



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 96149

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07C 65/00

C07C 51/377 (2006.01)

C07C 67/32 (2006.01)

C07C 67/343 (2006.01)

C07C 69/738 (2006.01)

C07C 69/92 (2006.01)

C07C 69/94 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

C07D 215/56 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4-ОКСОХІНОЛІНУ

1

2

(21) а200811816

(22) 06.03.2007

(24) 10.10.2011

(86) PCT/JP2007/054348, 06.03.2007

(31) 2006-060277

(32) 06.03.2006

(33) JP

(31) 2006-060298

(32) 06.03.2006

(33) JP

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) МАЦУДА КОДЖІ, JP, АНДО КОДЖІ, JP, ОХКІ
ШІГЕДЖІ, JP, ХОШІ ДЖУН-ІЧІ, JP, ЯМАСАКІ ТА-
КАХІРО, JP

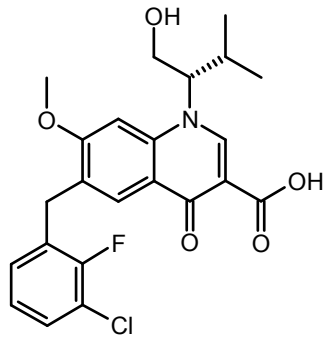
(73) ДЖЕПЕН ТОБАККО ІНК., JP

(56) WO 98/34995 A1; 13.08.1998

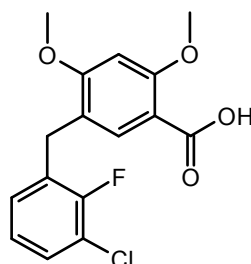
WO 95/29891 A1; 09.11.1995

JP 2006-1927 A; 05.01.2006

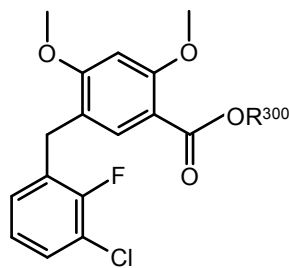
(57) 1. Спосіб одержання сполуки (10):



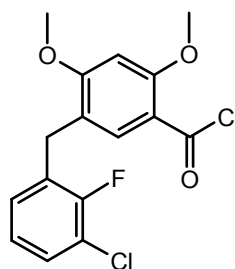
(10)

або її солі, який включає стадію одержання сполу-
ки (2-3-A):

(2-3-A)

або її солі зі сполуки, представленої формулою (2-
2-A):

(2-2-A)

де R³⁰⁰ є C₁-C₄-алкільна група;
стадію одержання сполуки (3-A):

(3-A)

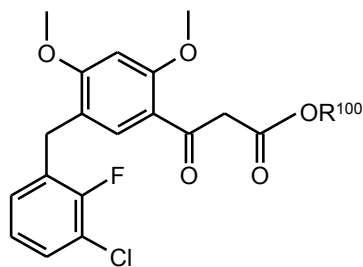
із згаданої вище сполуки (2-3-A) або її солі;

(13) C2

(11) 96149

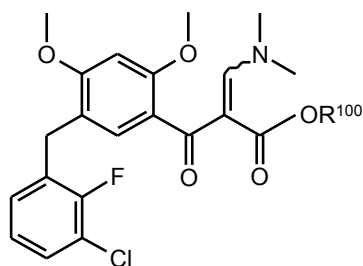
(19) UA

стадію одержання сполуки, представленої формулою (4-A):



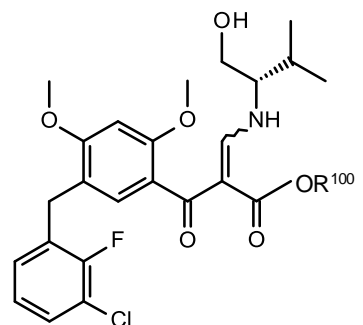
, (4-A)

де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група, або її солі із згаданої вище сполуки (3-A); стадію одержання сполуки, представленої формулою (5-A):



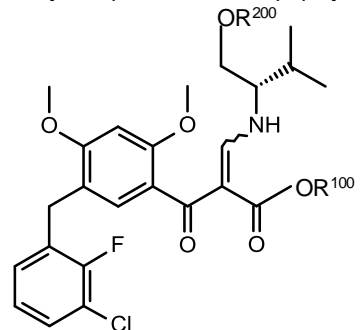
, (5-A)

де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (4-A), або її солі; стадію одержання сполуки, представленої формулою (6-A):



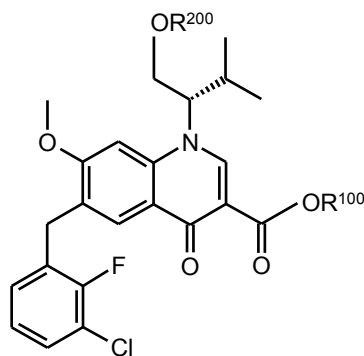
, (6-A)

де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (5-A); стадію одержання сполуки, представленої формулою (7):



, (7)

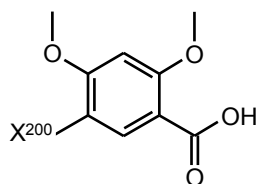
де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група і R^{200} є гідроксилзахисна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (6-A); стадію одержання сполуки, представленої формулою (9):



, (9)

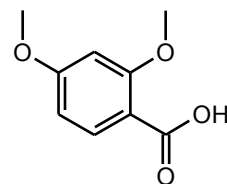
де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група і R^{200} є гідроксилзахисна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (7); і стадію одержання згаданої вище сполуки (10) або її солі із згаданої сполуки, представленої формулою (9).

2. Спосіб одержання за пунктом 1, який додатково включає стадію одержання сполуки, представленої формулою (2-A):



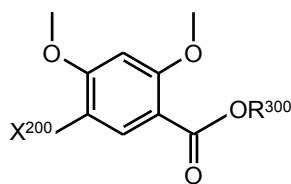
, (2-A)

де X^{200} є атом галогену, або її солі із сполуки (1-A):



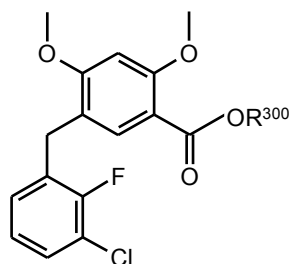
(1-A)

або її солі; стадію одержання сполуки, представленої формулою (2-1-A):



, (2-1-A)

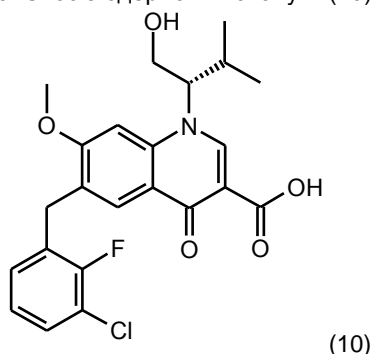
де R^{300} є C_1 - C_4 -алкільна група і X^{200} є атом галогену, із згаданої сполуки, представленої формулою (2-A) або її солі; і стадію одержання сполуки, представленої формулою (2-2-A):



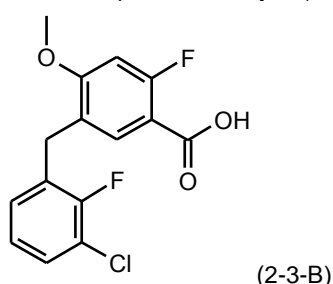
, (2-2-A)

де R^{300} є C_1 - C_4 -алкільна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (2-1-A).

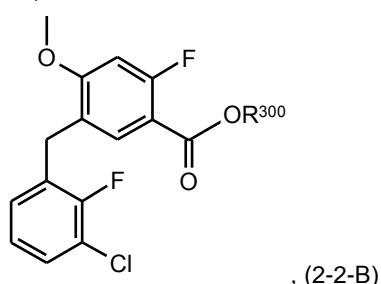
3. Спосіб одержання сполуки (10):



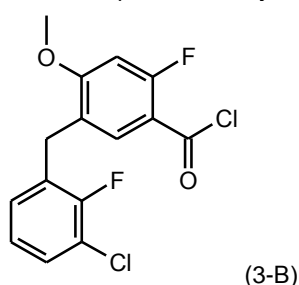
або її солі, який включає стадію одержання сполуки (2-3-B):



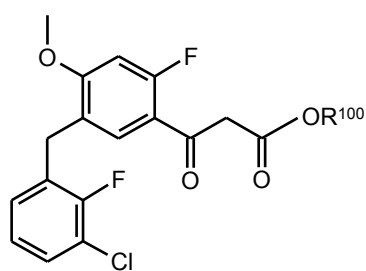
або її солі зі сполуки, представленої формулою (2-2-B):



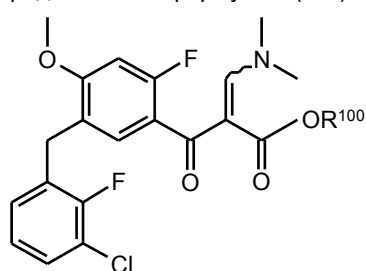
де R^{300} є C_1 - C_4 -алкільна група; стадію одержання сполуки (3-B):



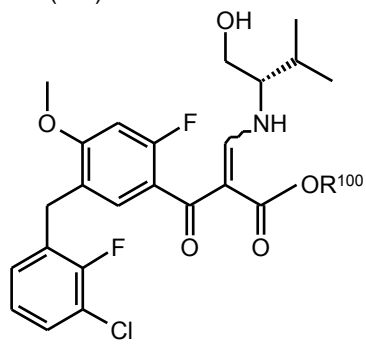
із згаданої вище сполуки (2-3-B) або її солі; стадію одержання сполуки, представленої формулою (4-B):



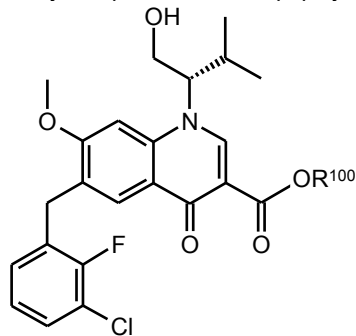
де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група, або її солі із згаданої вище сполуки (3-B); стадію одержання сполуки, представленої формулою (5-B):



де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (4-B), або її солі; стадію одержання сполуки, представленої формулою (6-B):

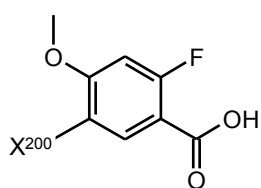


де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (5-B); стадію одержання сполуки, представленої формулою (8):

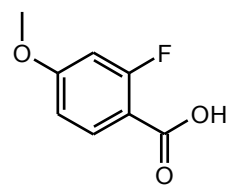


де R^{100} є C_1 - C_4 -алкільна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (6-B); і стадію одержання згаданої вище сполуки (10) або її солі із згаданої сполуки, представленої формулою (8).

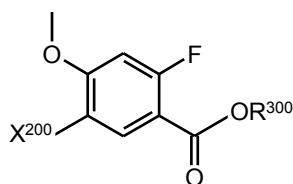
4. Спосіб одержання за пунктом 3, який додатково включає стадію одержання сполуки, представленої формулою (2-B):



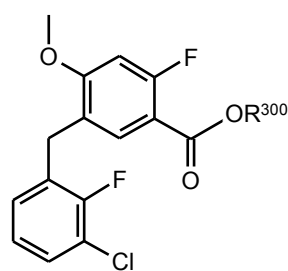
, (2-B)

де X^{200} є атом галогену, або її солі зі сполуки (1-B):

(1-B)

або її солі;
стадію одержання сполуки, представленої формулою (2-1-B):

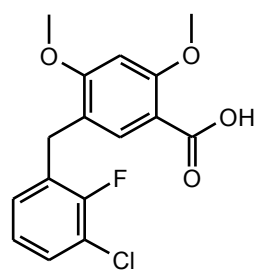
, (2-1-B)

де R^{300} означає C_1 - C_4 -алкільну групу і X^{200} є атомом галогену, із згаданої сполуки, представленої формулою (2-B); і стадію одержання сполуки, представленої формулою (2-2-B):

, (2-2-B)

де R^{300} є C_1 - C_4 -алкільна група, із згаданої сполуки, представленої формулою (2-1-B).

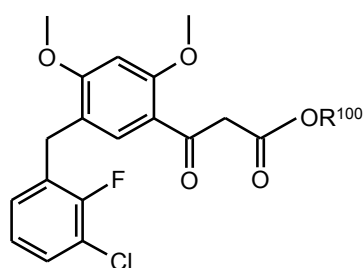
5. Сполука, представлена формулою (2-3-A):



, (2-3-A)

або її сіль.

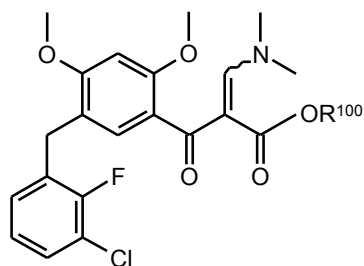
6. Сполука, представлена формулою (4-A):



, (4-A)

де R^{100} означає C_1 - C_4 -алкільну групу, або її сіль.

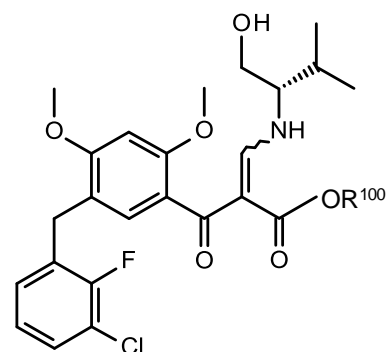
7. Сполука, представлена формулою (5-A):



, (5-A)

де R^{100} означає C_1 - C_4 -алкільну групу, або її сіль.

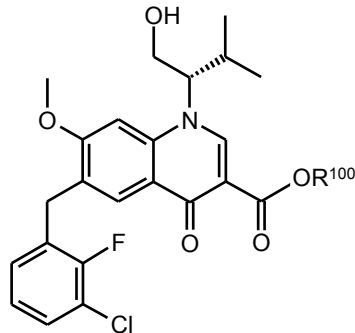
8. Сполука, представлена формулою (6-A):



, (6-A)

де R^{100} означає C_1 - C_4 -алкільну групу.

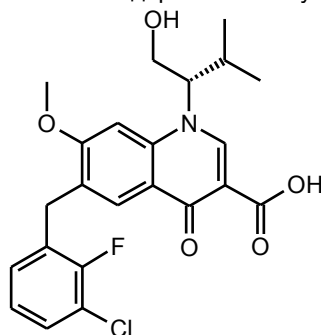
9. Сполука, представлена формулою (8):



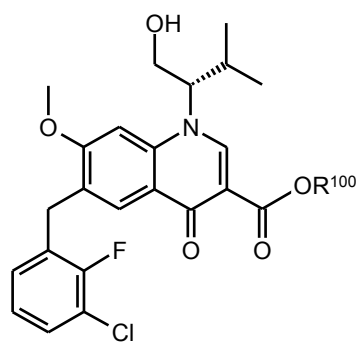
, (8)

де R^{100} означає C_1 - C_4 -алкільну групу.

10. Спосіб одержання сполуки (10):



, (10)



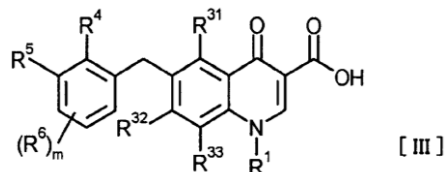
, (8)

де R^{100} означає C_1 - C_4 -алкілну групу.

або її солі, який включає стадію одержання сполуки 10 зі сполуки, представленої формулою (8):

Представлений винахід стосується сполуки корисної як синтетична проміжна сполука для одержання проти-ВІЛ агента, що має активність інгібітору інтегрази, і способу його одержання. Крім того, представлений винахід стосується способу одержання анти-ВІЛ агента, який використовує синтетичну проміжну сполуку, і т.і.

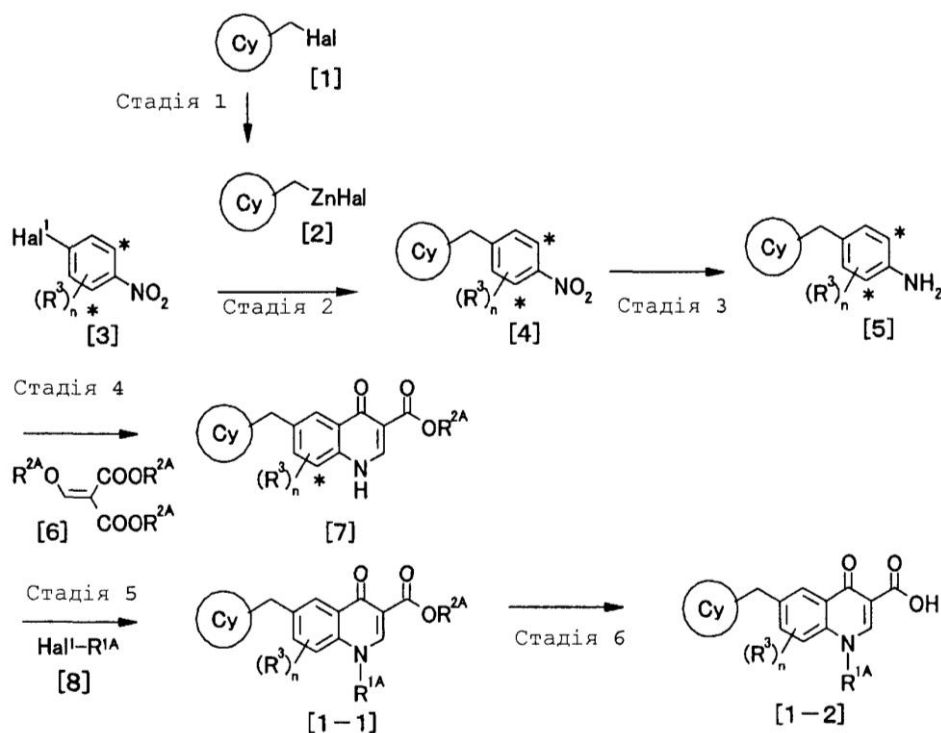
Патентне посилання 1 описує спосіб одержання 4-оксохіноліну представленою формулою [III]:



[III]

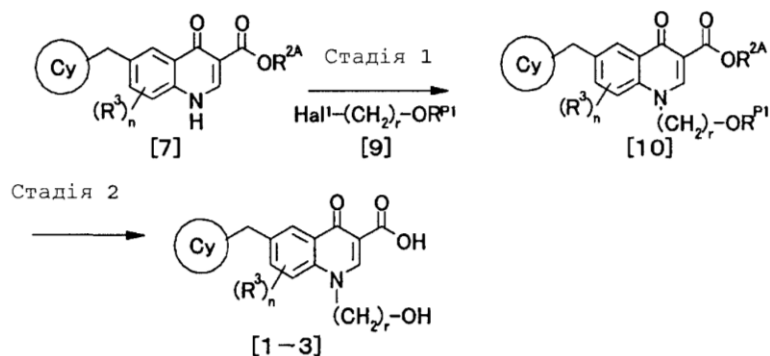
де кожен символ є таким як описано в патентному посиланні 1 (тут далі іноді згадується як сполука [III]), і особливо, відомі наступні способи одержання.

Спосіб одержання 1-1 (дивіться патентне посилання 1: сторінка 67)



Кожен символ на схемі є таким як описано в патентному посиланні 1.

Цей спосіб одержання також описаний в патентному посиланні 2, сторінка 64 (кожен символ на схемі також описаний в патентному посиланні 2).



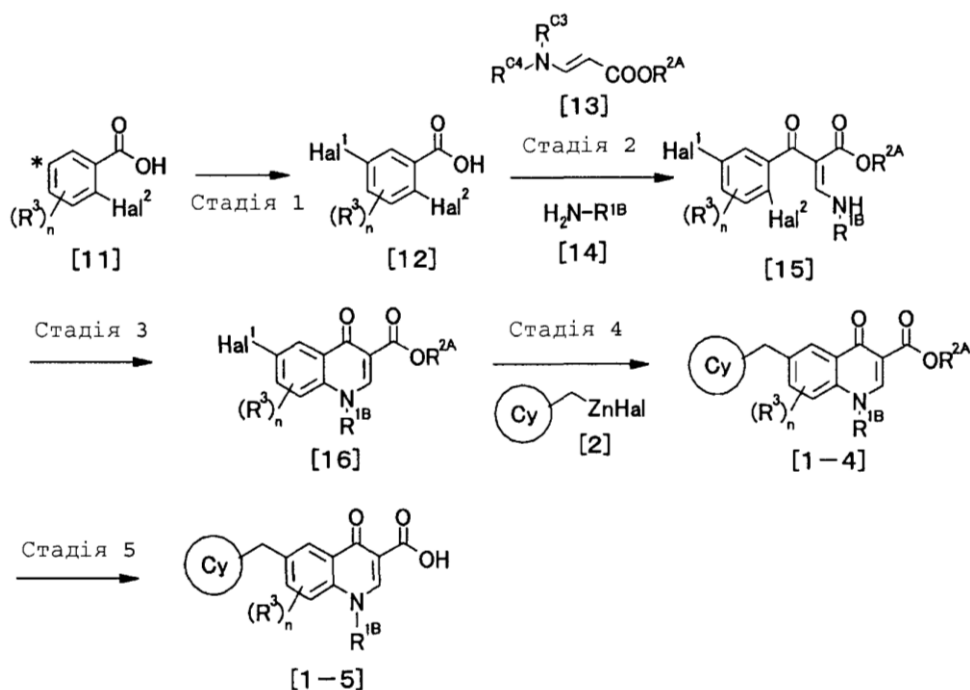
Кожен символ на схемі є таким як описано в патентному посиланні 1. Цей спосіб одержання також описаний в патентному посиланні 2, сторінка 68 (кожен символ на схемі також описаний в патентному посиланні 2).

