яким з пп. 29-31, перетворюють у сполуку формули 10 обробкою основою.

33. Спосіб за п. 32, у якому сполуку формули 9 перетворюють у сполуку формули 10 обробкою водним розчином гідроксиду калію у водному розчині ізопропілового спирту.

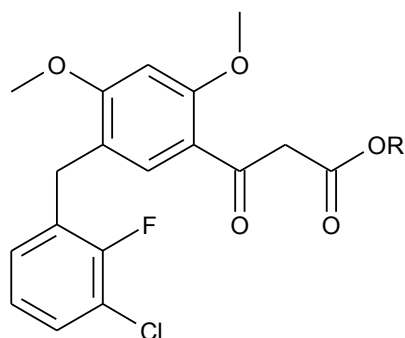
34. Спосіб за будь-яким з пунктів 29-31, за яким відповідну сполуку формули 7:



, 7

де R, Ra та Rb кожен незалежно являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, додатково перетворюють у сполуку формули 8 обробкою сполуки формули 7 (S)-2-аміно-3-метил-1-бутанолом з одержанням сполуки формули 8.

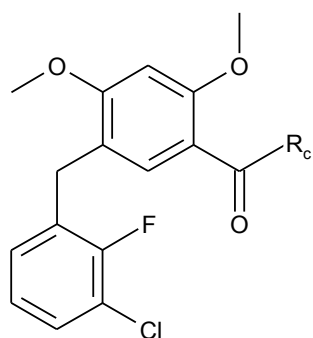
35. Спосіб за п. 34, за яким сполуку формули 6



6

або її сіль, де R являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, додатково перетворюють у сполуку формули 7 обробкою сполуки формули 6 N,N-диметилформаміддиметилацеталем.

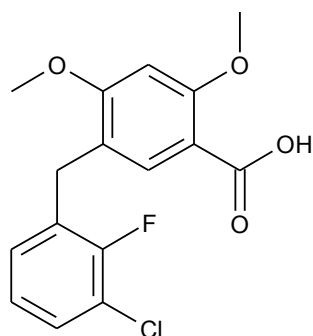
36. Спосіб за п. 35, у якому обробку N,N-диметилформаміддиметилацеталем проводять в присутності оцтової кислоти при температурі близько  $100 \pm 50$  °C.  
37. Спосіб за п. 35 або 36, за яким сполуку формули 5':



, 5'

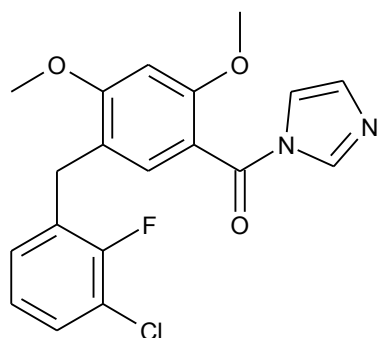
де  $R_c$  являє собою групу, що відщеплюється, додатково перетворюють у сполуку формули 6 обробкою відповідною сіллю моноалкілмалонату.

38. Спосіб за п. 37, у якому  $R_c$  являє собою атом галогену або 1-імідазоліл.  
39. Спосіб за п. 37 або 38, у якому сіль моноалкілмалонату являє собою сіль моноетилмалонату.  
40. Спосіб за п. 39, у якому сполуку формули 5' перетворюють у сполуку формули 6 обробкою моноетилмалонатом калію.  
41. Спосіб за будь-яким з пунктів 37-40, за яким сполуку формули 4



4

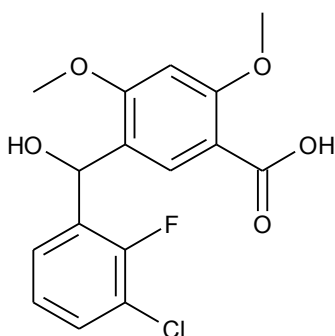
або її сіль додатково перетворюють у сполуку формули 5', де сполука формули 5' являє собою сполуку формули 5a:



, 5a

обробкою сполуки формули 4 1,1'-карбонілдіімідазолом.

42. Спосіб за п. 41, за яким сполуку формули 3



3

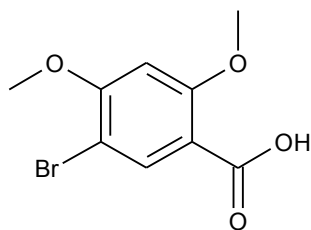
5 або її сіль додатково перетворюють у сполуку формули 4 або її сіль обробкою сполуки формули 3 силановим відновлюючим агентом в присутності кислоти.

43. Спосіб за п. 42, у якому силановий відновлюючий агент являє собою триетилсилан, а кислота являє собою трифтороцтову кислоту.

44. Спосіб за п. 41, у якому додатково одержують металоорганічну сполуку зі сполуки формули

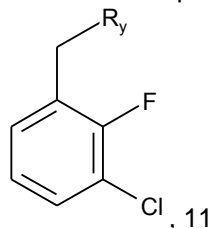
10

2



2

або її солі та проводять взаємодію металоорганічної сполуки зі сполукою формули 11:



, 11

де R<sub>y</sub> являє собою прийнятну групу, що відщеплюється, з одержанням сполуки формули 4.