Спосіб одержання 1-2

Приклад способу одержання використовує сполуку [9], що має гідроксил-захисну групу (дивіться патентне посилання 1: сторінка 71)

ка 68 (кожен символ на схемі також описаний в патентному посиланні 2).

Спосіб одержання 2-1 (дивіться патентне посилання 1: сторінка 72)

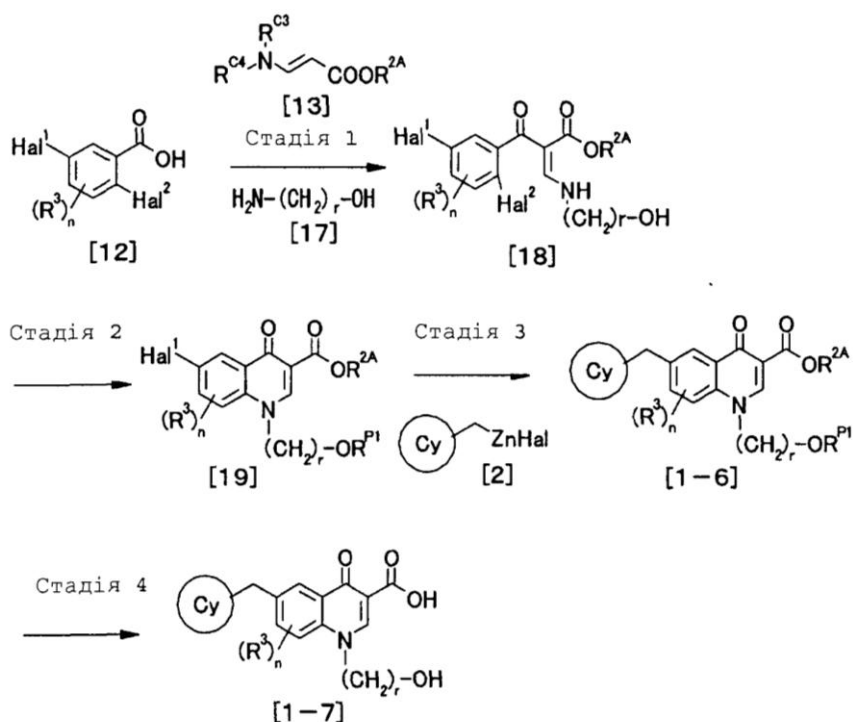


Кожен символ на схемі є таким як описано в патентному посиланні 1.

Цей спосіб одержання також описаний в патентному посиланні 2, сторінка 69 (кожен символ на схемі також описаний в патентному посиланні 2).

Спосіб одержання 2-2

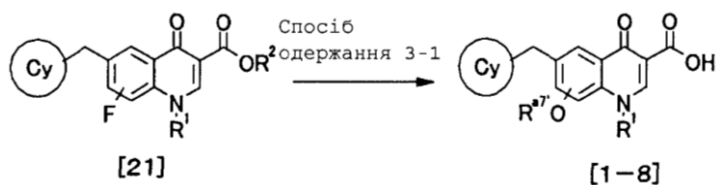
Приклад способу одержання включає стадію введення/видалення гідроксил-захисної групи (дивіться патентне посилання 1: сторінка 74)



Кожен символ на схемі є таким як описано в патентному посиланні 1. Цей спосіб одержання також описаний в патентному посиланні 2, сторін-

ка 72 (кожен символ на схемі також описаний в патентному посиланні 2).

Спосіб одержання 3 (дивіться патентне посилання 1: сторінка 76)

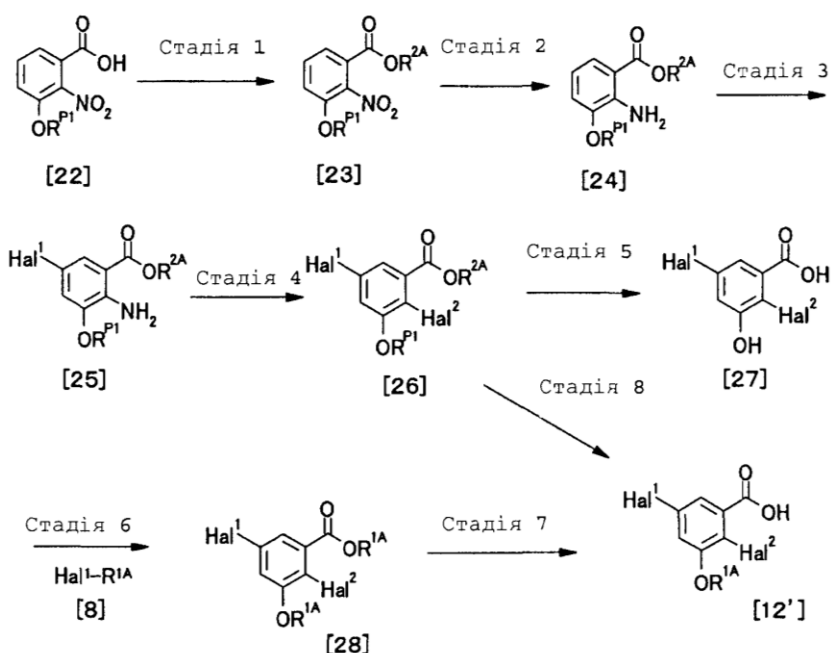


Кожен символ на схемі є таким як описано в патентному посиланні 1.

Цей спосіб одержання також описаний в патентному посиланні 2, сторінка 74 (кожен символ на схемі також описаний в патентному посиланні 2).

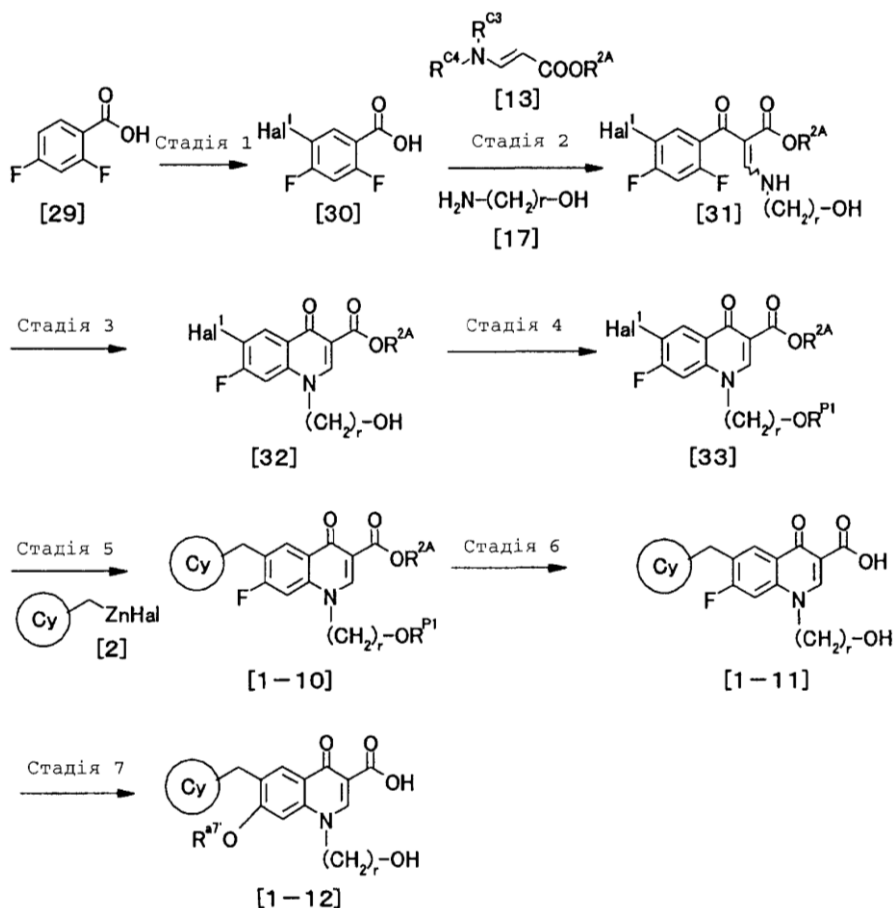
Спосіб одержання 4 (дивіться патентне посилання 1: сторінка 77)

Приклади способів одержання згаданої вище сполуки [12] більш конкретно приведені нижче.



Кожен символ на схемі є таким як описано в патентному посиланні 1.

Спосіб одержання 5 (дивіться патентне посилання 1: сторінка 79)



Кожен символ на схемі є таким як описано в патентному посиланні 1.

Спосіб одержання також описаний в патентному посиланні 2, сторінка 78 (кожен символ на схемі також описаний в патентному посиланні 2).

Згаданий вище спосіб одержання 1-1 і спосіб одержання 2-1, відповідно, стосується способу одержання сполуки [1-2] і сполуки [1-5], що відповідає згаданій вище сполуці [III].

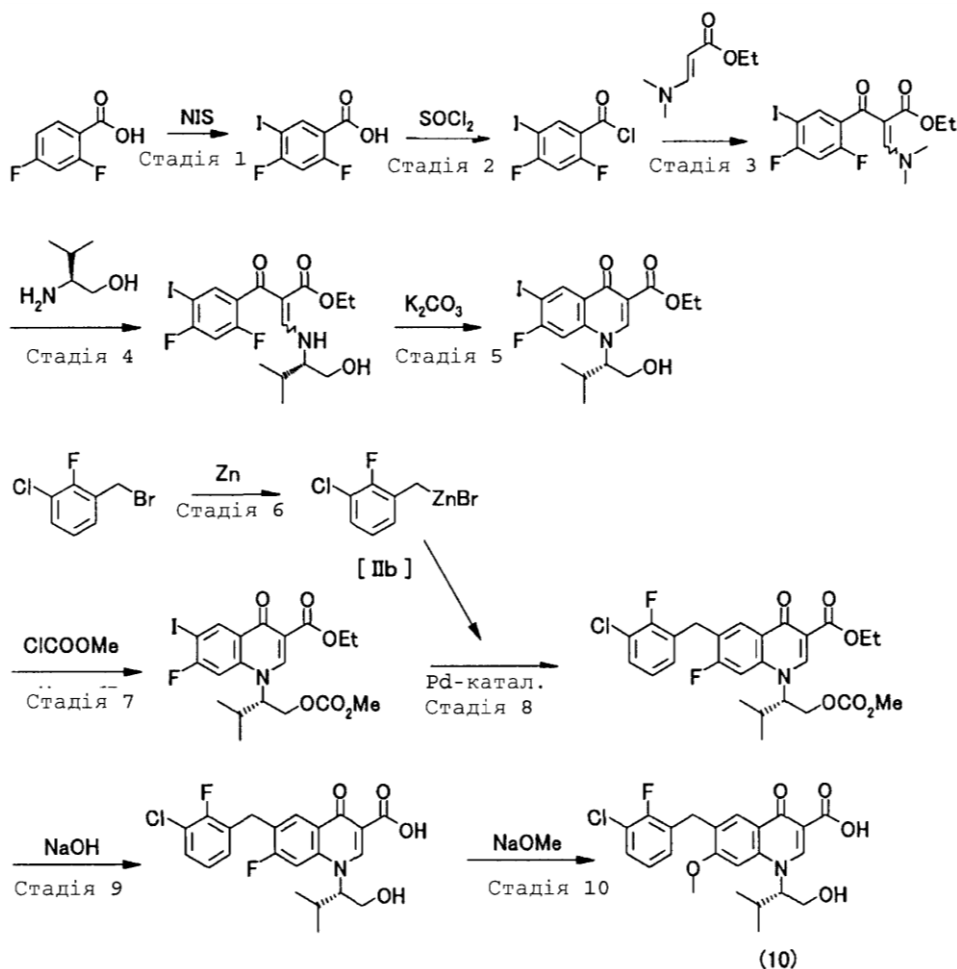
Спосіб одержання 1-2, спосіб одержання 2-2 і спосіб одержання 5 показує приклади одержання включаючи введення/видалення гідроксил-захисної групи.

Крім того, спосіб одержання 3 описує спосіб введення замісника після утворення 4-оксохінолінового кільця, і спосіб одержання 4 описує приклади способів одержання сполуки [12] більш особливо.

Крім того, патентне посилання 1 описує, як одну з сполук особливо корисну як анти-ВІЛ агенти з ряду сполук [III], 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонову кислоту (тут далі іноді згадується як сполука (10)) і спосіб її одержання.

Особливо, Приклад 4-32 в патентному посиланні 1 описує наступний приклад одержання.

Крім того, одержання 2,4-дифтор-5-йодбензойної кислоти (вихідний матеріал) описується в патентному посиланні 1, Приклад 4-33, стадія 1.

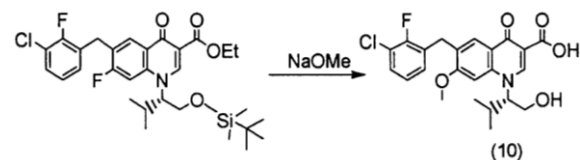


де NIS є N-йодсукцинімід, Катал, є каталізатор і інші символи є такими як визначено в патентному посиланні 1.

Цей спосіб одержання також описаний в патентному посиланні 2, сторінка 112, Допоміжний Приклад 9.

Як спосіб одержання подібний до цього способу одержання, патентне посилання 3 описує, на сторінці 23, Приклад 2-1, спосіб одержання, де гідроксил-захисною групою є трет-бутилдиметилсилільну групу. Крім того, патентне посилання 3, сторінка 12, Допоміжний Приклад 1; сторінка 17, Приклад 1 і сторінка 39, Приклад 2-4 описує спосіб безпосереднього одержання сполуки (10) з сполуки, де гідроксил-захисною групою є

трет-бутилдиметилсилільна група, як показано нижче.

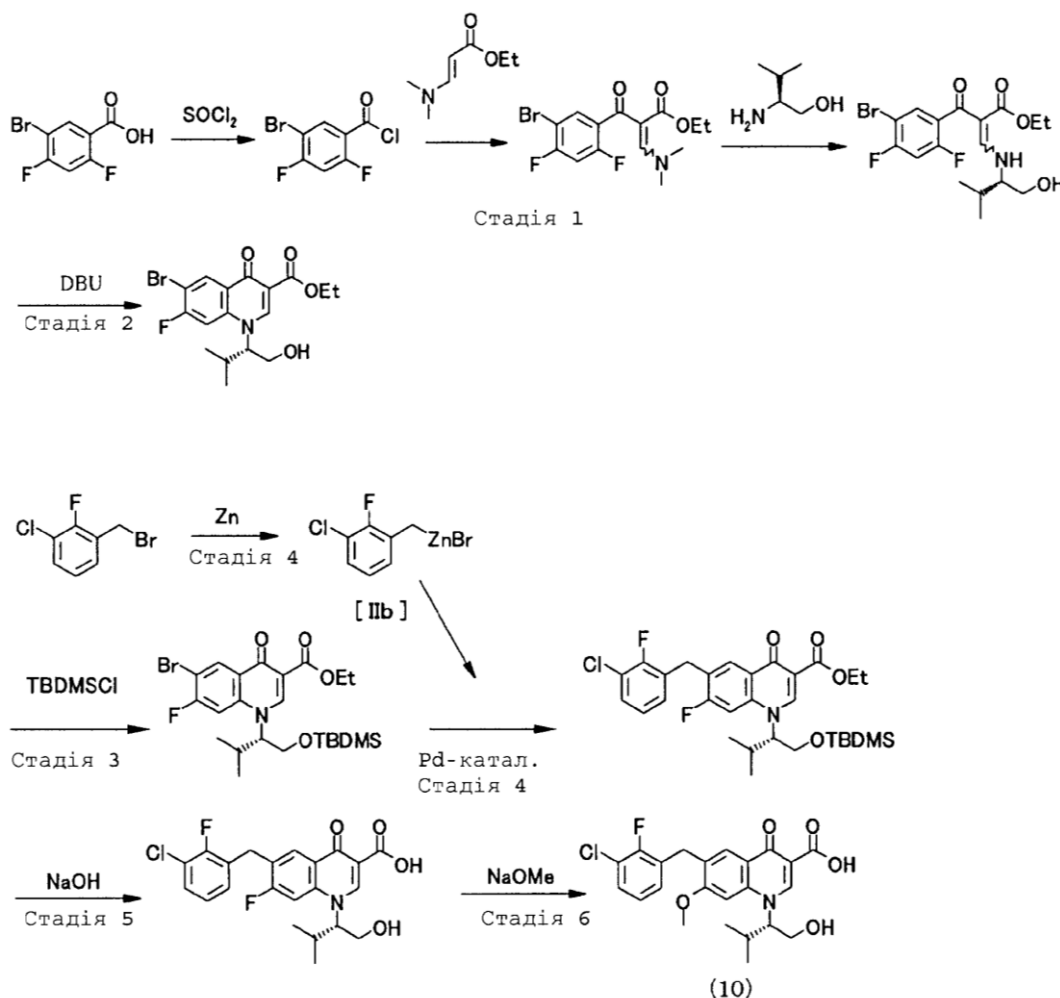


Крім того, патентне посилання 1, сторінка 81, Допоміжний Приклад 1, або патентне посилання 2, сторінка 80, Допоміжний Приклад 1 описує, що 2,3-дихлорбензилцинкхлорид, який є аналогом 3-хлор-2-фторбензилцинкхлориду, одержують на згаданий вище стадія 6, можна одержати таким же самим чином з 2,3-дихлорбензилхлориду.



Патентне посилання 3 описує Спосіб одержання сполуки (10). Особливо, патентне посилан-

ня 3 описує наступний приклад одержання в Прикладі 2-2, сторінка 28.



де DBU є 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен, Катал., є каталізатор, і інші символи є такими як визначено в патентному посиланні 3.

В той час як патентне посилання 1, патентне посилання 2 і патентне посилання 3 описують способи одержання сполуки (10), способи одержання включають наступні аспекти.

- На кінцевій стадії (алкоксилування, зокрема метоксилювання), димер є побічним продуктом в залежності від використовуваної основи. В цьому випадку, також необхідна стадія видалення побічного димеру, який значно зменшує вихід.

- Коли фторид натрію, що утворюється як побічний продукт на кінцевій стадії (алкоксилування, особливо метоксилювання), підкислити на стадії обробки, утворюється фторводнева кислота, що викликає корозію обладнання. Таким чином, необхідна операція по видаленню фториду натрію і ця операція є складною.

- Виходячи із шкідливого впливу фторводневої кислоти, що утворюється при замиканні циклу, на

виробниче обладнання, спосіб є незадовільним з точки зору його промислового застосування.

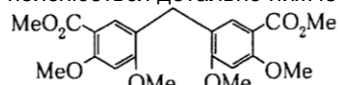
- Видалення побічного продукту в реакції замість сполуки [lib] є складним (оскільки алкілцинкове похідне використовується разом з паладієвим каталізатором, необхідною є операція по видаленню солі цинку і солі паладію, як домішок, і операція є складною).

- Необхідно багато операцій по захисту гідроксильної групи метилхлорформіатом на підготовчій стадії реакції із введення сполуки [lib], а також по зняттю захисту на пізнішій стадії, і ці операції є ускладнюючими.

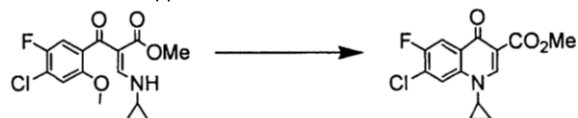
- Стадія використання 3-хлор-2-фторбензилброміду для одержання сполуки [Mb] не є прийнятною при промислового виробництві, оскільки сполука має високі корозійні властивості.

Згаданий вище спосіб одержання, що включає ці стадії, має багато аспектів для покращення його промислового застосування, і бажаною є розробка більш кращого способу одержання сполуки (10).

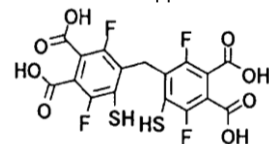
Крім того, в той час як не-патентне посилання 1 описує наступну бензойну кислоту і т.і., не описується сполука (2') представленого винаходу, що пояснюється детально нижче.



Крім того, патентне посилання 4 описує, в реакції замиканню циклу з формування 4-оксохінолінового скелету, приклад одержання 4-оксохінолінового скелету з наступного естеру акрилової кислоти і т.і. Однак, відсутній опис способу одержання сполуки (9) з сполуки (7), або сполуки (8) із сполуки (6-B) представленого винаходу, що пояснюється детально нижче.

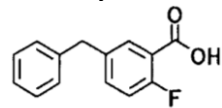


Патентне посилання 5 (дивіться сторінку 11, сполука 2-12) описує наступну бензойну кислоту [A] і т.і., як фоточутливі матеріали. Однак, відсутній опис сполуки (2') представленого винаходу, що пояснюється детально нижче.



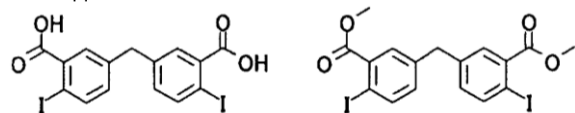
[A]

Крім того, не-патентне посилання 2 описує наступну бензойну кислоту [B] і т.і (дивіться схему 2). Однак, відсутній опис сполуки (2') представленого винаходу, що пояснюється детально нижче.



[B]

Крім того, не-патентне посилання 3 описує наступні бензойні кислоти [C] і [D] і т.і (дивіться сторінку 3512, сполуки 10 і 12). Однак, відсутній опис сполуки (2') представленого винаходу, що пояснюється детально нижче.



[C]

[D]

[Патентне посилання 1] WO 04/046115

[Патентне посилання 2] WO 05/113509

[Патентне посилання 3] WO 05/113508

[Патентне посилання 4] US 4695646 (колонка 15, рядок 40)

[Патентне посилання 5] JP-A-11-84556

[Не-патентне посилання 1] Журнал Органической Химии, том 6, номер 1, сторінки 68-71, 1970 (сторінка 70, 3)

[Не-патентне посилання 2] Synlett, vol.5, p.447-448, 1996

[Не-патентне посилання 3] Macromolecules, vol.28, p.3509-3515, 1995

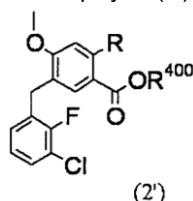
Проблеми, що вирішуються винаходом

Ціллю представленого винаходу є забезпечення сполуки корисної як синтетична проміжна сполука для анти-ВІЛ агента, що має активність інгібітору інтегрази, і способу її одержання, і способу одержання анти-ВІЛ агента, що використовує синтетичну проміжну сполуку.

Засоби вирішення проблем

З огляду на згадану вище ціль, винахідники провели інтенсивні дослідження в спробі знайти покращений спосіб одержання згаданої вище сполуки [III], особливо сполуки (10), і знайшли, що сполука представлена формулою (2') (тут далі іноді згадується як сполука (2')) або її сіль є корисною як її синтетична проміжна сполука, яка призводить до створення представленого винаходу.

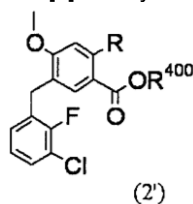
Формула (2'):



(2')

де R є атом фтору або метоксигрупа і R⁴⁰⁰ є атом водню або C₁-C₄ алкільна група. Більш особливо, представлений винахід є таким як показано в наступних пунктах [1]-[45].

[1] Сполука представлена формулою (2'):

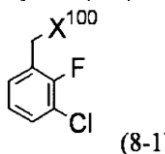


(2')

де R є атом фтору або метоксигрупа і R⁴⁰⁰ є атом водню або C₁-C₄ алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (2')), або її сіль.

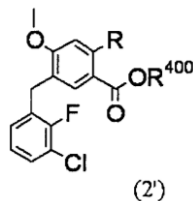
[2] Сполука згадана вище [1], де R є метоксигрупа, або її сіль.

[3] Застосування сполуки представлені формулою (8-1):



(8-1)

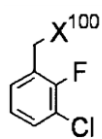
де X¹⁰⁰ є атом галогену (тут далі іноді згадується як сполука (8-1)) для одержання сполуки представлені формулою (2'):



(2')

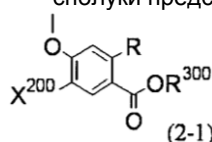
де R є атом фтору або метоксигрупа і R⁴⁰⁰ є атом водню або C₁-C₄ алкільна група, або її солі.

[4] Застосування сполуки представлені формулою (8-1):



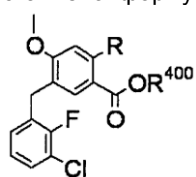
(8-1)

де X^{100} є атом галогену, і
сполуки представлені формулою (2-1):



(2-1)

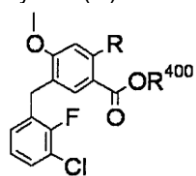
де R є атом фтору або метоксигрупа, R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група і X^{200} є атом галогену (тут далі іноді згадується як сполука (2-1)) в присутності атому металу M^1 , для одержання сполуки представлені формулою (2'):



(2')

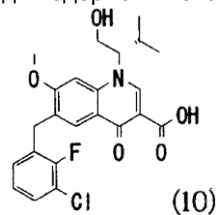
де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{400} є атом водню або C_1 - C_4 алкільна група, або її солі.

[5] Застосування сполуки представлені формулою (2'):



(2')

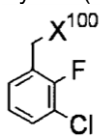
де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{400} є атом водню або C_1 - C_4 алкільна група, або її солі, для одержання сполуки (10):



(10)

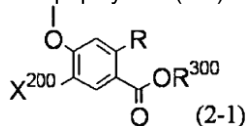
або її солі.

[6] Застосування сполуки представлені формулою (8-1):



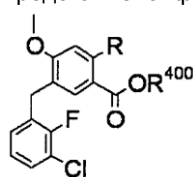
(8-1)

де X^{100} є атом галогену, сполуки представлені формулою (2-1):



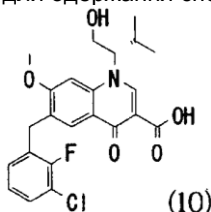
(2-1)

де R є атом фтору або метоксигрупа, R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група і X^{200} є атом галогену, і сполуки представлені формулою (2'):



(2')

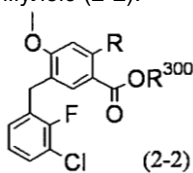
де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{400} є атом водню або C_1 - C_4 алкільна група, або її солі, для одержання сполуки (10):



(10)

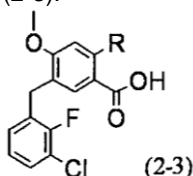
або її солі.

[7] Застосування сполуки представлені формулою (2-2):



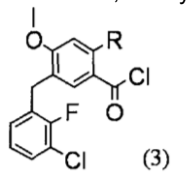
(2-2)

де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (2-2)), сполуки представлені формулою (2-3):



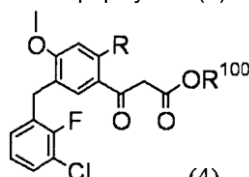
(2-3)

де R є атом фтору або метоксигрупа (тут далі іноді згадується як сполука (2-3)), або її солі, сполуки представлені формулою (3):



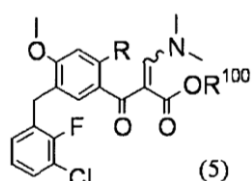
(3)

де R є атом фтору або метоксигрупа (тут далі іноді згадується як сполука (3)), сполуки представлені формулою (4):

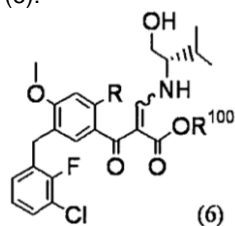


(4)

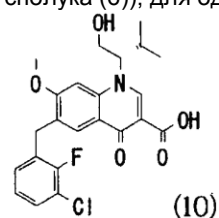
де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (4)), або її солі, сполуки представлені формулою (5):



де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (5)), і сполуки представленої формулою (6):

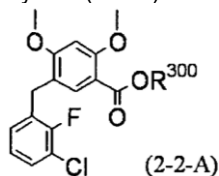


де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (6)), для одержання сполуки (10):

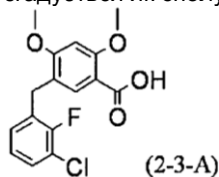


або її солі.

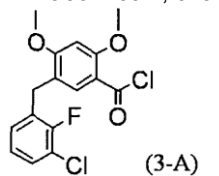
[8] Застосування сполуки представленої формулою (2-2-A):



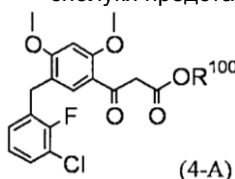
де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (2-2-A)), сполуки (2-3-A):



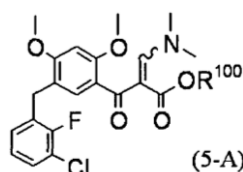
або її солі, сполуки (3-A):



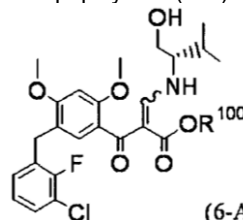
сполуки представленої формулою (4-A):



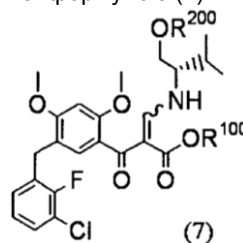
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (4-A)), або її солі, сполуки представленої формулою (5-A):



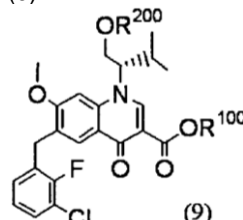
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (5-A)), сполуки представленої формулою (6-A):



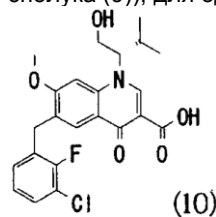
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (6-A)), сполуки представленої формулою (7):



де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група і R^{200} є гідроксил-захисна група (тут далі іноді згадується як сполука (7)), і сполуки представленої формулою (9):

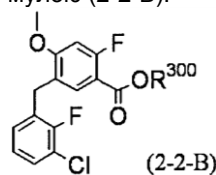


де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група і R^{200} є гідроксил-захисна група (тут далі іноді згадується як сполука (9)), для одержання сполуки (10):

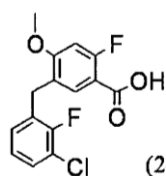


або її солі.

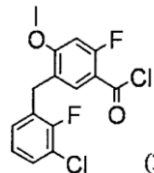
[9] Застосування сполуки представленої формулою (2-2-B):



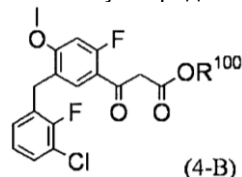
де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (2-2-B)), сполуки (2-3-B):



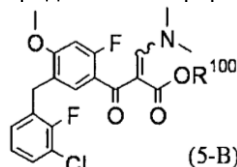
(2-3-B)
або її солі, сполуки (3-B):



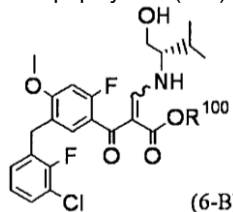
(3-B)
сполуки представленої формулою (4-B):



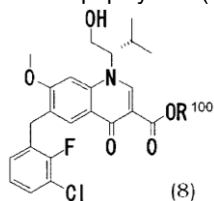
(4-B)
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (4-B)), або її солі, сполуки представленої формулою (5-B):



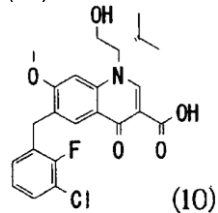
(5-B)
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (5-B)), сполуки представленої формулою (6-B):



(6-B)
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (6-B)), і сполуки представленої формулою (8):

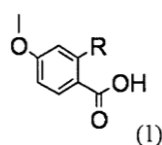


(8)
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (8)), для одержання сполуки (10):

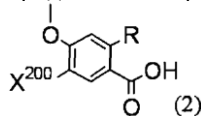


(10)
або її солі.

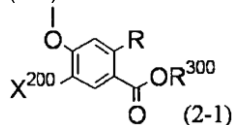
[10] Застосування сполуки представленої формулою (1):



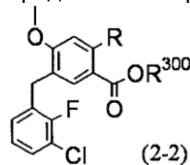
(1)
де R є атом фтору або метоксигрупа (тут далі іноді згадується як сполука (1)), або її солі, сполуки представленої формулою (2):



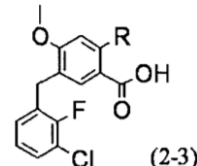
(2)
де R є атом фтору або метоксигрупа і X^{200} є атом галогену (тут далі іноді згадується як сполука (2)), або її солі, сполуки представленої формулою (2-1):



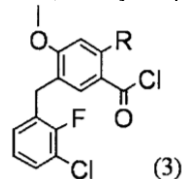
(2-1)
де R є атом фтору або метоксигрупа, R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група і X^{200} є атом галогену, сполуки представленої формулою (2-2):



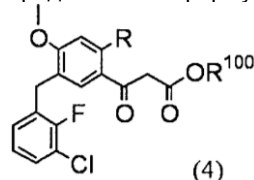
(2-2)
де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група, сполуки представленої формулою (2-3):



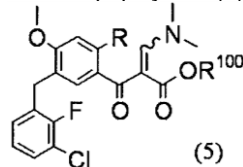
(2-3)
де R є атом фтору або метоксигрупа, або її солі, сполуки представленої формулою (3):



(3)
де R є атом фтору або метоксигрупа, сполуки представленої формулою (4):

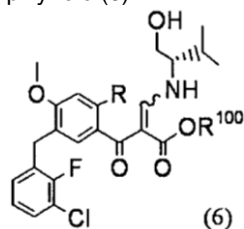


(4)
де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, або її солі, сполуки представленої формулою (5):

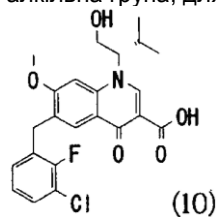


(5)

де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, і сполуки представленої формулою (6):

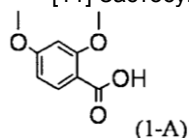


де R є атом фтору і метоксигрупа і R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, для одержання сполуки (10):

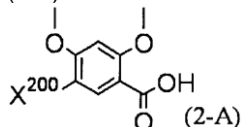


або її солі.

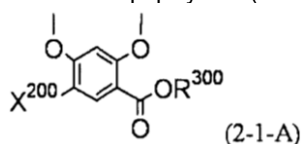
[11] Застосування сполуки (1-A):



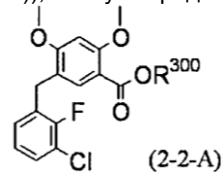
або її солі, сполуки представленої формулою (2-A):



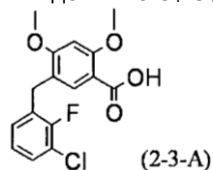
де X^{200} є атом галогену (тут далі іноді згадується як сполука (2-A)), або її солі, сполуки представленої формулою (2-1-A):



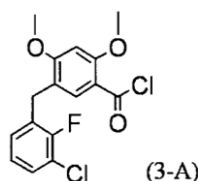
де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група і X^{200} є атом галогену (тут далі іноді згадується як сполука (2-1-A)), сполуки представленої формулою (2-2-A):



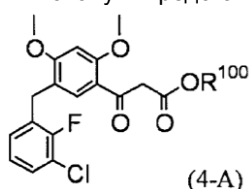
де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група, сполуки (2-3-A):



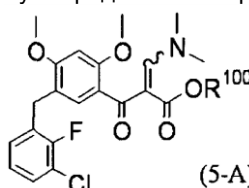
або її солі, сполуки (3-A):



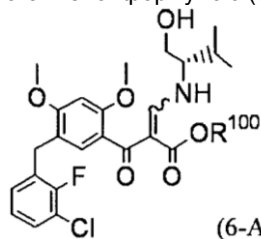
сполуки представленої формулою (4-A):



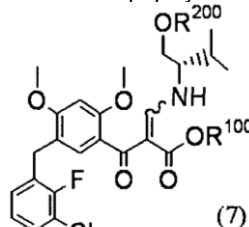
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, або її солі, сполуки представленої формулою (5-A):



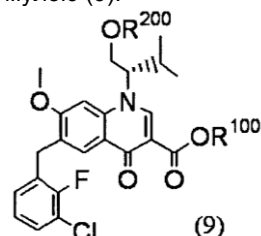
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, сполуки представленої формулою (6-A):



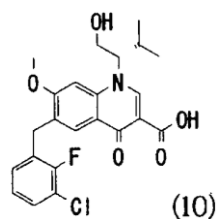
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, сполуки представленої формулою (7):



де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група і R^{200} є гідроксил-захисна група, і сполуки представленої формулою (9):

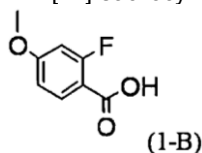


де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група і R^{200} є гідроксил-захисна група, для одержання сполуки (10):

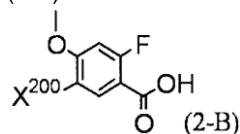


або її солі.

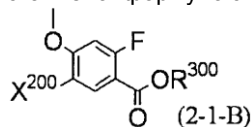
[12] Застосування сполуки (1-B):



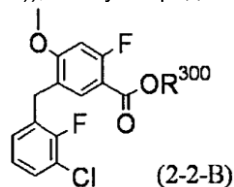
або її солі, сполуки представленої формулою (2-B):



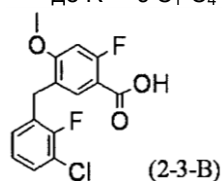
де X^{200} є атом галогену (тут далі іноді згадується як сполука (2-B)), або її солі, сполуки представленої формулою (2-1-B):



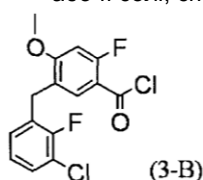
де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група і X^{200} є атом галогену (тут далі іноді згадується як сполука (2-1-B)), сполуки представленої формулою (2-2-B):



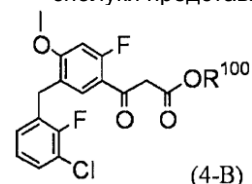
де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група, сполуки (2-3-B):



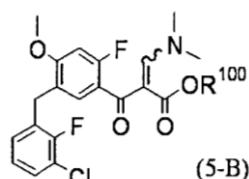
або її солі, сполуки (3-B):



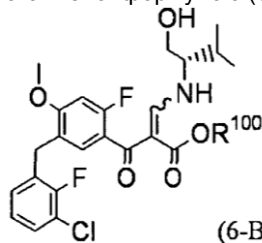
сполуки представленої формулою (4-B):



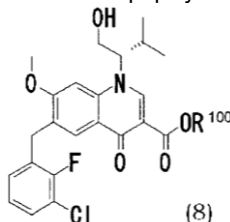
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, або її солі, сполуки представленої формулою (5-B):



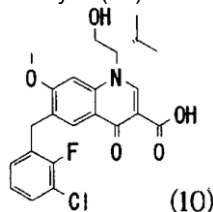
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, сполуки представленої формулою (6-B):



де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, і сполуки представленої формулою (8):

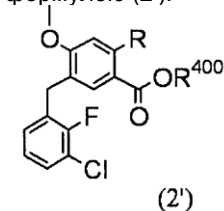


де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, для одержання сполуки (10):

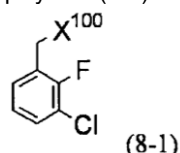


або її солі.

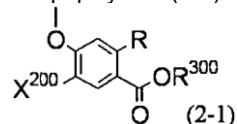
[13] Спосіб одержання сполуки представленої формулою (2'):



де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{400} є атом водню або C_1 - C_4 алкільна група, або її солі, який включає реакцію сполуки представленої формулою (8-1):

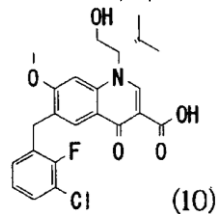


де X^{100} є атом галогену, із сполукою представленої формулою (2-1):

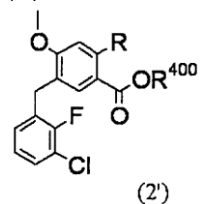


де R є атом фтору або метоксигрупа, R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група і X^{200} є атом галогену, в присутності атому металу M^1 .

[14] Спосіб одержання наступної сполуки (10), або її солі, що включає одержання сполуки (10):

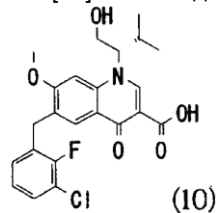


або її солі з сполуки представленої формулою (2'):

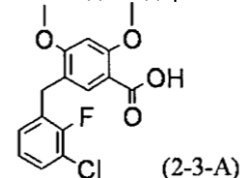


де R є атом фтору або метоксигрупа і R^{400} є атом водню або C_1 - C_4 алкільна група, або її солі.

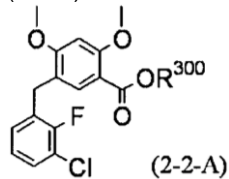
[15] Спосіб одержання сполуки (10):



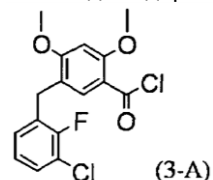
або її солі, який включає стадію одержання сполуки (2-3-A):



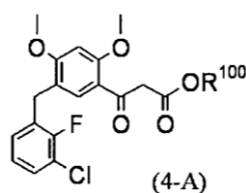
або її солі, з сполуки представленої формулою (2-2-A):



де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група; стадію одержання сполуки (3-A):

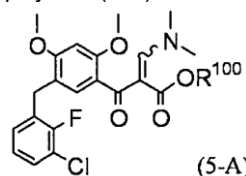


із згаданої вище сполуки (2-3-A) або її солі; стадію одержання сполуки представленої формулою (4-A):



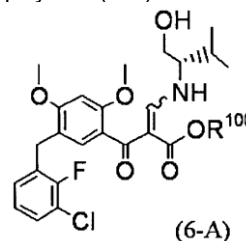
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, або її солі, із згаданої вище сполуки (3-A);

стадію одержання сполуки представленої формулою (5-A):



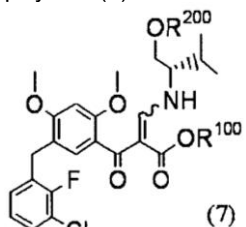
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, із згаданої вище сполуки (4-A) або її солі;

стадію одержання сполуки представленої формулою (6-A):



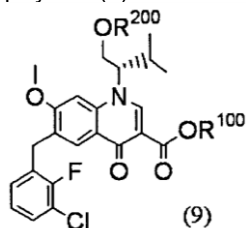
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, із згаданої вище сполуки (5-A);

стадію одержання сполуки представленої формулою (7):



де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група і R^{200} є гідроксил-захисна група, із згаданої вище сполуки (6-A);

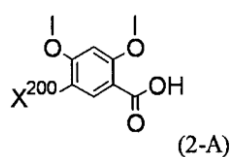
стадію одержання сполуки представленої формулою (9):



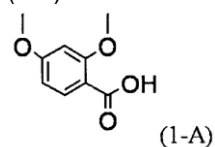
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група і R^{200} є гідроксил-захисна група, із згаданої вище сполуки (7); і

стадію одержання згаданої вище сполуки (10) або її солі із згаданої вище сполуки (9).

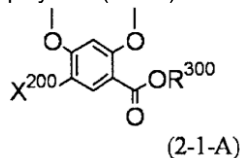
[16] Спосіб одержання згаданий вище в [15], який додатково включає стадію одержання сполуки представленої формулою (2-A):



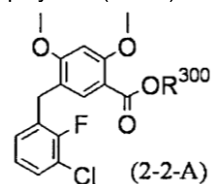
де X^{200} є атом галогену, або її солі, з сполуки (1-A):



або її солі;
стадію одержання сполуки представленої формулою (2-1-A):

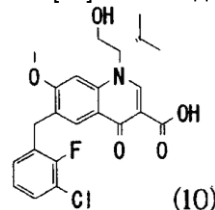


де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група і X^{200} є атом галогену, із згаданої вище сполуки (2-A) або її солі; і стадію одержання сполуки представленої формулою (2-2-A):

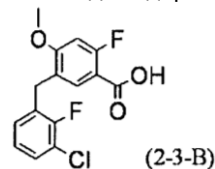


де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група, із згаданої вище сполуки (2-1-A).