15

45. Спосіб за п. 41, у якому R<sub>y</sub> являє собою трифлат, мезилат, тозилат або брозилат.

46. Спосіб кристалізації сполуки формули 10, у якому зародки кристалізації додають у розчин, який містить сполуку формули 10, одержану за способом за будь-яким з пп. 27, 28 та 32, 33.

47. Спосіб за п. 46, у якому зародок кристалізації характеризується картиною рентгенівського розсіювання на порошку з піками при кутах дифракції 2θ(°) 6,56, 13,20, 19,86, 20,84, 21,22 та 25,22 за даними рентгенівського порошкового дифрактометра.

20

48. Спосіб за п. 47, у якому зародок кристалізації характеризується картиною рентгенівського розсіювання на порошку з піками при кутах дифракції 2θ(°) 8,54, 14,02, 15,68, 17,06, 17,24, 24,16 та 25,74 за даними рентгенівського порошкового дифрактометра.

49. Спосіб за п. 47, у якому зародок кристалізації характеризується екстрапольованою температурою плавлення близько 162,1±5,0 °C.

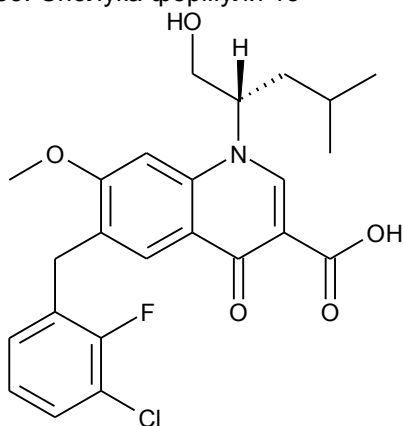
25

50. Спосіб за п. 47 або 48, у якому чистота кристала в зародку кристалізації не менше приблизно 70 %.

51. Спосіб одержання фармацевтичного складу або одиничної дозованої форми, що містить сполуку формули 10, одержану за способом за будь-яким з пп. 27-28, 32, 33 та 46-50.

5 52. Набір, що включає фармацевтичний склад або одиничну дозовану форму сполуки формули 10, одержаної за будь-яким з пп. 27-28, 32, 33 та 46-50, та інструкцію для застосування фармацевтичного складу або одиничної дозованої форми у терапії.

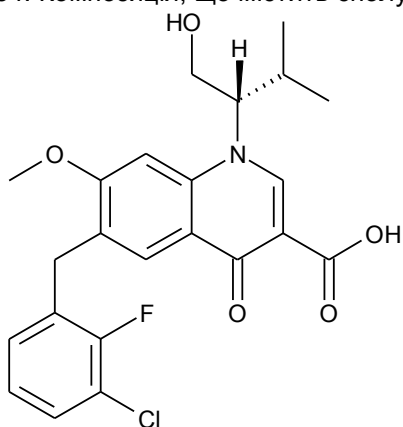
53. Сполука формули 13



13

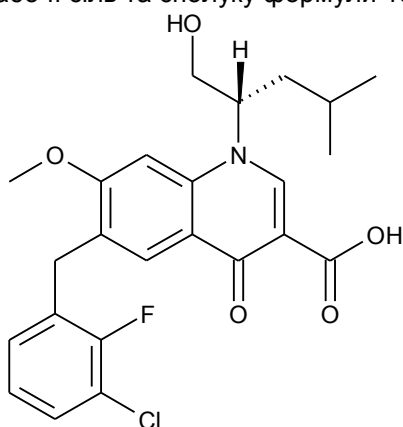
10 або її сіль.

54. Композиція, що містить сполуку формули 10



10

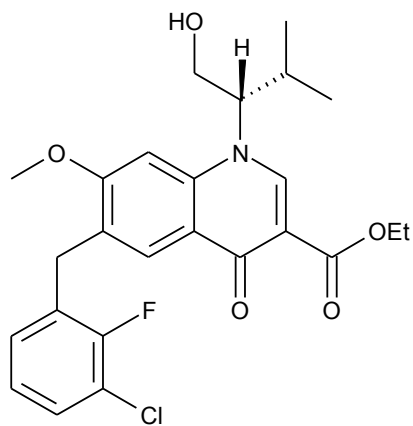
або її сіль та сполуку формули 13



13

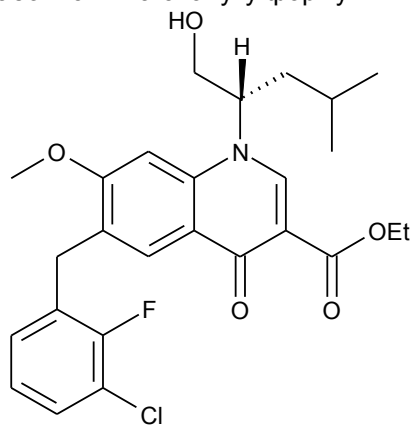
15 або її сіль.

55. Композиція, що містить сполуку формули 9a



9a

або її сіль та сполуку формули 12



12

5 або її сіль.