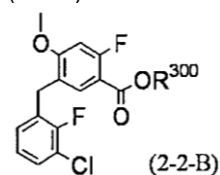
[17] Спосіб одержання сполуки (10):



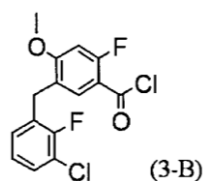
або її солі, який включає
стадію одержання сполуки (2-3-B):



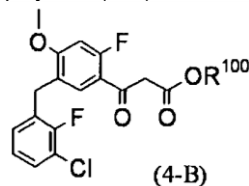
або її солі, з сполуки представленої формулою (2-2-B):



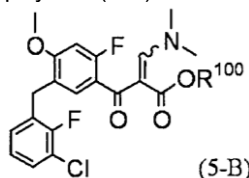
де R^{300} є C_1 - C_4 алкільна група;
стадію одержання сполуки (3-B):



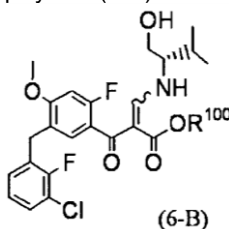
із згаданої вище сполуки (2-3-B) або її солі;
стадію одержання сполуки представленої формулою (4-B):



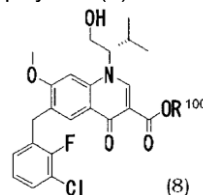
де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, або її солі, із згаданої вище сполуки (3-B);
стадію одержання сполуки представленої формулою (5-B):



де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, із згаданої вище сполуки (4-B) або її солі;
стадію одержання сполуки представленої формулою (6-B):

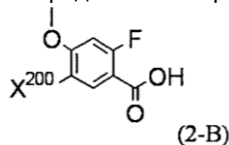


де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, із згаданої вище сполуки (5-B);
стадію одержання сполуки представленої формулою (8):

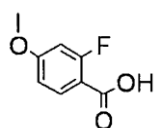


де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, із згаданої вище сполуки (6-B); і стадію одержання згаданої вище сполуки (10) або її солі із згаданої вище сполуки (8).

[18] Спосіб одержання згаданий вище в [17], який додатково включає стадію одержання сполуки представленої формулою (2-B):

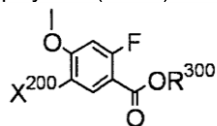


де X^{200} є атом галогену, або її солі, з сполуки (1-B):



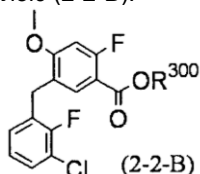
(1-B)

або її солі;
стадію одержання сполуки представленої формулою (2-1-B):



(2-1-B)

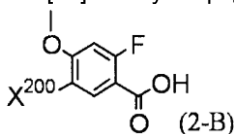
де R³⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група і X²⁰⁰ є атом галогену, із згаданої вище сполуки (2-B) або її солі; і стадію одержання сполуки представленої формулою (2-2-B):



(2-2-B)

де R³⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, із згаданої вище сполуки (2-1-B).

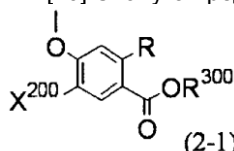
[19] Сполука представлена формулою (2-B):



(2-B)

де X²⁰⁰ є атом галогену, або її сіль.

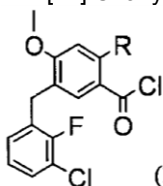
[20] Сполука представлена формулою (2-1):



(2-1)

де R є атом фтору або метоксигрупа, R³⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група і X²⁰⁰ є атом галогену.

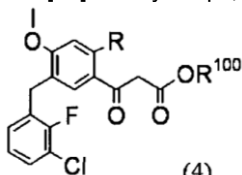
[21] Сполука представлена формулою (3):



(3)

де R є атом фтору або метоксигрупа.

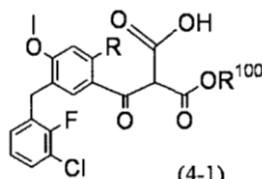
[22] Сполука представлена формулою (4):



(4)

де R є атом фтору або метоксигрупа і R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, або її сіль.

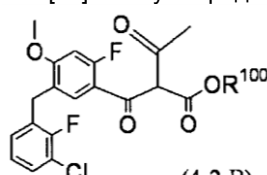
[23] Сполука представлена формулою (4-1)



(4-1)

де R є атом фтору або метоксигрупа і R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (4-1)), або її сіль.

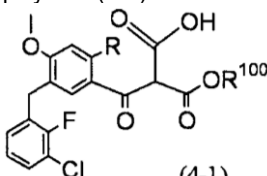
[24] Сполука представлена формулою (4-2-B):



(4-2-B)

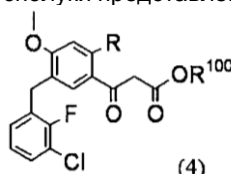
де R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (4-2-B)), або її сіль.

[25] Застосування сполуки представленої формулою (4-1):



(4-1)

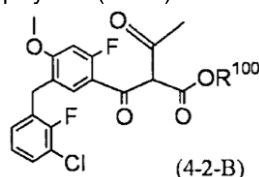
де R є атом фтору або метоксигрупа і R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, або її солі, для одержання сполуки представленої формулою (4):



(4)

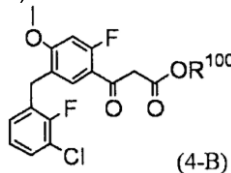
де R є атом фтору або метоксигрупа і R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, або її солі.

[26] Застосування сполуки представленої формулою (4-2-B):



(4-2-B)

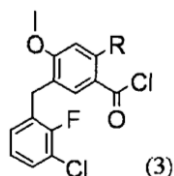
де R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, або її солі, для одержання сполуки представленої формулою (4-B):



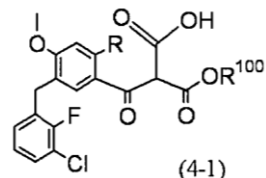
(4-B)

де R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, або її солі.

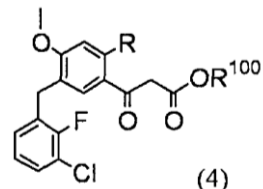
[27] Застосування сполуки представленої формулою (3):



де R є атом фтору або метоксигрупа, і сполуки представлені формулою (4-1):

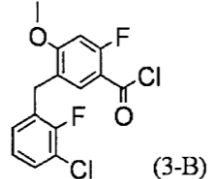


де R є атом фтору або метоксигрупа і R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група (тут далі іноді згадується як сполука (4-1)), або її солі, для одержання сполуки представлені формулою (4):

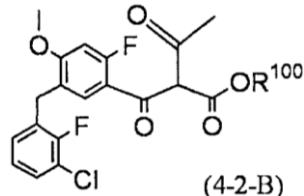


де R є атом фтору або метоксигрупа і R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, або її солі.

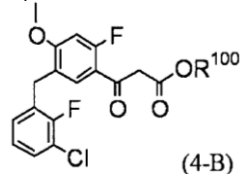
[28] Застосування сполуки (3-B):



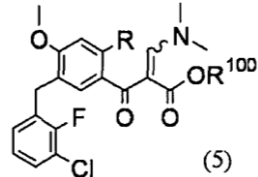
і сполуки представлені формулою (4-2-B):



де R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, або її солі, для одержання сполуки представлені формулою (4-B):

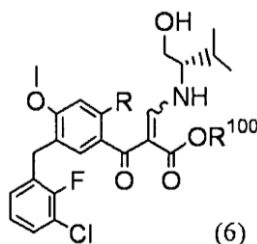


де R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, або її солі.
[29] Сполука представлена формулою (5):



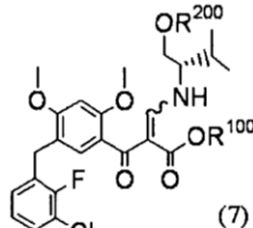
де R є атом фтору або метоксигрупа і R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група.

[30] Сполука представлена формулою (6):



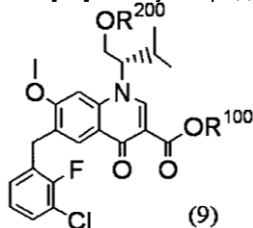
де R є атом фтору або метоксигрупа і R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група.

[31] Сполука представлена формулою (7):



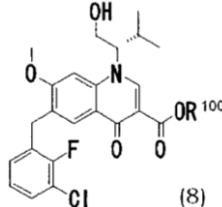
де R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група і R²⁰⁰ є гідроксил-захисна група.

[32] Сполука представлена формулою (9):



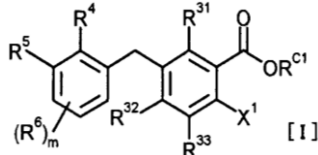
де R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група і R²⁰⁰ є гідроксил-захисна група.

[33] Сполука представлена формулою (8):



де R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група.

[34] Сполука представлена формулою [I]:



де R^{C1} є атом водню або карбоксил-захисна група,

X¹ є атом галогену,
R⁴ і R⁶ є однаковими або різними і кожен є групою, що вибирають з групи А:

ціаногрупа, фенільна група, нітрогрупа, атом галогену, C₁₋₄ алкільна група, гало C₁₋₄ алкільна група, гало C₁₋₄ алкілоксигрупа, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SO₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} і -NR^{a2}COOR^{a3}

де R^{a1} і R^{a2} є однаковими або різними і кожен є атом водню, C_{1-4} алкільна група або бензильна група, і R^{a3} є C_{1-4} алкільна група,

R^5 є атом водню або група, що вибирають із згаданої вище групи А,

R^4 і R^5 в комбінації необов'язково утворюють приконденсоване кільце разом з бензольним кільцем до якого вони приєднані,

m є 0, 1, 2 або 3, і коли m є 2 або 3, кожен R^6 може бути таким же самим або іншим,

R^{31} є атом водню, ціаногрупа, гідроксигрупа, аміногрупа, нітрогрупа, атом галогену, C_{1-4} алкільна група, C_{1-4} алкоксигрупа, C_{1-4} алкілсульфанільна група, гало C_{1-4} алкільна група або гало C_{1-4} алкілоксигрупа,

R^{32} і R^{33} є однаковими або різними і кожен є (1) атом водню, (2) ціаногрупа, (3) нітрогрупа, (4) атом галогену, (5) C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, (6) гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи (де гетероциклічна група є насиченим або ненасиченим циклом, що містить, окрім атомів вуглецю, принаймні один гетероатом, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), (7) C_{1-10} алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з атому галогену і групи В: C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ і $-NR^{a5}COOR^{a6}$

де R^{a4} і R^{a5} є однаковими або різними і кожен є атом водню, C_{1-4} алкільна група, C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, або гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, або гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А,

(8) $-OR^{a7}$, (9) $-SR^{a7}$, (10) $-NR^{a7}R^{a8}$, (11) $-NR^{a7}COR^{a9}$, (12) $-COOR^{a10}$ або (13) $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$, де R^{a7} і R^{a8} є однаковими або різними і кожен є атом водню, група, що вибирають із згаданої вище групи В, або C_{1-10} алкільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В, R^{a9} є C_{1-4} алкільна група, R^{a10} і R^{a11} є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або її сіль.

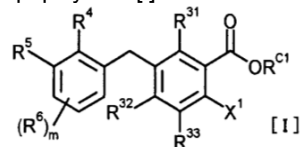
[35] Сполука згадана вище в [34], де сполуку представлену формулою [I] вибирають з групи, що містить

5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойна кислота,

5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти метиловий естер і

5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти етиловий естер, або її сіль.

[36] Спосіб одержання сполуки представленої формулою [I]:



де R^{C1} є атом водню або карбоксил-захисна група,

X^1 є атом галогену,

R^4 і R^6 є однаковими або різними і кожен є групою, що вибирають з групи А:

ціаногрупа, фенільна група, нітрогрупа, атом галогену, C_{1-4} алкільна група, гало C_{1-4} алкільна група, гало C_{1-4} алкілоксигрупа, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ і $-NR^{a2}COOR^{a3}$

де R^{a1} і R^{a2} є однаковими або різними і кожен є атом водню, C_{1-4} алкільна група або бензильна група, і R^{a3} є C_{1-4} алкільна група,

R^5 є атом водню або група, що вибирають із згаданої вище групи А,

R^4 і R^5 в комбінації необов'язково утворюють приконденсоване кільце разом з бензольним кільцем до якого вони приєднані,

m є 0, 1, 2 або 3, і коли m є 2 або 3, кожен R^6 може бути таким же самим або іншим,

R^{31} є атом водню, ціаногрупа, гідроксигрупа, аміногрупа, нітрогрупа, атом галогену, C_{1-4} алкільна група, C_{1-4} алкоксигрупа, C_{1-4} алкілсульфанільна група, гало C_{1-4} алкільна група або гало C_{1-4} алкілоксигрупа,

R^{32} і R^{33} є однаковими або різними і кожен є (1) атом водню, (2) ціаногрупа, (3) нітрогрупа, (4) атом галогену, (5) C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, (6) гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи (де гетероциклічна група є насиченим або ненасиченим циклом, що містить, окрім атомів вуглецю, принаймні один гетероатом, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), (7) C_{1-10} алкільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і групи В:

C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ і $-NR^{a5}COOR^{a6}$

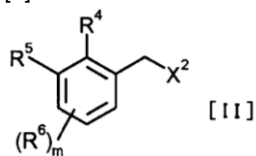
де R^{a4} і R^{a5} є однаковими або різними і кожен є атом водню, C_{1-4} алкільна група, C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, або гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, R^{a6} є C_{1-4} алкільна група,

C₃₋₁₀ циклічна група необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, або гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А,

(8) -OR^{a7}, (9) -SR^{a7}, (10) -NR^{a7}R^{a8}, (11) -NR^{a7}COR^{a9}, (12) -COOR^{a10} або (13) -N=CH-NR^{a10}R^{a11}

де R^{a7} і R^{a8} є однаковими або різними і кожен є атом водню, група, що вибирають із згаданої вище групи В, або C-мо алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В, R^{a9} є C₁₋₄ алкільна група, R^{a10} і R^{a11} є однаковими або різними і кожен є атом водню або C₁₋₄ алкільна група,

або її солі, з сполуки представленої формулою [II]:



де R^{a4} і R^{a6} є однаковими або різними і кожен є групою, що вибирають з групи А:

ціаногрупа, фенільна група, нітрогрупа, атом галогену, C₁₋₄ алкільна група, гало C₁₋₄ алкільна група, гало C₁₋₄ алкілоксигрупа, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SO₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} і -NR^{a2}COOR^{a3}

де R^{a1} і R^{a2} є однаковими або різними і кожен є атом водню, C₁₋₄ алкільна група або бензильна група, і R^{a3} є C₁₋₄ алкільна група,

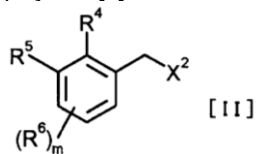
R^{a5} є атом водню або група, що вибирають із згаданої вище групи А,

R^{a4} і R^{a5} в комбінації необов'язково утворюють приконденсоване кільце разом з бензольним кільцем до якого вони приєднані,

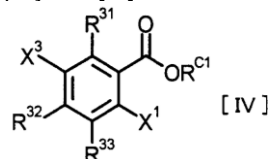
m є 0, 1, 2 або 3, і коли m є 2 або 3, кожен R^{a6} може бути таким же самим або іншим, і

X² є атом галогену.

[37] Спосіб одержання згаданий вище в [36], який включає реакцію сполуки представленої формулою [III]:

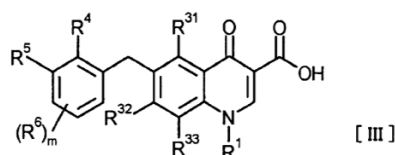


де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [36], із сполукою представленою формулою [IV]:

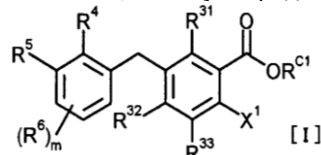


де X³ є атом галогену, і інші символи є такими як визначено в згаданому вище [36], в присутності атому металу M¹.

[38] Спосіб одержання сполуки представленої формулою [III]:



де R¹ є група, що вибирають із згаданої вище групи В, або C₁₋₁₀ алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В, і інші символи є такими як визначено вище, або її солі, з сполуки представленої формулою [I]:



де R^{C1} є атом водню або карбоксил-захисна група,

X¹ є атом галогену,

R^{a4} і R^{a6} є однаковими або різними і кожен є групою, що вибирають з групи А:

ціаногрупа, фенільна група, нітрогрупа, атом галогену, C₁₋₄ алкільна група, гало C₁₋₄ алкільна група, гало C₁₋₄ алкілоксигрупа, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SO₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} і -NR^{a2}COOR^{a3}

де R^{a1} і R^{a2} є однаковими або різними і кожен є атом водню, C₁₋₄ алкільна група або бензильна група, і R^{a3} є C₁₋₄ алкільна група,

R^{a5} є атом водню або група, що вибирають із згаданої вище групи А,

R^{a4} і R^{a5} в комбінації необов'язково утворюють приконденсоване кільце разом з бензольним кільцем до якого вони приєднані,

m є 0, 1, 2 або 3, і коли m є 2 або 3, кожен R^{a6} може бути таким же самим або іншим,

R³¹ є атом водню, ціаногрупа, гідроксигрупа, аміногрупа, нітрогрупа, атом галогену, C₁₋₄ алкільна група, C₁₋₄ алкоксигрупа, C₁₋₄ алкілсульфанільна група, гало C₁₋₄ алкільна група або гало C₁₋₄ алкілоксигрупа,

R³² і R³³ є однаковими або різними і кожен є (1) атом водню, (2) ціаногрупа, (3) нітрогрупа, (4) атом галогену, (5) C₃₋₁₀ циклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, (6) гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи (де гетероциклічна група є насиченим або ненасиченим циклом, що містить, окрім атомів вуглецю, принаймні один гетероатом, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), (7) C₁₋₁₀ алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і групи В:

C₃₋₁₀ циклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, -OR^{a4}, -SR^{a4}, -NR^{a4}R^{a5}, -CONR^{a4}R^{a5}, -SO₂NR^{a4}R^{a5}, -COR^{a6}, -

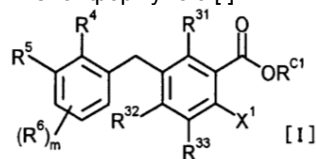
$\text{NR}^{\text{a4}}\text{COR}^{\text{a6}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a6}}$, $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a6}}$, $-\text{COOR}^{\text{a4}}$ і $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{COOR}^{\text{a6}}$

де R^{a4} і R^{a5} є однаковими або різними і кожен є атом водню, C_{1-4} алкільна група, C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, або гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, R^{a6} є C_{1-4} алкільна група, C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А, або гетероциклічна група (як визначено вище) необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають із згаданої вище групи А,

(8) $-\text{OR}^{\text{a7}}$, (9) $-\text{SR}^{\text{a7}}$, (10) $-\text{NR}^{\text{a7}}\text{R}^{\text{a8}}$, (11) $-\text{NR}^{\text{a7}}\text{COR}^{\text{a9}}$, (12) $-\text{COOR}^{\text{a10}}$ або (13) $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{\text{a10}}\text{Ra}^{\text{a11}}$

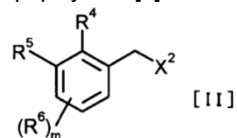
де R^{a7} і R^{a8} є однаковими або різними і кожен є атом водню, група, що вибирають із згаданої вище групи В, або C_{1-4} алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згадана вище група В, R^{a9} є C_{1-4} алкільна група, R^{a10} і R^{a11} є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група.

[39] Спосіб одержання згаданий вище в [38], який включає стадію одержання сполуки представленої формулою [I]:

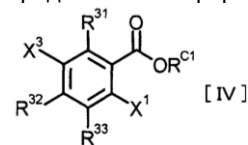


де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38],

або її солі, реакцією сполуки представленої формулою [II]:



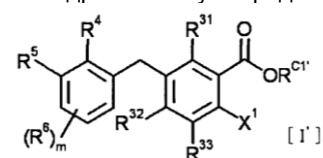
де X^2 є атом галогену, і інші символи є такими як визначено в згаданому вище [38], із сполукою представленою формулою [IV]:



де X^3 є атом галогену, і інші символи є такими як визначено в згаданому вище [38], в присутності атому металу M^1 .

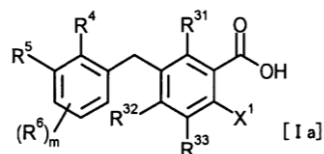
[40] Спосіб одержання згаданий вище в [39], який додатково включає принаймні одну з наступних стадій:

гідроліз сполуки представленої формулою [I']



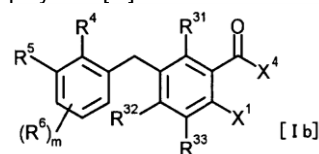
де $\text{R}^{\text{C1'}}$ є карбоксил-захисна група, і інші символи є такими як визначено в згаданому вище [38],

або її солі, з одержанням сполуки представленої формулою [Ia]:

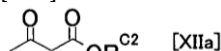


де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі;

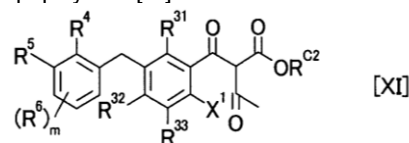
реакцією сполуки представленої згаданою вище формулою [Ia], або її солі, з галогенувальним агентом з одержанням сполуки представленої формулою [Ib]:



де X^4 є атом галогену, і інші символи є такими як визначено в згаданому вище [38]; реакцію сполуки представленої згаданою вище формулою [Ib], або її солі, із сполукою представленою формулою [XIa]:

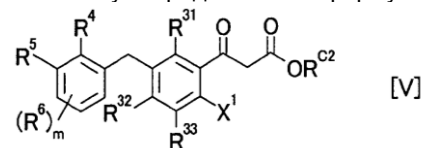


де R^{C2} є карбоксил-захисна група, в присутності основи, з одержанням сполуки представленої формулою [XI]:



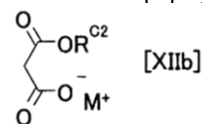
де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі;

деацетилювання сполуки представленої згаданою вище формулою [XI], або її солі, з одержанням сполуки представленої формулою [V]:

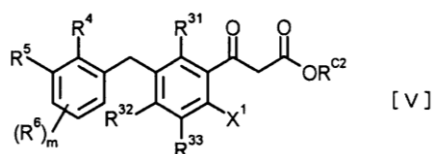


де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі;

реакцією сполуки представленої згаданою вище формулою [Ib], або її солі, із сполукою представленою формулою [XIIb]:

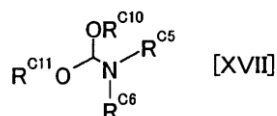


де R^{C2} є карбоксил-захисна група і M є атом металу M , в присутності основи і хелатуючого агента, і обробку одержаної сполуки кислотою з одержанням сполуки представленої формулою [V]:

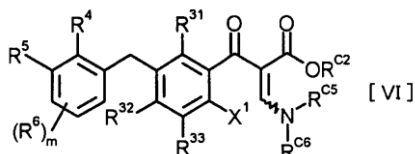


де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі;

реакцію сполуки представленої згаданому вище формулою [V], або її солі, із сполукою представленою формулою [XVII]:

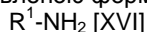


де R^{C5} і R^{C6} є однаковими або різними і кожен є C_{1-4} алкільна група, або може утворювати 5- або 6-членний гетероцикл разом з сусіднім атомом азоту, і R^{C10} і R^{C11} є однаковими або різними і кожен є C_{1-4} алкільна група, з одержанням сполуки представленої формулою [VI]:

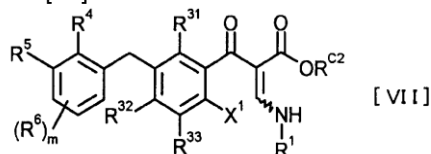


де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі;

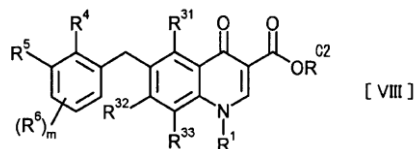
реакцію сполуки представленої згаданому вище формулою [VI], або її солі, із сполукою представленою формулою [XVI]:



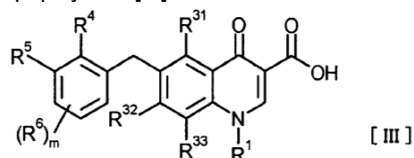
де R^1 є таким як визначено в згаданому вище [38], з одержанням сполуки представленої формулою [VII]:



де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі; циклізацію сполуки представленої згаданому вище формулою [VII] з одержанням сполуки представленої формулою [VIII]:



де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі; і гідроліз сполуки представленої згаданому вище формулою [VIII], або її солі, з одержанням сполуки представленої формулою [III]:



де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі.

[41] Спосіб одержання згаданого вище [40], який включає гідроліз сполуки представленої згаданому вище формулою [I'], або її солі, з одержанням сполуки представленої згаданому вище формулою [Ia], або її солі;

реакцію сполуки представленої згаданому вище формулою [Ia], або її солі, з галогенувальним агентом з одержанням сполуки представленої згаданому вище формулою [Ib], або її солі;

реакцію сполуки представленої згаданому вище формулою [Ib], або її солі, із сполукою представленою згаданому вище формулою [XIIb] в присутності основи і хелатуючого агента, і обробку одержаної сполуки кислотою з одержанням сполуки представленої згаданому вище формулою [V], або її солі;

реакцію сполуки представленої згаданому вище формулою [V], або її солі, із сполукою представленою згаданому вище формулою [XVII] з одержанням сполуки представленої згаданому вище формулою [VI], або її солі;

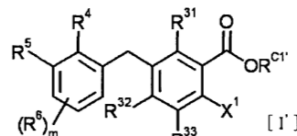
реакцію сполуки представленої згаданому вище формулою [VI], або її солі, з сполукою представленою згаданому вище формулою [XVI] з одержанням сполуки представленої згаданому вище формулою [VII];

циклізацію сполуки представленої згаданому вище формулою [VII] з одержанням сполуки представленої згаданому вище формулою [VIII], або її солі; і

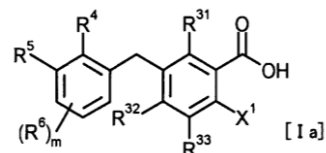
гідроліз сполуки представленої згаданому вище формулою [VIII], або її солі, з одержанням сполуки представленої згаданому вище формулою [III], або її солі.

[42] Спосіб одержання згаданий вище в [39], який додатково включає принаймні одну з наступних стадій:

гідроліз сполуки представленої формулою [I']:

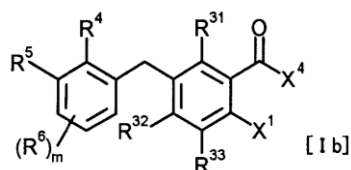


де $R^{C1'}$ є карбоксил-захисна група, і інші символи є такими як визначено в згаданому вище [38], або її солі, з одержанням сполуки представленої формулою [Ia]:



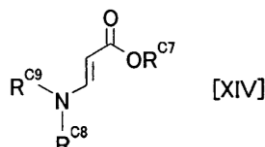
де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі;

реакцію сполуки представленої згаданому вище формулою [Ia], або її солі, з галогенувальним агентом з одержанням сполуки представленої формулою [Ib]:

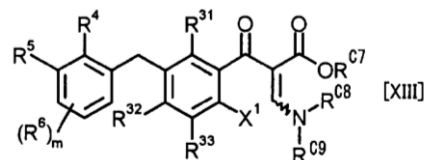


де X^4 є атом галогену, і інші символи є такими як визначено в згаданому вище [38], або її солі;

реакцію сполуки представленої згаданого вище формулою [Ib], або її солі, із сполукою представленою формулою [XIV]:

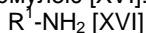


де R^{C7} є C_{1-4} алкільна група, R^{C8} і R^{C9} є однаковими або різними і кожен є C_{1-4} алкільна група, або може утворювати 5- або 6-членний гетероцикл разом з сусіднім атомом азоту, в присутності основи, з одержанням сполуки представленої формулою [XIII]:

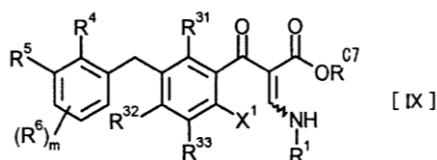


де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38];

реакцію сполуки представленої згаданого вище формулою [XIII] із сполукою представленою формулою [XVI]:

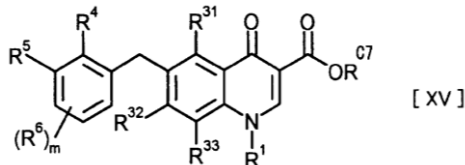


де R^1 є таким як визначено в згаданому вище [38], з одержанням сполуки представленої формулою [IX]:



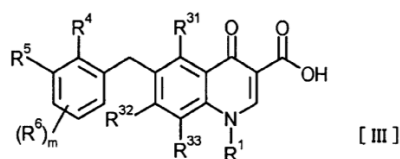
де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38];

циклізацію сполуки представленої згаданого вище формулою [IX] з одержанням сполуки представленої формулою [XV]:



де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі; і

гідроліз сполуки представленої згаданого вище формулою [XV], або її солі, з одержанням сполуки представленої формулою [III]:



де кожен символ є таким як визначено в згаданому вище [38], або її солі.

[43] Спосіб одержання згаданий вище в [42], який включає

гідроліз сполуки представленої згаданого вище формулою [I'], або її солі, з одержанням сполуки представленої згаданого вище формулою [Ia] або її солі;

реакцію сполуки представленої згаданого вище формулою [Ia], або її солі, з галогенувальним агентом з одержанням сполуки представленої згаданого вище формулою [Ib] або її солі;

реакцію сполуки представленої згаданого вище формулою [Ib], або її солі, з сполукою представленою згаданого вище формулою [XIV] в присутності основи з одержанням сполуки представленої згаданого вище формулою [XIII];

реакцію сполуки представленої згаданого вище формулою [XIII] з сполукою представленою згаданого вище формулою [XVI] з одержанням сполуки представленої згаданого вище формулою [IX];

циклізацію сполуки представленої згаданого вище формулою [IX] з одержанням сполуки представленої згаданого вище формулою [XV] або її солі; і

гідроліз сполуки представленої згаданого вище формулою [XV], або її солі, з одержанням сполуки представленої згаданого вище формулою [III] або її солі.

[44] Спосіб одержання згаданий вище в [36] або [38], де сполукою представленою формулою [I] є 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксibenзойна кислота.

[45] Спосіб одержання згаданий вище в [36] або [39], де сполукою представленою формулою [II] є 3-хлор-2-фторбензилхлорид.

Ефект від винаходу

Представлений винахід забезпечує нову сполуку корисну як синтетична проміжна сполука для анти-ВІЛ агента (сполука), що має активність інгібітору інтегрази, спосіб одержання синтетичної проміжної сполуки, і способу одержання анти-ВІЛ агента (сполуки) (наприклад, сполуки (10) і т.і) використовуючи синтетичну проміжну сполуку.

Представлений винахід забезпечує промисловий високо цінний спосіб одержання анти-ВІЛ агента (сполуки). Наприклад, використовуючи проміжну сполуку (2') [сполука (2-2): сполука (2-2-A) і (2-2-B) і/або сполука (2-3): сполуки (2-3-A) і (2-3-B)], що має метоксигрупу, як синтетичну проміжну сполуку для одержання сполуки (10), яка є анти-ВІЛ агентом (сполукою), можна уникнути зменшення виходу завдяки кінцевій стадії (алкоксилування, особливо метоксильовання) попереднього рівня техніки і одержання фториду натрію. Однак, використовуючи сполуку (2') на стадії замикання циклу можна зменшити утворення фториду водню (HF), який викликає корозію промислового облад-

нання, і таким чином можна подолати проблеми попереднього рівня техніки (уникнувши зменшення виходу, корозії промислового обладнання, і т.і.).

Крім того, представлений винахід також забезпечує спосіб одержання згаданої вище синтетичної проміжної сполуки.

Оскільки згадана вище синтетична проміжна сполука вирішує згадані вище проблеми попереднього рівня техніки під час одержання анти-ВІЛ агента (сполуки), спосіб одержання синтетичної проміжної сполуки також має високу цінність для промислового застосування і є важливим.

Якщо синтетичні проміжні сполуки, сполука (2') є стабільною сама по собі і може толерантно переносити жорсткі умови і/або тривале зберігання. Крім того, коли якість сполуки (2') можна контролювати на початковій стадії одержання, можна полегшити не тільки керування якістю на останніх стадіях, але також керування якістю анти-ВІЛ агента (сполуки) (наприклад, сполуки (10) і т.і.). Крім того, сполука (2') є особливо важливою проміжною сполукою.

Крім того, представлений винахід використовує добре доступну сполуку (1) як вихідний матеріал. Таким чином, спосіб одержання представленого винаходу може забезпечити більш дешевий анти-ВІЛ агент (сполуку), оскільки можна покращити стабільність поставок вихідного матеріалу.

Найкращий спосіб здійснення винаходу

Терміни і символи, що використовуються в представленому винаході, мають наступні значення.

"Атом галогену" означає атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду.

"C₁-C₄ алкільна група" означає нерозгалужену або розгалужену алкілну групу, що має 1-4 атомів вуглецю, і специфічними прикладами є метильна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, бутильна група, ізобутильна група, вторбутильна група і трет-бутильна група.

"Гідроксил-захисна група" означає звичайну гідроксил-захисну групу відому середньому фахівцю в цій галузі, яка вводиться для попередження реакції гідроксильної групи. Її прикладами є захисні групи описані в Protective groups in Organic Synthesis, що опублікована John Wiley and Sons (1980) і т.і., і її специфічними прикладами є етерні захисні групи, такі як тетрагідропіранільна група, метоксиметильна група і т.і.; карбонатні захисні групи, такі як метилкарбонатна група, етилкарбонатна група і т.і.; силільні захисні групи, такі як триметилсилільна група, трет-бутилдиметилсилільна група, трет-бутилдифенілсилільна група, і т.і.

R є атом фтору або метоксигрупа.

R¹⁰⁰ є "C₁-C₄ алкільна група", переважно метильна група або етильна група, і особливо переважно етильна група.

R²⁰⁰ є "гідроксил-захисна група", переважно силільна захисна група, більш переважно трет-бутилдифенілсилільна група.

R³⁰⁰ є "C₁-C₄ алкільна група", переважно метильна група або етильна група, особливо переважно метильна група.

R⁴⁰⁰ є атом водню або "C₁-C₄ алкільна група", переважно метильна група або етильна група, особливо переважно метильна група.

X¹⁰⁰ є "атом галогену", переважно атом хлору або атом бромю.

X²⁰⁰ є "атом галогену", переважно атом бромю або атом йоду, більш переважно атом бромю.

"Атом металу M" є атомом лужного металу, і також включений моновалентний іон. Переважним є атом натрію або атом калію, більш переважно атом калію.

"Атомом металу M¹" є атом цинку, переважно металічний цинк.

Вирази "одержаний з сполуки представленої формулою [I]" і "одержаний з сполуки представленої формулою [II]" означає не тільки безпосереднє одержання цільової сполуки з сполуки [I] або сполуки [II], але також означає, що деякі стадії можуть бути включені в одержання.

"Карбоксил-захисна група" є замісником введеним для запобігання реакції карбоксильної групи, і її прикладами є бензильна група, метильна група, етильна група, н-пропільна група, ізопропільна група, трет-бутильна група, фенацильна група, 2,2,2-трихлоретильна група, п-нітробензильна група, дифенілметильна група, 4-піколільна група, циклогексильна група і т.і.

"Карбоксил-захисною групою" для R^{C1} є переважно метильна група, етильна група, н-пропільна група, ізопропільна група або трет-бутильна група, більш переважно етильна група.

"карбоксил-захисною групою" для R^{C2} є переважно метильна група, етильна група, н-пропільна група, ізопропільна група або трет-бутильна група, більш переважно етильна група.

"Атомом галогену" є атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду і, якщо неказано інше, є переважно атом фтору, атом хлору або атом бромю.

"Атом галогену" для R³², R³³ або R⁶ (включаючи R⁶, R⁶ або R⁶ визначений нижче) або групи (як визначено нижче) є особливо переважно атом фтору або атом хлору, і "атом галогену" для R³² є більш переважно атом хлору.

"Атомом галогену" для R³¹, R³³, R⁶ або R⁶ і "атомом галогену" "C₁₋₁₀ алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і групи В (як визначено нижче)" для R³² або R³³ є більш переважно атом фтору.

"Атомом галогену" для R⁴ є переважно атом фтору або атом хлору, більш переважно атом фтору.

"Атомом галогену" для R⁵ є переважно атом фтору або атом хлору, більш переважно атом хлору.

"Атомом галогену" для X¹ є переважно атом фтору.

"Атомом галогену" для X² є переважно атом хлору або атом бромю, більш переважно атом хлору.

"Атомом галогену" для X³ є переважно атом бромю.

"Атомом галогену" для X⁴ є переважно атом хлору.

"C₁₋₄ алкільна група" представляє нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, що має 1-4 атомів вуглецю. Специфічними прикладами є метильна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, бутильна група, ізобутильна група, втор-бутильна група і трет-бутильна група.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R³¹ або R^{a6} є переважно метильна група або етильна група.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R⁴, R⁵ або R⁶ (включаючи R⁶, R^{6'} або R^{6''} визначений нижче) або групи (як визначено нижче) є переважно метильна група, етильна група або ізопропільна група, більш переважно метильна група.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R^{a1} або R^{a2} є переважно метильна група, етильна група, пропільна група або ізопропільна група, більш переважно метильна група.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R^{a3}, R^{a9}, R^{a10} або R^{a11} є переважно метильна група.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R^{a4} або R^{a5} є переважно метильна група, етильна група або трет-бутильна група.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R^{a6} є переважно метильна група, етильна група або трет-бутильна група.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R^{C5} або R^{C6} є переважно метильна група, етильна група, пропільна група або ізопропільна група, більш переважно метильна група. R^{C5} і R^{C6} є переважно таким ж самими алкільними групами.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R^{C7} є переважно метильна група, етильна група, пропільна група або ізопропільна група, більш переважно етильна група.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R^{C8} або R^{C9} є переважно метильна група, етильна група, пропільна група або ізопропільна група, більш переважно метильна група. R^{C8} і R^{C9} є переважно таким ж самими алкільними групами.

"C₁₋₄ алкільною групою" для R^{C10} або R^{C11} є переважно метильна група, етильна група, пропільна група або ізопропільна група, більш переважно метильна група. R^{C10} і R^{C11} є переважно таким ж самими алкільними групами.

"Гало C₁₋₄ алкільною групою" є визначена вище "C₁₋₄ алкільна група", яка заміщена 1-9, переважно 1-3, "атомом(ами) галогену" визначеними вище.

Її прикладами є 2-фторетильна група, 2-хлоретильна група, 2-брометильна група, 3-фторпропільна група, 3-хлорпропільна група, 4-фторбутильна група, 4-хлорбутильна група, трифторметильна група, 2,2,2-трифторетильна група, 3,3,3-трифторпропільна група, 4,4,4-трифторбутильна група, пентафторетильна група, 2,2,2-трифтор-1-трифторметилетильна група і т.і.

Гало C₁₋₄ алкільною групою" для R³¹, R⁴, R⁵ або R⁶ (включаючи R⁶, R^{6'} або R^{6''} визначений нижче) або групи (як визначено нижче) є переважно трифторметильна група.

"C₁₋₄ алкоксигрупою" є алкілоксигрупа, де алкільний замісник є визначеною вище "C₁₋₄ алкільною групою", особливо метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопроксигрупа, бутоксигрупа, ізобутоксигрупа або трет-бутоксигрупа.

"C₁₋₄ алкоксильною групою" для R³¹ є переважно метоксигрупа.

"C₁₋₄ алкілсульфанільною групою" є алкілсульфанільна група, де алкільний замісник є визначеною вище "C₁₋₄ алкільною групою", особливо метилсульфанільна група, етилсульфанільна група, пропілсульфанільна група, ізопропілсульфанільна група, бутилсульфанільна група, ізобутилсульфанільна група або трет-бутилсульфанільна група.

"C₁₋₄ алкілсульфанільною групою" для R³¹ є переважно метилсульфанільна група.

"Гало C₁₋₄ алкілоксигрупою" є галоалкілоксигрупа, де галоалкільний замісник є визначеною вище "гало C₁₋₄ алкільною групою".

Специфічними прикладами є 2-фторетилноксигрупа, 2-хлоретилноксигрупа, 2-брометилноксигрупа, 3-фторпропілноксигрупа, 3-хлорпропілноксигрупа, 4-фторбутилноксигрупа, 4-хлорбутилноксигрупа, трифторметилноксигрупа, 2,2,2-трифторетилноксигрупа, 3,3,3-трифторпропілноксигрупа, 4,4,4-трифторбутилноксигрупа, пентафторетилноксигрупа, 2,2,2-трифтор-1-трифторметилетилноксигрупа і т.і.

"Гало C₁₋₄ алкілоксигрупою" для R³¹, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6'}, R^{6''} або групи (як визначено нижче) є переважно трифторметилноксигрупа.

"C₃₋₁₀ циклічною групою" є насичена або ненасичена циклічна вуглеводнева група, що має 3-10 атомів вуглецю, і означає арильну групу, циклоалкільну групу, циклоалкенільну групу або її конденсоване кільце.

Прикладами "арильної групи" є C₆₋₁₀ арильна група, особливо фенільна група, нафтильна група, пенталенільна група, азуленільна група і т.і., переважно фенільна група і нафтильна група, і особливо переважно фенільна група.

Прикладами "циклоалкільної групи" є C₃₋₁₀ циклоалкільна група, особливо, циклопропільна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група, циклооктильна група, адамантильна група, норборна-нільна група і т.і., переважно циклопропільна група, циклобутильна група, циклопентильна група і циклогексильна група.

Прикладами "циклоалкенільної групи" є C₃₋₁₀ циклоалкенільна група, що включає принаймні один, переважно 1 або 2, подвійні зв'язки, особливо циклопропенільна група, циклобутенільна група, циклопентенільна група, циклопентадієнільна група, циклогексенільна група, циклогексадієнільна група (наприклад, 2,4-циклогексадієн-1-ільна група, 2,5-циклогексадієн-1-ільна група і т.і.), циклогептенільна група і циклооктенільна група і т.і.

Прикладами кільця, що утворюють ці "арильна група", "циклоалкільна група" і "циклоалкенільна група" при конденсуванні є інданільна група, інданільна група, 1,4-дигідронафтильна група, 1,2,3,4-тетрагідронафтильна група (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтильна група, 5,6,7,8-тетрагідро-2-нафтильна група і т.і.), пергідронафтильна група і т.і. Переважними є конденсоване кільце фенільної групи і іншого кільця, інданільна група, інданільна група, 1,4-дигідронафтильна група, 1,2,3,4-

тетрагідронафтильна група і т.і., особливо переважно є інданільна група.

"C₃₋₁₀ циклічна група необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи А" є визначеною вище "C₃₋₁₀ циклічною групою" необов'язково заміщеною 1-5, переважно 1-3, замісниками, що вибирають з групи визначеної нижче, і включає незаміщену "C₃₋₁₀ циклічну групу". Крім того, положення замісника спеціально не обмежується доки положення є придатним для заміщення.

В описі, "групою А" є групою, що включає ціаногрупу, фенільну групу, нітрогрупу, визначений вище "атом галогену", визначену вище "C₁₋₄ алкілну групу", визначену вище "гало C₁₋₄ алкілну групу", визначену вище "гало C₁₋₄ алкілоксигрупу", -OR^{a1}, -SR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SO₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} і -NR^{a2}COOR^{a3} де R^{a1} і R^{a2} є однаковими або різними і кожен є атом водню, визначена вище "C₁₋₄ алкільна група" або бензильна група, і R^{a3} є визначеною вище "C₁₋₄ алкільною групою".

Прикладами "-OR^{a1}" є гідроксигрупа, метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопроксигрупа, трет-бутоксигрупа і т.і.

Прикладами "-SR^{a1}" є меркаптогрупа, метилсульфанільна група, етилсульфанільна група, пропілсульфанільна група, ізопропілсульфанільна група, трет-бутилсульфанільна група і т.і.

Прикладами "-NR^{a1}R^{a2}" є аміногрупа, метиламіногрупа, етиламіногрупа, пропіламіногрупа, ізопропіламіногрупа, трет-бутиламіногрупа, діетиламіногрупа, N-етил-N-метиламіногрупа, N-метил-N-пропіламіногрупа, N-ізопропіл-N-метиламіногрупа, N-бензил-N-метиламіногрупа і т.і.

Прикладами "-CONR^{a1}R^{a2}" є карбамоїльна група, метиламінокарбонільна група, етиламінокарбонільна група, пропіламінокарбонільна група, ізопропіламінокарбонільна група, трет-бутиламінокарбонільна група, диметиламінокарбонільна група, діетиламінокарбонільна група, N-метил-N-етиламінокарбонільна група і т.і.

Прикладами "-SO₂NR^{a1}R^{a2}" є сульфамойльна група, метиламіносульфанільна група, етиламіносульфанільна група, пропіламіносульфанільна група, ізопропіламіносульфанільна група, трет-бутиламіносульфанільна група, диметиламіносульфанільна група, діетиламіносульфанільна група, N-метил-N-етиламіносульфанільна група і т.і.

Прикладами "-COR^{a3}" є ацетильна група, пропіонільна група, бутирильна група, ізобутирильна група, півалоїльна група і т.і.

Прикладами "-NR^{a1}COR^{a3}" є ацетиламіногрупа, пропіонаміногрупа, бутириламиногрупа, ізобутириламиногрупа, півалоїламиногрупа, N-ацетил-N-метиламіногрупа і т.і.

Прикладами "-SO₂R^{a3}" є метилсульфанільна група, етилсульфанільна група, пропілсульфанільна група, ізопропілсульфанільна група, трет-бутилсульфанільна група і т.і.

Прикладами "-NR^{a1}SO₂R^{a3}" є метилсульфаниламіногрупа, етилсульфаниламіногрупа, пропілсульфаниламіногрупа, ізопропілсульфаниламіногрупа,

трет-бутилсульфаниламіногрупа, N-метил-N-(метилсульфаніл)аміногрупа і т.і.

Прикладами "-COOR^{a1}" є карбоксильна група, метоксикарбонільна група, етоксикарбонільна група, пропоксикарбонільна група, ізопроксикарбонільна група, трет-бутоксикарбонільна група і т.і.

Прикладами "-NR^{a2}COOR^{a3}" є метоксикарбоніламіногрупа, етоксикарбоніламіногрупа, пропоксикарбоніламіногрупа, ізопроксикарбоніламіногрупа, трет-бутоксикарбоніламіногрупа і т.і.

Група переважно включає такі групи як ціаногрупа, фенільна група, нітрогрупа, атом фтору, атом хлору, атом бром, метильна група, етильна група, ізопропільна група, трифторметильна група, трифторметилоксигрупа, гідроксигрупа, метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, метилсульфанільна група, аміногрупа, метиламіногрупа, етиламіногрупа, ізопропіламіногрупа, диметиламіногрупа, діетиламіногрупа, N-етил-N-метиламіногрупа, N-метил-N-пропіламіногрупа, N-ізопропіл-N-метиламіногрупа, N-бензил-N-метиламіногрупа, карбамоїльна група, метиламінокарбонільна група, диметиламінокарбонільна група, сульфамойльна група, метиламіносульфанільна група, диметиламіносульфанільна група, ацетил група, ацетиламіногрупа, N-ацетил-N-метиламіногрупа, метилсульфанільна група, метилсульфаниламіногрупа, N-метил-N-(метилсульфаніл)аміногрупа, карбоксильна група, метоксикарбонільна група, карбоксиаминогрупа і метоксикарбоніламіногрупа.

Група особливо переважно включає такі групи як ціаногрупа, фенільна група, нітрогрупа, атом фтору, атом хлору, атом бром, метильна група, трифторметильна група, трифторметилоксигрупа, гідроксигрупа, метоксигрупа, етоксигрупа, метилсульфанільна група, аміногрупа, метиламіногрупа, диметиламіногрупа, діетиламіногрупа, N-етил-N-метиламіногрупа, N-метил-N-пропіламіногрупа, N-ізопропіл-N-метиламіногрупа, N-бензил-N-метиламіногрупа, диметиламінокарбонільна група, метиламіносульфанільна група, диметиламіносульфанільна група, ацетиламіногрупа, N-ацетил-N-метиламіногрупа, метилсульфанільна група, N-метил-N-(метилсульфаніл)аміногрупа і карбоксильна група, більш переважно містить атом фтору і атом хлору.

Рядом замісників, що згадана вище "C₃₋₁₀ циклічна група" може мати, є переважно 1 - 3, і коли "C₃₋₁₀ циклічна група" є фенільною групою, переважним є монозаміщення по 2-положенню, монозаміщення по 3-положенню, дизаміщення по 2,3-положенню, дизаміщення по 2,4-положенню, дизаміщення по 2,5-положенню, дизаміщення по 2,6-положенню, тризаміщення по 2,3,4-положенню, тризаміщення по 2,3,5-положенню і тризаміщення по 2,3,6-положенню, особливо переважно дизаміщення по 2,3-положенню.

Специфічними прикладами "C₃₋₁₀ циклічної групи необов'язково заміщеної 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А" є фенільна група, нафтильна група, 2-фторфенільна група, 2-хлорфенільна група, 2-бромфенільна група, 3-фторфенільна група, 3-хлорфенільна група, 3-бромфенільна група, 4-фторфенільна група, 2-нітрофенільна група, 3-нітрофенільна група, 2-

"C₃₋₁₀ циклічної групою необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи А" для R¹ або групи В (як визначено нижче) є переважно фенільна група, 3,4-дихлорфенільна група, 2-біфеніліїна група, циклопропілїна група, циклобутиїна група, циклопентилїна група, циклогек-

сильна група, 2-гідроксициклопропільна група, 2-гідроксициклобутильна група, 3-гідроксициклобутильна група, 2-гідроксициклопентильна група, 3-гідроксициклопентильна група, 2-гідроксициклогексильна група, 3-гідроксициклогексильна група або 4-гідроксициклогексильна група, особливо переважно фенільна група, 3,4-дихлорфенільна група, 2-біфеніліїна група, циклопропільна група, циклобутильна група, циклопентильна група або циклогексильна група, більш переважно фенільна група або циклогексильна група.

"C₃₋₁₀ циклічною групою необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи А" для R³² або R³³ є переважно фенільна група або циклогексильна група.

"Гетероциклічна група" означає групу, що є похідною від насиченого або ненасиченого (включаючи частково або повністю ненасичений) моноциклічний 5-членний або 6-членний гетероцикл, що містить, окрім атомів вуглецю, принаймні один, переважно 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, або конденсованого кільця гетероциклів, або конденсованого C₃₋₁₀ вуглецевого кільця, що вибирають з бензолу, цикlopентану і циклогексану і гетероциклу (тут далі іноді згадується як конденсований гетероцикл).

Прикладами "насиченої моноциклічної 5-членної або 6-членної гетероциклічної групи" є піролідинільна група, тетрагідрофурильна група, тетрагідротієнільна група, імідазолінільна група, піразолідинільна група, 1,3-а діоксоланільна група, 1,3-оксатіоланільна група, оксазолідинільна група, тіазолідинільна група, піперидинільна група, піперазинільна група, тетрагідропіранільна група, тетрагідротіопіранільна група, діоксанільна група, морфолінільна група, тіоморфолінільна група, 2-оксопіролідинільна група, 2-оксопіперидинільна група, 4-оксопіперидинільна група, 2,6-діоксопіперидинільна група і т.і. Переважною є піролідинільна група, піперидинільна група або морфолінільна група.

Прикладами "ненасиченої моноциклічної 5-членної або 6-членної гетероциклічної групи" є піроліїна група, фурильна група, тієнільна група, імідазоліїна група, 1,2-дигідро-2-оксоімідазоліїна група, піразоліїна група, діазоліїна група, оксазоліїна група, ізоксазоліїна група, тіазоліїна група, ізотіазоліїна група, 1,2,4-тріазоліїна група, 1,2,3-тріазоліїна група, тетразоліїна група, 1,3,4-оксадіазоліїна група, 1,2,4-оксадіазоліїна група, 1,3,4-тіадіазоліїна група, фуразанільна група, піридинільна група, піримідинільна група, 3,4-дигідро-4-оксопіримідинільна група, піридазинільна група, піразинільна група, 1,3,5-тріазинільна група, імідазоліїна група, піразолінільна група, оксазолінільна група (наприклад, 2-оксазолінільна група, 3-оксазолінільна група, 4-оксазолінільна група і т.і.), ізоксазолінільна група, тіазолінільна група, ізотіазолінільна група, піранільна група, 2-оксопіранільна група, 2-оксо-2,5-дигідрофуранільна група, 1,1-діоксо-1Н-

ізотіазоліїна група і т.і. Переважною є піроліїна група, фурильна група, тієнільна група, імідазоліїна група, піразоліїна група, оксазоліїна група, ізоксазоліїна група, тіазоліїна група, ізотіазоліїна група, піридинільна група, 2-оксо-2,5-дигідрофуранільна група або 1,1-діоксо-1Н-ізотіазоліїна група.

Прикладами "конденсованої гетероциклічної групи" є індоліїна група (наприклад, 2-індоліїна група, 3-індоліїна група, 4-індоліїна група, 7-індоліїна група і т.і.), ізоіндоліїна група, 1,3-дигідро-1,3-діоксоізоіндоліїна група, бензофуранільна група (наприклад, 2-бензофуранільна група, 4-бензофуранільна група, 7-бензофуранільна група і т.і.), індозоліїна група, ізобензофуранільна група, бензотіофенільна група (наприклад, 2-бензотіофенільна група, 4-бензотіофенільна група, 7-бензотіофенільна група і т.і.), бензоксазоліїна група (наприклад, 2-бензоксазоліїна група, 4-бензоксазоліїна група, 7-бензоксазоліїна група і т.і.), бензімідазоліїна група (наприклад, 2-бензімідазоліїна група, 4-бензімідазоліїна група, 7-бензімідазоліїна група і т.і.), бензотіазоліїна група (наприклад, 2-бензотіазоліїна група, 4-бензотіазоліїна група і т.і.), індолізинільна група, хіноліїна група, ізохіноліїна група, 1,2-дигідро-2-оксохіноліїна група, хіназолінільна група, хіноксалінільна група, цинолінільна група, фталазинільна група, хінолізинільна група, пуринільна група, птеридинільна група, індолінільна група, ізоіндолінільна група, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліїна група, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліїна група, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноліїна група, бензо[1,3]діоксоліїна група, 3,4-метилендіоксипіридинільна група, 4,5-етилендіоксипіримідинільна група, хроменільна група, хроманільна група, ізохроманільна група і т.і.

Переважною є конденсоване кільце насичений або ненасичений моноциклічний 5-членний або 6-членний гетероцикл і бензильне кільце, особливо, індоліїна група, бензофуранільна група, бензотіофенільна група, бензоксазоліїна група, бензімідазоліїна група, бензотіазоліїна група, бензо[1,3]діоксоліїна група і т.і.

"Гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А" є визначеною вище "гетероциклічною групою" необов'язково заміщеною 1 - 5, переважно 1-3, замісниками, що вибирають з визначеної вище "групи А", і включає незаміщену "гетероциклічну групу". Крім того, положення замісника спеціально не обмежується доки вони є придатним до заміщення положенням.

"Гетероциклічною групою" є переважно моноциклічний гетероцикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, або гетероцикл, який є конденсованим кільцем моноциклічного гетероциклу з бензольним кільцем.

Прикладами "гетероциклічної групи необов'язково заміщеної 1-5 замісниками, що вибирають з групи А" є піролідинільна група, піперидинільна група, морфолінільна група, піроліїна група, 2-піроліїна група, 3-піроліїна група, 2-фурильна група, 3-фурильна група, 2-тієнільна група, 3-

тієнільна група, 4,5-дихлортіофен-3-ільна група, 2-оксо-2,5-дигідрофуран-3-ільна група, 1,1-діоксо-1H-імідазол-5-ільна група, 4-метилтіазол-5-ільна група, імідазолільна група, 2-імідазолільна група, 3-імідазолільна група, 4-імідазолільна група, піразолільна група, 2-оксазолільна група, 3-ізоксазолільна група, 2-тіазолільна група, 3-ізотіазолільна група, 2-піридилільна група, 3-фторпіридин-2-ільна група, 3-хлорпіридин-2-ільна група, 3-хлор-4-фторпіридин-2-ільна група, 3,5-дихлорпіридин-2-ільна група, 3-піридилільна група, 2-фторпіридин-3-ільна група, 2-хлорпіридин-3-ільна група, 2-хлор-4-фторпіридин-3-ільна група, 2-хлор-5-фторпіридин-3-ільна група, 2,5-дихлорпіридин-3-ільна група, 2-хлор-6-фторпіридин-3-ільна група, 2,6-дихлорпіридин-3-ільна група, 4-піридилільна група, 2-фторпіридин-4-ільна група, 2-хлорпіридин-4-ільна група, 2-хлор-3-фторпіридин-4-ільна група, 2,3-дифторпіридин-4-ільна група, 2,3-дихлорпіридин-4-ільна група, 2,5-дихлорпіридин-4-ільна група, 2-хлор-6-фторпіридин-4-ільна група, 2,6-дихлорпіридин-4-ільна група, 2-хлор-3,6-дифторпіридин-4-ільна група, 2-хлор-3,5-дифторпіридин-4-ільна група, 2,3,6-трифторпіридин-4-ільна група, 2,3,5,6-тетрафторпіридин-4-ільна група, 2-індолільна група, 3-індолільна група, 4-індолільна група, 7-індолільна група, 2-бензофуранільна група, 4-бензофуранільна група, 7-бензофуранільна група, 2-бензотіофенільна група, 4-бензотіофенільна група, 7-бензотіофенільна група, 2-бензімідазолільна група, 4-бензімідазолільна група, 2-бензоксазолільна група, 4-бензоксазолільна група, 7-бензоксазолільна група, 2-бензотіазолільна група, 4-бензотіазолільна група, 7-бензотіазолільна група, 2-бензо[1,3]діоксолільна група, 4-бензо[1,3]діоксолільна група, 5-бензо[1,3]діоксолільна група і т.і.

"Гетероциклічною групою необов'язково заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А" для R^1 або групи В (як визначено нижче) є переважно морфолінільна група, 4-метилтіазол-5-ільна група, імідазолільна група, 2-піридилільна група або 2-бензотіофенільна група.

"Гетероциклічною групою необов'язково заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А" для R^{32} або R^{33} є переважно піролідинільна група.

" C_{1-10} алкільною групою необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і групи В (як визначено нижче)" є C_{1-10} алкільна група необов'язково заміщена замісником(ами), що вибирають з визначеного вище "атома галогену" і визначеної нижче "групи В", і може бути заміщеною алкільною групою. Алкільний замісник є нерозгалуженою або розгалуженою алкільною групою, що має 1-10 атомів вуглецю, і особливо метильна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, бутильна група, ізобутильна група, втор-бутильна група, трет-бутильна група, пентильна група, ізопентильна група, 1-метилбутильна група, 1-етилпропільна група, 2-етилпропільна група, 1,1-диметилпропільна група, 1,2-диметилпропільна група, трет-пентильна група, гексильна група, ізогексильна група, 1-метилпентильна група, 1,1-диметилбутильна група,

1,2-диметилбутильна група, 1,3-диметилбутильна група, 1-етилбутильна група, 1-етил-1-метилпропільна група, 1-етил-2-метилпропільна група, 1,1,2-триметилпропільна група, 1,2,2-триметилпропільна група, 1-етил-1-метилпропільна група, гептильна група, ізогептильна група, 1-метилгексильна група, 1,1-диметилпентильна група, 1,2-диметилпентильна група, 1,3-диметилпентильна група, 1,4-диметилпентильна група, 1,1,2-триметилбутильна група, 1,1,3-триметилбутильна група, 1,2,2-триметилбутильна група, 1,2,3-триметилбутильна група, 1,3,3-триметилбутильна група, 1-етилпентильна група, 1-етил-2-метилбутильна група, 1-етил-3-метилбутильна група, 2-етил-1-метилбутильна група, 1-пропілбутильна група, 1-етил-2,2-диметилпропільна група, 1-ізопропіл-2-метилпропільна група, 1-ізопропіл-1-метилпропільна група, 1,1-діетилпропільна група, 1,1,2,2-тетраметилпропільна група, 1-ізопропілбутильна група, 1-етил-1-метилбутильна група, октильна група, нонільна група, деканільна група і т.і., і переважно є нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що має 1-6 атомів вуглецю, особливо переважно розгалужена алкільна група, що має 1-6 атомів вуглецю.

Крім того, положення замісника спеціально не обмежується доки вони є придатним до заміщення положенням.

Групою В" є група, що містить визначену вище " C_{3-10} циклічну групу необов'язково заміщену 1-5 замісниками, що вибирають з групи А", визначену вище "гетероциклічною групою, що необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А", $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ і $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

де R^{a4} і R^{a5} є однаковими або різними і кожен є атом водню, визначена вище " C_{1-4} алкільна група", визначена вище " C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А" або визначена вище "гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А", і R^{a6} є визначеною вище " C_{1-4} алкільною групою", визначеною вище " C_{3-10} циклічною групою необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи А" або визначеною вище "гетероциклічною групою необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи А".

Прикладами " $-OR^{a4}$ " є гідроксигрупа, метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопроксигрупа, трет-бутоксигрупа і т.і.

Прикладами " $-SR^{a4}$ " є меркаптогрупа, метилсульфанільна група, етилсульфанільна група, пропілсульфанільна група, ізопропілсульфанільна група, трет-бутилсульфанільна група і т.і.

Прикладами " $-NR^{a4}R^{a5}$ " є аміногрупа, метиламіногрупа, етиламіногрупа, пропіламіногрупа, ізопропіламіногрупа, трет-бутиламіногрупа, диметиламіногрупа, діетиламіногрупа, N-етил-N-метиламіногрупа, N-метил-N-пропіламіногрупа, N-ізопропіл-N-метиламіногрупа, N-бензил-N-метиламіногрупа і т.і.

Прикладами " $-\text{CONR}^{\text{a4}}\text{R}^{\text{a5}}$ " є карбамоїльна група, метиламінокарбонільна група, етиламінокарбонільна група, пропіламінокарбонільна група, ізопропіламінокарбонільна група, трет-бутиламінокарбонільна група, диметиламінокарбонільна група, діетиламінокарбонільна група, N-метил-N-етиламінокарбонільна група і т.і.

Прикладами " $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a4}}\text{R}^{\text{a5}}$ " є сульфамойльна група, метиламіносульфанільна група, етиламіносульфанільна група, пропіламіносульфанільна група, ізопропіламіносульфанільна група, трет-бутиламіносульфанільна група, диметиламіносульфанільна група, діетиламіносульфанільна група, N-метил-N-етиламіносульфанільна група і т.і.

Прикладами " $-\text{COR}^{\text{a6}}$ " є ацетильна група, пропіонільна група, бутирильна група, ізобутирильна група, півалоїльна група і т.і.

Прикладами " $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{COR}^{\text{a6}}$ " є ацетиламіногрупа, пропіонаміногрупа, бутириламиногрупа, ізобутириламиногрупа, півалоїламиногрупа, N-ацетил-N-метиламиногрупа і т.і.

Прикладами " $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a6}}$ " є метилсульфанільна група, етилсульфанільна група, пропілсульфанільна група, ізопропілсульфанільна група, трет-бутилсульфанільна група і т.і.

Прикладами " $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a6}}$ " є метилсульфаніламіногрупа, етилсульфаніламіногрупа, пропілсульфаніламіногрупа, ізопропілсульфаніламіногрупа, трет-бутилсульфаніламіногрупа, N-метил-N-(метилсульфаніл)аміногрупа і т.і.

Прикладами " $-\text{COOR}^{\text{a4}}$ " є карбоксильна група, метоксикарбонільна група, етоксикарбонільна група, пропоксикарбонільна група, ізопропоксикарбонільна група, трет-бутоксикарбонільна група і т.і.

Прикладами " $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{COOR}^{\text{a6}}$ " є метоксикарбоніламіногрупа, етоксикарбоніламіногрупа, пропоксикарбоніламіногрупа, ізопропоксикарбоніламіногрупа, трет-бутоксикарбоніламіногрупа і т.і.

Прикладами згаданої вище " C_{1-10} алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В" є метильна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, бутильна група, ізобутильна група, втор-бутильна група, трет-бутильна група, пентильна група, ізопентильна група, 1-метилбутильна група, 1-етилпропільна група, 2-етилпропільна група, 1,1-диметилпропільна група, 1,2-диметилпропільна група, трет-пентильна група, гексильна група, ізогексильна група, 1-метилпентильна група, 1,1-диметилбутильна група, 1,2-диметилбутильна група, 1,3-диметилбутильна група, 1-етилбутильна група, 1-етил-1-метилпропільна група, 1-етил-2-метилпропільна група, 1,1,2-триметилпропільна група, 1,2,2-триметилпропільна група, 1-етил-1-метил пропільна група, гептильна група, ізогептильна група, 1-метил гексильна група, 1,1-диметилпентильна група, 1,2-диметилпентильна група, 1,3-диметилпентильна група, 1,4-диметилпентильна група, 1,1,2-триметилбутильна група, 1,1,3-триметилбутильна група, 1,2,2-триметилбутильна група, 1,2,3-триметилбутильна група, 1,3,3-триметилбутильна група, 1-етилпентильна група, 1-етил-2-метилбутильна група, 1-етил-3-метилбутильна група, 2-етил-1-

метилбутильна група, 1-пропілбутильна група, 1-етил-2,2-диметилпропільна група, 1-ізопропіл-2-метил пропільна група, 1-ізопропіл-1-метилпропільна група, 1,1-діетилпропільна група, 1,1,2,2-тетраметилпропільна група, 1-ізопропілбутильна група, 1-етил-1-метилбутильна група, октильна група, нонільна група, деканільна група, фторметильна група, трифторметильна група, хлоретильна група, 2-фторетильна група, 2-хлоретильна група, 3-фторпропільна група, 2-хлорпропільна група, 2,2,2-трифторетильна група, 2-гідроксиетильна група, 2-гідроксипропільна група, 2-гідрокси-1-метилетильна група, 2-гідрокси-1,1-диметилетильна група, 1-(гідроксиметил)пропільна група, 3-гідроксипропільна група, 2-гідроксибутильна група, 4-гідроксибутильна група, 2-гідроксипентильна група, 5-гідроксипентильна група, 2,3-дигідроксипропільна група, 2,3-дигідроксибутильна група, 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етильна група, 2-гідрокси-2-метилпропільна група, 1-(гідроксиметил)бутильна група, 1-(гідроксиметил)-2-метилпропільна група, 1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропільна група, 1-(гідроксиметил)-2-метилбутильна група, 2-гідрокси-1-фенілетильна група, 2-гідрокси-2-фенілетильна група, 1-(гідроксиметил)-2-фенілетильна група, 1-(гідроксиметил)-3-метилбутильна група, 2-етил-1-(гідроксиметил)бутильна група, 3-гідрокси-1-метилпропільна група, 1,1-диметил-3-гідроксипропільна група, 1,2-диметил-3-гідроксипропільна група, 1-ізопропіл-3-гідроксипропільна група, 2,2-диметил-1-(2-гідроксиетил)пропільна група, 1-етил-3-гідроксипропільна група, 2-гідрокси-1-ізопропілпропільна група, 1-етил-1-(гідроксиметил)пропільна група, 1,1-диметил-2-гідроксипропільна група, 1,2-диметил-2-гідроксипропільна група, 1-етил-2-гідроксипропільна група, 4-гідрокси-1-метилбутильна група, 2-етил-1-(гідроксиметил)-2-метилбутильна група, 3,3-диметил-1-(гідроксиметил)бутильна група, 1-(гідроксиметил)пентильна група, 4-метил-1-(гідроксиметил)пентильна група, метоксиметильна група, 2-метоксиетильна група, метилсульфанілметильна група, 2-(метилсульфаніл)етильна група, 2-аміноетильна група, 2-(диметиламіно)етильна група, карбоксиметильна група, 2-карбоксиетильна група, 2-карбоксипропільна група, 3-карбоксипропільна група, карбамоїлметильна група, 2-карбамоїлетильна група, метиламінокарбонілметильна група, диметиламінокарбонілметильна група, 2-(феніламінокарбоніл)етильна група, 2-оксопропільна група, метилсульфанілметильна група, 2-(метилсульфаніл)етильна група, сульфамойлметильна група, метиламіносульфанілметильна група, диметиламіносульфанілметильна група, трет-бутиламіносульфанілметильна група, 2-(ацетиламіно)етильна група, 2-(метилсульфаніламіно)етильна група, 2-(етоксикарбоніламіно)етильна група, бензильна група, фенетильна група, 3-фенілпропільна група, 4-фенілбутильна група, 2-біфеніліламетильна група, 3,4-дихлорбензильна група, 2-гідрокси-2-

фенілетильна група, циклопентилметильна група, циклогексилметильна група, 2-циклогексилетильна група, 1-циклогексил-2-гідроксиетильна група, 1-циклогексилметил-2-гідроксиетильна група, феніламінокарбонілметильна група, 2-піридин-2-ілетильна група, 2-імідазол-1-ілетильна група, бензотіофен-2-ілетильна група, 2-бензотіофен-2-ілетильна група, 2-морфоліноетильна група, 2-(4-метилтіазолін-5-іл)етильна група, 1-карбоксиетильна група, 1-карбамоїлетильна група, 1-карбокси-2-метилпропіл ьна група, 1-карбамоїл-2-метилпропіл ьна група, 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)пропіл ьна група, 1-(гідроксиметил)-2-меркаптоетильна група, 1-(гідроксиметил)-3-(метилсульфаніл)пропіл ьна група, 2-карбокси-1-(гідроксиметил)етильна група, 2-карбамоїл-1-(гідроксиметил)етильна група, 2-(індол-3-іл)-і - (гідроксиметил)етильна група, 2-(імідазол-4-іл)-1-(гідроксиметил)етильна група, 2-(4-гідроксифеніл)-1-(гідроксиметил)етильна група, 3-карбамоїл-1-(гідроксиметил)пропіл ьна група, 5-аміно-1-(гідроксиметил)пентильна група і т.і.

"C₁₋₁₀ алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В" для R¹ є переважно метильна група, етильна група, пропіл ьна група, ізопропіл ьна група, бутил ьна група, ізобутил ьна група, трет-бутил ьна група, 2-фторетильна група, 2,2,2-трифторетильна група, 2-гідроксиетильна група, 2-гідроксипропіл ьна група, 2-гідрокси-1-метилетильна група, 2-гідрокси-1,1-диметилетильна група, 1-(гідроксиметил)пропіл ьна група, 3-гідроксипропіл ьна група, 4-гідроксибутил ьна група, 5-гідроксипентильна група, 2,3-дигідроксипропіл ьна група, 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етильна група, 2-гідрокси-2-метилпропіл ьна група, 1-(гідроксиметил)бутил ьна група, 1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл ьна група, 1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл ьна група, 1-(гідроксиметил)-2-метилбутил ьна група, 2-гідрокси-1-фенілетильна група, 2-гідрокси-2-фенілетильна група, 1-(гідроксиметил)-2-фенілетильна група, 1-(гідроксиметил)-3-метилбутил ьна група, 2-метоксиетильна група, метилсульфанілметильна група, 2-(метилсульфаніл)етильна група, 2-аміноетильна група, 2-(диметиламіно)етильна група, карбоксиметильна група, 2-карбоксиетильна група, 3-карбоксипропіл ьна група, карбамоїлметильна група, 2-карбамоїлетильна група, метиламінокарбонілметильна група, диметиламінокарбонілметильна група, 2-(феніламінокарбоніл)етильна група, 2-оксопропіл ьна група, метилсульфанілметильна група, 2-(метилсульфаніл)етильна група, сульфамойлметильна група, метиламіноссульфанілметильна група, диметиламіноссульфанілметильна група, трет-бутиламіноссульфанілметильна група, 2-(ацетиламіно)етильна група, 2-(метилсульфаніламіно)етильна група, 2-(етоксикарбоніламіно)етильна група, бензильна група, фенетильна група, 3-фенілпропіл ьна група, 4-фенілбутил ьна група, 2-біфенілільнаметильна група, 3,4-дихлорбензильна група, циклопентилметильна група, циклогексилметильна група, 1-циклогексил-2-гідроксиетильна група, 1-

циклогексилметил-2-гідроксиетильна група, 2-піридин-2-ілетильна група, 2-імідазол-1-ілетильна група, бензотіофен-2-ілетильна група, 2-морфоліноетильна група або 2-(4-метилтіазолін-5-іл)етильна група, особливо переважно алкільна група розгалужена по 1-положенню і/або заміщена гідроксигрупою, особливо 2-гідрокси-1-метилетильна група, 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етильна група, 1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл ьна група, 1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл ьна група, 1-(гідроксиметил)-2-метилбутил ьна група або 1-(гідроксиметил)-2-фенілетильна група. Коли особливо переважний замісник є оптично активною формою, S форма є більш переважною.

"C₁₋₁₀ алкільною групою необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В" для R¹ є найбільш переважно 1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл ьна група, більш переважно S форма.

"C₁₋₁₀ алкільною групою необов'язково заміщеною 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В" для R³² або R³³ є переважно метильна група, етильна група або трифторметильна група.

"C₁₋₁₀ алкільною групою необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В" для R^{a7} або R^{a8} є переважно метильна група, етильна група, пропіл ьна група, ізопропіл ьна група, 2-гідроксиетильна група, 3-гідроксипропіл ьна група або циклогексилметильна група, більш переважно метильна група, етильна група або ізопропіл ьна група, особливо переважно метильна група.

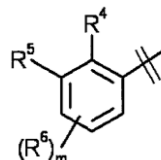
Прикладами "конденсованого кільця", що необов'язково утворюється R⁴ і R⁵ разом з бензольним кільцем до якого вони приєднані є нафталін-1-іл і т.і.

"5- або 6-членним гетероциклом", що необов'язково утворюється R^{c5} і R^{c6} разом з сусіднім атомом азоту є згадана вище "гетероциклічна група", насичений моноциклічний 5-членний або 6-членний гетероцикл, що містить атому азоту, і особливо є піролідін, піперидин і т.і.

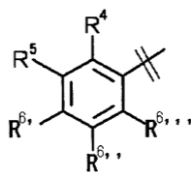
"5- або 6-членним гетероциклом", що необов'язково утворюється R^{c8} і R^{c9} разом з сусіднім атомом азоту є згадана вище "гетероциклічна група", насичений моноциклічний 5-членний або 6-членний гетероцикл, що містить атому азоту, і особливо є піролідін, піперидин і т.і.

m є 0, 1, 2 або 3, і коли m є 2 або 3, кожен R⁶ може бути таким же самим або іншим.

Група представлена формулою:



де R⁴, R⁵, R⁶ і m є такими як визначено вище, є переважно групою представленою формулою:



де R^6 , R^6 і R^6 є однаковими або різними і кожен є атом водню (тобто, коли $m \in 0$) або група, що вибирають з і визначена вище "група А", і R^4 і R^5 є такими як визначено вище.

R^4 є переважно фенільна група, визначений вище "атом галогену", визначена вище " C_{1-4} алкільна група", визначена вище "гало C_{1-4} алкілоксигрупа", визначена вище " $-OR^{a1}$ ", визначена вище " $-NR^{a1}R^{a2}$ ", визначена вище " $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ", визначена вище " $-NR^{a1}COR^{a3}$ ",

визначена вище " $-SO_2R^{a3}$ ", визначена вище " $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ " або визначена вище " $-COOR^{a1}$ ", більш переважно "атом галогену", " C_{1-4} алкільна група", "гало C_{1-4} алкілоксигрупа", " $-OR^{a1}$ " або " $-NR^{a1}R^{a2}$ ", особливо переважно "атом галогену".

R^5 є переважно атом водню, ціаногрупа, нітрогрупа, визначений вище "атом галогену", визначена вище " C_{1-4} алкільна група", визначена вище "гало C_{1-4} алкільна група", визначена вище " $-OR^{a1}$ ", визначена вище " $-SR^{a1}$ ", визначена вище " $-NR^{a1}R^{a2}$ ", визначена вище " $-CONR^{a1}R^{a2}$ ", визначена вище " $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ " або визначена вище " $-NR^{a1}COR^{a3}$ ", більш переважно атом водню, "атом галогену" або " C_{1-4} алкільна група", особливо переважно "атом галогену".

R^6 є переважно визначений вище "атом галогену", визначена вище " C_{1-4} алкільна група", визначена вище " $-OR^{a1}$ ", визначена вище " $-SR^{a1}$ " або визначена вище " $-SO_2R^{a3}$ ", більш переважно "атом галогену".

R^6 і R^6 є переважно однаковими або різними і кожен є атом водню або визначений вище "атом галогену".

R^6 є переважно атом водню, визначений вище "атом галогену", визначена вище " C_{1-4} алкільна група", визначена вище " $-OR^{a1}$ ", визначена вище " $-SR^{a1}$ " або визначена вище " $-SO_2R^{a3}$ ", більш переважно атом водню, "атом галогену", " C_{1-4} алкільна група" або " $-SR^{a1}$ ", більш переважно атом водню.

Переважними прикладами згаданої вище заміщеної фенільної групи є 2-хлорфенільна група, 2-бромфенільна група, 2-етилфенільна група, 2-гідроксифенільна група, 2-етоксифенільна група, 2,3-дифторфенільна група, 2,3-дихлорфенільна група, 2-хлор-3-фторфенільна група, 2-хлор-4-фторфенільна група, 2-хлор-5-фторфенільна група, 2-хлор-6-фторфенільна група, 3-хлор-2-фторфенільна група, 5-бром-2-хлорфенільна група, 2-хлор-5-метилфенільна група, 2-хлор-5-гідроксифенільна група, 2-хлор-5-(метилсульфаніл)фенільна група, 2-хлор-3,6-дифторфенільна група, 3-хлор-2,4-дифторфенільна група, 3-хлор-2,6-дифторфенільна група, 2-хлор-3-метилфенільна група, 3-хлор-2-метилфенільна група, 2-хлор-3-метоксифенільна група, 3-хлор-2-метоксифенільна група, 2-трифторметилфенільна група, 2-(трифторметилокси)фенільна група, 2-(метиламіно)фенільна група, 2-

(диметиламіно)фенільна група, 2-(діетиламіно)фенільна група, 2-(N-етил-N-метиламіно)фенільна група, 2-(N-ізопропіл-N-метиламіно)фенільна група, 2-(N-бензил-N-метиламіно)фенільна група, 2-(N-ацетил-N-метиламіно)фенільна група, 2-(N-метил-N-метилсульфаніламіно)фенільна група, 2-карбоксифенільна група, 2-біфенілілфенільна група, 2-(метилсульфаніл)фенільна група, 2-хлор-5-метилсульфанілфенільна група, 2-хлор-5-метилфенільна група, 2-(метиламіносульфаніл)фенільна група і 2-(диметиламіносульфаніл)фенільна група.

Переважною є 2-хлорфенільна група, 2-бромфенільна група, 2-етилфенільна група, 2-гідроксифенільна група, 2-етоксифенільна група, 2,3-дифторфенільна група, 2,3-дихлорфенільна група, 2-хлор-3-фторфенільна група, 2-хлор-4-фторфенільна група, 2-хлор-5-фторфенільна група, 2-хлор-6-фторфенільна група, 3-хлор-2-фторфенільна група, 5-бром-2-хлорфенільна група, 2-хлор-5-метилфенільна група, 2-хлор-5-гідроксифенільна група, 2-хлор-5-(метилсульфаніл)фенільна група, 2-хлор-3,6-дифторфенільна група, 3-хлор-2,6-дифторфенільна група, 2-хлор-3-метилфенільна група, 2-хлор-3-метоксифенільна група, 2-трифторметилфенільна група, 2-(метилсульфаніл)фенільна група, 2-хлор-5-метилсульфанілфенільна група і 2-(диметиламіносульфаніл)фенільна група.

Більш переважною є 2,3-дифторфенільна група, 2,3-дихлорфенільна група, 2-хлор-3-фторфенільна група або 3-хлор-2-фторфенільна група.

Переважними прикладами R^1 є визначена вище " C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи А", визначена вище "гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А", визначена вище " $-OR^{a4}$ " (особливо переважною є метоксигрупа), визначена вище " $-NR^{a4}R^{a5}$ " (особливо переважною є аміногрупа, метиламіногрупа, етиламіногрупа і диметиламіногрупа), визначена вище " $-NR^{a4}COR^{a6}$ " (особливо переважною є ацетиламіногрупа), визначена вище " $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ " (особливо переважною є метилсульфаніламіногрупа і N-метил-N-(метилсульфаніл)аміногрупа), визначена вище " $-NR^{a5}COOR^{a6}$ " (особливо переважною є метоксикарбоніламіногрупа) і визначена вище " C_{1-10} алкільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згадана вище група В", більш переважно " C_{3-10} циклічна група необов'язково заміщена 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи А" і " C_{1-10} алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згадана вище група В", ще більш переважно " C_{1-10} алкільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В".

Переважними прикладами R^3 є атом водню, ціаногрупа, гідроксигрупа, визначений вище "атом галогену" і визначена вище " C_{1-4} алкоксигрупа", більш переважно атом водню, ціаногрупа, "атом галогену" і " C_{1-4} алкоксигрупа", ще більш переважно

но атом водню, ціано група і "C₁₋₄ алкоксигрупа", особливо переважно атом водню.

Переважними прикладами R³² є атом водню, ціаногрупа, визначений вище "атом галогену", визначена вище "гетероциклічна група необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи А", визначена вище "C₁₋₁₀ алкільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згадана вище група В", визначена вище "-OR^{a7n}", визначена вище "-SR^{a7n}", визначена вище "-NR^{a7n}R^{a8n}", визначена вище "-COOR^{a10n}" і визначена вище "-N=CH-NR^{a10n}R^{a11n}", більш переважно атом водню, "-OR^{a7n}", "-SR^{a7n}" і "-NR^{a7n}R^{a8n}", ще більш переважно атом водню і "-OR^{a7n}", особливо переважно "-OR^{a7n}".

Як інше втілення для R³², переважним є визначений вище "атом галогену", визначена вище "C₁₋₁₀ алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В" або визначена вище "-OR^{a7n}", більш переважно "-OR^{a7n}", де R^{a7} є переважно визначеною вище "C₁₋₁₀ алкільною групою необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В".

Як R³³, переважним є атом водню, визначена вище "C₁₋₁₀ алкільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і згаданої вище групи В", визначена вище "-OR^{a7n}" або визначена вище "-NR^{a7n}R^{a8n}", більш переважно атом водню, "-OR^{a7n}" або "-NR^{a7n}R^{a8n}", ще більш переважно атом водню або "-OR^{a7n}", особливо переважно атом водню.

Одним з R³² і R³³ є переважно атом водню, і іншим є переважно визначена вище "-OR^{a7n}".

Переважно, що R³¹ є атомом водню і R³² або R³³ є іншим ніж атом водню.

R^{C1} є переважно визначена вище "карбоксил-захисна група". Особливо, R^{C1}, який є карбоксил-захисною групою, є R^{C1}.

R^{C5} і R^{C6} є однаковими або різними і кожен є переважно визначеною вище "C₁₋₄ алкільною групою", більш переважно однаковими C₁₋₄ алкільними групами.

R^{C7}, R^{C8} і R^{C9} є однаковими або різними і кожен є переважно визначеною вище "C₁₋₄ алкільною групою", переважно однаковими C₁₋₄ алкільними групами.

Сполукою [I] є особливо переважно 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойна кислота, 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти метиловий естер або 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти етиловий естер.

Сполукою [II] є особливо переважно 3-хлор-2-фторбензилхлорид.

Сполука (1) [сполуки (1-A) і (1-B)], сполука (2) [сполуки (2-A) і (2-B)], сполука (2-3) [сполуки (2-3-A) і (2-3-B)], сполука (4) [сполуки (4-A) і (4-B)], сполука (4-1) [сполуки (4-1-A) і (4-1-B)], сполука (4-2) [сполуки (4-2-A) і (4-2-B)], сполука (10), сполука [I] і т.і., що використовуються або одержуються в представленому винаході можуть бути фармацевтично прийнятними солями (іноді просто згадуються як солі в представленому описі).

"Сіллю" може бути будь-яка нетоксична сіль доки вона може утворюватись із сполуки, що використовується в представленому винаході і, наприклад, можна згадати солі одержані реакцією з неорганічними кислотами, такими як хлорводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, бромводнева кислота і т.і.; органічними кислотами, такими як щавлева кислота, малінова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, бурштинова кислота, винна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота і т.і.; неорганічними основами, такими як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, гідроксид амонію і т.і.; органічні основи, такі як метиламін, діетиламін, триетиламін, триетаноламін, етилендіамін, трис(гідроксиметил)метиламін, гуанідин, холін, цинхонін і т.і.; амінокислота, така як лізин, аргінін, аланін і т.і., і т.і. Переважно, можна згадати солі одержані реакцією з неорганічними кислотами, такими як хлорводнева кислота, сірчана кислота, бромводнева кислота і т.і.; органічними кислотами, такими як щавлева кислота, малінова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота і т.і.; неорганічними основами, такими як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, гідроксид амонію і т.і.; органічними основами, такими як метиламін, діетиламін, триетиламін, трис(гідроксиметил)метиламін і т.і., і т.і. Сполуки, що використовуються в представленому винаході також охоплюють водовмісний продукт, гідрат і сольват кожної сполуки.

Крім того, сполуки, що використовуються в представленому винаході можуть мати різні ізомери. Наприклад, коли присутній подвійний зв'язок, присутні є форма і Z форма, як геометричні ізомери. Однак, також може бути присутній таутомер. Крім того, коли може існувати оптичний ізомер, як ізомер, кожен оптичний ізомер і їх суміш також охоплюються представленим винаходом. При бажанні, ці ізомери можуть бути оптично розділені або одержані окремо за способами відомими по суті.

Відповідно, середній спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що всі ці ізомери і їх суміші охоплюються представленим винаходом. Сполука представленого винаходу переважно виділяється і очищається з різних ізомерів, побічних продуктів, метаболітів і проліків, і переважно має чистоту не менше ніж 90%, більш переважно не менше ніж 95%.

Один з прикладів способу одержання представленого винаходу приводиться далі. Однак, представлений винахід не обмежується ним.

Навіть у відсутності опису в способах одержання, спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що ефективність одержання можна покращити використовуючи, коли необхідно, введення захисної групи на функціональну групу, видалення захисної групи під час обробки, перетворення бажаної функціональної групи на будь-якій стадії і т.і.

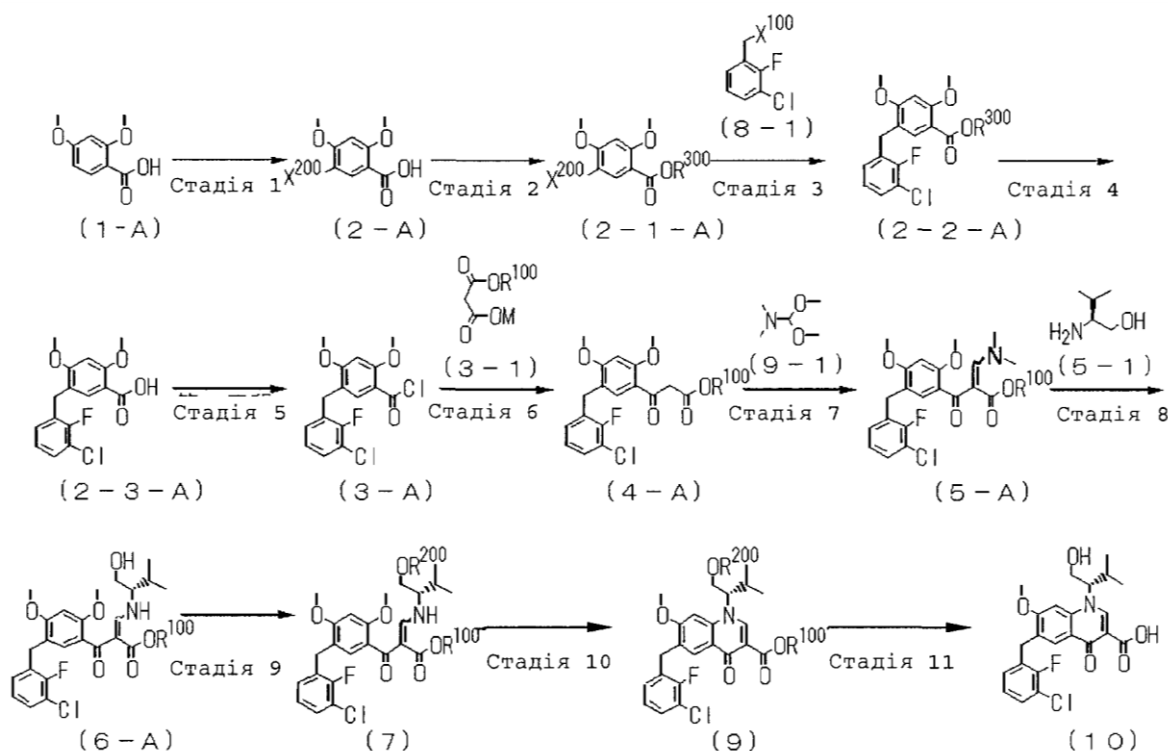
Обробку після кожної стадії можна проводити використовуючи типові методики, де виділення і очищення проводять шляхом вибору або комбінування звичайних методик, як необхідно, таких як кристалізація, перекристалізація, перегонка, розділення, колонкова хроматографія на силікагелі, препаративна ВЕРХ і т.і.

В наступних способах одержання і представленому описі, "кімнатна температура" означає загалом 15°C - 30°C, якщо не вказано інше.

Якщо не вказано інше, кількість використовуваного розчинника в наступних способах одержання і представленому описі є кількістю, що може бути перемішана в реакційній системі.

В сполуках представлених формулами (1), (2), (2-1), (2-2), (2-3), (3), (4-1), (4-2), (4), (5) і (6), коли R є метоксигрупа, вони є сполуками (1-A), (2-A), (2-1-A), (2-2-A), (2-3-A), (3-A), (4-1-A), (4-2-A), (4-A), (5-A) і (6-A), відповідно, і коли R є атом фтору, вони є сполуками (1-B), (2-B), (2-1-B), (2-2-B), (2-3-B), (3-B), (4-1-B), (4-2-B), (4-B), (5-B) і (6-B), відповідно.

Спосіб одержання сполуки (10) або її солі, яка є анти-ВІЛ агентом (сполукою), з сполуки (1) або її солі, показаний на наступній схемі. Особливо, показаний спосіб з використанням сполуки (1-A), яка є сполукою (1), де R є метоксигрупа.



В згаданій вище схемі, R¹⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, R²⁰⁰ є гідроксил-захисна група, R³⁰⁰ є C₁-C₄ алкільна група, X¹⁰⁰ є атом галогену, X²⁰⁰ є атом галогену, і M є атом металу M.

Стадія 1

Сполуку (2-A) або її сіль можна одержати реакцією сполуки (1-A) або її солі з галогенувальним агентом в розчиннику.

Сполука (1-A) і її сіль може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою.

Прикладами галогенувального агента є бромувальні агенти, такі як бром, N-бромсукцинімід і т.і., і йодувальні агенти, такі як йод, N-йодсукцинімід і т.і. бромувальні агент є переважними і бром є більш переважним.

Галогенувального агента є зазвичай 1,0 - 2,0 моль, переважно 1,0 - 1,2 моль, на 1 моль сполуки (1-A).

Крім того, сульфід (наприклад, сульфід натрію і т.і.) може бути доданий після завершення реакції, з ціллю обробки вільного галогену.

Кількість використовуваного сульфідру є зазвичай 0 - 1,1 моль, переважно 0 - 0,3 моль, на 1 моль сполуки (1-A).

Прикладами розчинника є галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрагелорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; кислотні розчинники, такі як трифторметансульфонова кислота, сірчана кислота, оцтова кислота і т.і. або змішані розчинники і т.і. кислотний розчинник є переважним і оцтова кислота є особливо переважною.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 50°C, переважно 15°C - 30°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 48 г, переважно 1 г - 12 г, більш переважно 1 г - 3 г.

Стадія 2

Сполуку (2-1-A) можна одержати шляхом піддання сполуки представленої формулою (2-A) або її солі реакції з захисту карбоксилу в розчиннику в кислому середовищі.

Сполука (2-A) і її сіль може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою.

Як один з прикладів реакції захисту карбоксилу, далі приводиться реакція естерифікації. Однак, середній спеціаліст в цій галузі добре розуміє, що реакція захисту карбоксилу не обмежується нею.

Прикладами кислоти є трифторметансульфоновна кислота, оцтова кислота, сірчана кислота, концентрована сірчана кислота і т.і., де перевага надається сірчаній кислоті.

Кількість еквівалентів використовуваної кислоти є 0,1 - 1,0, переважно 0,2 - 0,8, на 1 еквівалент сполуки (2-A) або її солі.

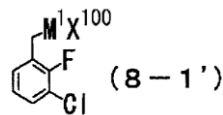
Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 30°C - 80°C, особливо переважно 60°C - 70°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 48 г, переважно 6 г - 12 г.

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, розгалужений бутанол і т.і., де перевага надається метанолу і етанолу.

Стадія 3

Сполуку (2-2-A) можна одержати реакцією сполуки (2-1-A) із сполукою представленою формулою (8-1'):



де X^{100} є атом галогену, M^1 є атом металу (наприклад, атом цинку і т.і. (тут далі іноді згадується як сполука (8-1')) в розчиннику, в присутності каталізатору, коли необхідно в присутності ліганду.

Сполуку (8-1') можна синтезувати окремо згідно з Допоміжним прикладом 1, 2 або відомою методикою. Сполуку (2-1-A) можна одержати таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 2.

Особливо, сполуку представлену формулою (8-1') можна одержати реакцією, попередньо, атому металу M^1 з галогідом і алкілсилільною сполукою в розчиннику, і реакцією реакційної суміші з розчином сполуки (8-1).

Сполука (8-1) може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Нею є переважно 3-хлор-2-фторбензилхлорид або 3-хлор-2-фторбензилбромід.

Атому металу M^1 є зазвичай 1-5 моль, переважно 1-1,5 моль, на 1 моль сполуки (8-1).

Прикладами галогіду є 1,2-диброметан і т.і., де перевага надається 1,2-диброметану.

Кількість використовуваного галогіду є 0,01 - 0,1 моль, переважно 0,01 - 0,02 моль, на 1 моль сполуки (8-1).

Прикладами алкілсилільної сполуки є триметилсилілхлорид і т.і., де перевага надається триметилсилілхлориду.

Кількість використовуваної алкілсилільної сполуки є 0,01 - 0,1 моль, переважно 0,01 - 0,02 моль, на 1 моль сполуки (8-1).

Прикладами розчинника є етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран (ТГФ) і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан і т.і., і т.і. Переважними прикладами розчинника є етерний розчинник, і особливо переважним є ТГФ.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, особливо переважно 20°C - 65°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 1 г - 12 г, особливо переважно 3 г - 8 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері аргону.

Сполукою (8-1') є особливо переважно 3-хлор-2-фторбензилцинкбромід, 3-хлор-2-фторбензилцинкхлорид або їх тетрагідрофурановий розчин.

Кількість використовуваної сполуки (8-1') є зазвичай 1-5 моль, переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки (2-1-A).

Прикладами каталізатору є паладієві каталізатори, такі як біс(дибензиліденацетон)паладій, трис(дибензиліденацетон)дипаладій, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій, дихлорбіс(бензонітрил)паладій, дихлоретилендіамінпаладій, ацетат паладію, хлорид паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладій, дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II), паладій-вугілля і т.і., нікелевий каталізатор і т.і., де перевага надається трис(дибензиліденацетон)дипаладію.

Прикладами ліганду є трифенілфосфін, три(2-толіл)фосфін, три(2-фурил)фосфін і т.і., де перевага надається трифенілфосфіну.

Кількість використовуваного ліганду і каталізатору є зазвичай 0,01 - 0,1 моль, переважно 0,02 - 0,07 моль, особливо переважно 0,02 - 0,06 моль, на 1 моль сполуки (2-1-A), відповідно.

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; полярні розчинники, такі як 1-метил-2-піролідинон, N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і. або змішані розчинники і т.і. Етерний розчинник, полярний розчинник або змішані розчинники є переважним і тетрагідрофуран, 1-метил-2-піролідинон або змішані розчинники є більш переважними.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 40°C - 80°C, більш переважно 50°C - 70°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 1 г - 10 г, більш переважно 2 г - 6 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

Коли використовуваний каталізатор видаляють, реакційну суміш переважно обробляють основою, такою як хлорид амонію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, діетилентриамін, етилендіамін і т.і., особливо переважно водним розчином хлориду амонію або водним розчином етилендіаміну.

Стадія 4

Сполуку (2-3-A) або її сіль можна одержати гідролізом сполуки (2-2-A) в розчиннику в основному середовищі (наприклад, в присутності основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію і т.і.) або в кислому середовищі (наприклад, в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.).

Сполуку (2-2-A) можна одержати таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 2.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-5 моль, особливо переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки (2-2-A).

Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Умови реакції є переважно основними, і реакцію проводять більш переважно в присутності гідроксиду натрію, особливо переважно використовуючи водний розчин гідроксиду натрію.

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил, вода і т.і. або змішані розчинники і т.і., де перевага надається змішаному розчиннику ізопропанолу і води.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 15°C - 100°C, більш переважно 50°C - 70°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 1 г - 12 г, більш переважно 1 г - 8 г.

Для переробки, можна провести обробку активованим вугіллям з ціллю очистки сполуки (2-3-A). Наприклад, коли умови реакції є основними, обробку можна проводити без будь-якого обмеження використовуваної кількості активованого вугілля.

Стадія 5

Сполуку (3-A) можна одержати реакцією сполуки (2-3-A) або її солі з хлорувальним агентом в розчиннику згідно із звичайною методикою.

Сполуку (2-3-A) і її сіль можна одержати таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 4.

Прикладами хлорувального агента є оксалілхлорид, оксихлорид фосфору, тіонілхлорид і т.і., де перевага надається тіонілхлориду. Коли як хлорувальний агент використовується оксалілхлорид або тіонілхлорид, може бути доданий каталізатор (наприклад, N,N-диметилформамід і т.і.).

Кількість використовуваного хлорувального агента є зазвичай 1,0 - 1,5 моль, переважно 1,0-1,2 моль, на 1 моль сполуки (2-3-A) або її сіль.

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан,

хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і. або змішані розчинники і т.і. вуглеводневий розчинник є переважним і толуол є більш переважним.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 60°C - 80°C, більш переважно 70°C - 80°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 1 г - 10 г, більш переважно 1 г - 5 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

Стадія 6

Сполуку (4-A) або її сіль, яка є β-кетоестером, можна одержати реакцією моноестеру маленової кислоти представленого формулою (3-1) або її солі (тут далі іноді згадується як сполука (3-1)) із сполукою (3-A) в розчиннику, в присутності основи і хелатуючого агента, і обробки одержаної сполуки кислотою.

Сполуку (3-A) можна одержати таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 5.

В сполуці (3-1), M є атомом металу M.

Сполука (3-1) може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Нею особливо переважно є калій етилмалонат.

Кількість використовуваної сполуки (3-1) є зазвичай 1-10 моль, переважно 1,0 - 2,0 моль, на 1 моль сполуки (3-A).

Прикладами основи є органічні основи, такі як триетиламін, N-метилморфолін і ті, де перевага надається триетиламіну.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1 - 10 моль, переважно 2,0 - 3,0 моль, на 1 моль сполуки (3-A).

Прикладами хелатуючого агента є сполуки дивалентного магнію (наприклад, хлорид магнію) і т.і., де перевага надається хлориду магнію.

Кількість використовуваного хелатуючого агента є зазвичай 1-10 моль, переважно 2,0 - 3,0 моль, на 1 моль сполуки (3-A).

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і. або змішані розчинники і т.і. етерний розчинник, естерний розчинник або змішані розчинники є переважними і тетрагідрофуран, етилацетат або змішані розчинники є більш переважними.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 60°C - 80°C, більш переважно 70°C - 80°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 2 г - 10 г, більш переважно 2 г - 5 г.

Прикладами кислоти є оцтова кислота, хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і., де перевага надається хлорводневій кислоті.

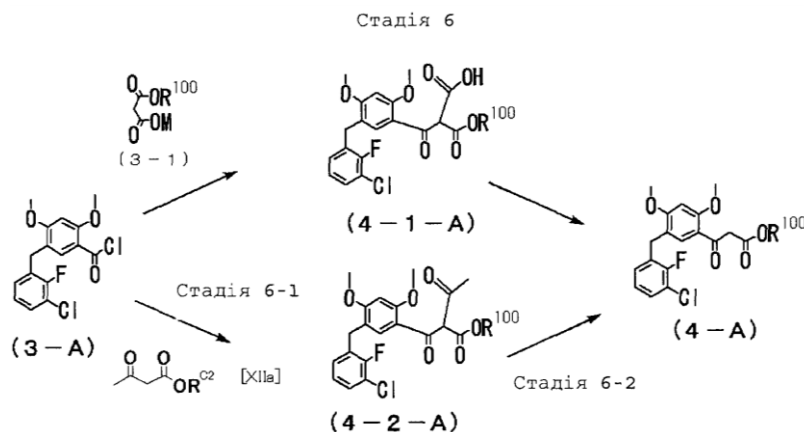
Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Температура реакції після додавання кислоти є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, більш переважно 15°C - 30°C.

Час реакції є зазвичай 0,5 г - 10 г, переважно 0,5 г - 5 г, більш переважно 0,5 г - 2 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

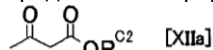
Спосіб одержання сполуки (4-A) або її солі з сполуки (3-A) показаний на наступній схемі.



де R^{100} є C_1 - C_4 алкільна група, R^{C2} є карбоксил-захисна група.

Стадія 6 є, детально, стадією одержання сполуки (4-A) або її солі через сполуку (4-1-A) або її сіль, реакцією сполуки (3-A) із сполукою (3-1), і обробкою одержаної сполуки кислотою.

Сполуки (4-2-A) або її сіль можна одержати реакцією сполуки (3-A) з β -кетоестером сполуки предствленої формулою [XIIa]:



де R^{C2} є карбоксил-захисна група, в розчиннику в присутності основи (Стадія 6-1).

Прикладами основи використовуваної на Стадії 6-1 є сполуки магнію (наприклад, хлорид магнію і т.і.), оксид барію і т.і., де перевага надається оксиду барію. Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки (3-A).

Прикладами розчинника використовуваного на Стадії 6-1 є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, тетраглідрид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, ТГФ і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; вода або змішані розчинники і т.і. Змішаний розчинник толуол і вода або етанол є переважним і змішаний розчинник толуол і вода є більш переважним.

Сполука [XIIa] може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Нею особливо переважно є етилацетоацетат.

Кількість використовуваної сполуки [XIIa] є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки (3-A).

Температура реакції Стадії 6-1 є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, особливо переважно 0°C - 30°C.

Крім того, сполуку (4-A) або її сіль можна одержати деацетилюванням сполуки (4-2-A) або її солі в розчиннику в основному середовищі (наприклад, в присутності основи, такої як ацетат натрію, ацетат калію, карбонат натрію, гідроксид літію і т.і.) або в кислому середовищі (наприклад, в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота або оцтова кислота і т.і.) (Стадія 6-2).

Кількість основи використовуваної на Стадії 6-2 є зазвичай 1-10 моль, переважно 2-4 моль, особливо переважно 3 моль, на 1 моль сполуки (4-2-A).

Кількість кислоти використовуваної на Стадії 6-2 спеціально не обмежується.

Умови реакції Стадії 6-2 є переважно основними, особливо переважно в присутності ацетату натрію.

Прикладами розчинника використовуваного на Стадії 6-2 є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетраглідрид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як ацетонітрил і т.і.; вода або змішані розчинники і т.і., де перевага надається змішаному розчиннику етанолу і води.

Температура реакції Стадії 6-2 є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, особливо переважно 0°C - 30°C.

Час реакції Стадії 6-2 є зазвичай 20 г - 120 г, переважно 24 г - 100 г.

Стадію 6-2 можна безперервно проводити після згаданої вище Стадія 6-1 без виділення обробкою сполуки (4-2-A) або її солі одержаної на згаданій вище Стадії 6-1.

В цьому випадку, умови реакції є переважно основними, і реакцію переважно проводять в присутності ацетату натрію.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 2-4 моль, особливо переважно 3 моль, на 1 моль сполуки (3-A).

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, особливо переважно 0°C - 30°C.

Час реакції є зазвичай 20 г - 120 г, переважно 24 г - 100 г.

Стадія 7

Сполуку (5-A) можна одержати реакцією сполуки (4-A) або її солі із сполукою (9-1): N,N-диметилформаміду диметилацеталь в розчиннику.

Сполуку (4-A) і її сіль можна одержати таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 6.

Сполука (9-1) може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою.

Кількість сполуки (9-1) використовуваної є зазвичай 1-10 моль, переважно 1,0-2 моль, особливо переважно 1,0-1,5 моль, на 1 моль сполуки (4-A) або її солі.

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і. або змішані розчинники і т.і., де перевага надається толуолу.

Температура реакції є зазвичай 20°C - 110°C, переважно 70°C - 110°C, більш переважно 90°C - 100°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 48 г, переважно 10 г - 24 г, більш переважно 15 г - 24 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

Стадія 8

Сполуку (6-A) можна одержати реакцією сполуки (5-A) з сполуки (5-1): L-валінол((S)-2-аміно-3-метилбутан-1-олу) в розчиннику.

Стадія 8-1

Сполуку (5-A) можна одержати таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 7.

Сполука (5-1) може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Оптична чистота сполуки (5-1) є не менше ніж 95%ее, переважно не

менше ніж 97%ее, більш переважно не менше ніж 99%ее.

Кількість використовуваної сполуки (5-1) є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-2 моль, особливо переважно 1,1 - 1,3 моль, на 1 моль сполуки (5-A).

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і. або змішані розчинники і т.і., де перевага надається толуолу.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, більш переважно 0°C - 30°C.

Час реакції є зазвичай 0,5 г - 24 г, переважно 0,5 г - 12 г, більш переважно 0,5 г - 3 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

Стадія 8-2

Сполуку (7) можна одержати безпосередньо реакцією сполуки (5-A) із сполукою (5-1), де гідроксильна група є захищеною "гідроксил-захисною групою" згаданою вище в розчиннику.

Сполука (5-1), захищена гідроксил-захисною групою, може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Прикладами сполуки (5-1), захищеної гідроксил-захисною групою, є (S)-1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-метилпропіламін, (S)-2-метил-1-(триметилсиланілоксиметил)пропіламін, (S)-2-метил-1-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)пропіламін, метил 2-аміно-3-метилбутилкарбонат і етил 2-аміно-3-метилбутилкарбонат. Нею є переважно (S)-1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-метилпропіламін, (S)-2-метил-1-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)пропіламін або метил 2-аміно-3-метилбутил карбонат, особливо переважно (S)-1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-метилпропіламін.

Оптична чистота сполуки (5-1), захищеної гідроксил-захисною групою, є не менше ніж 95%ее, переважно не менше ніж 97%ее, більш переважно не менше ніж 99%ее.

Кількість використовуваної сполуки (5-1), захищеної гідроксил-захисною групою, є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-2 моль, особливо переважно 1,1-1,3 моль, на 1 моль сполуки (5-A).

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як

1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і. або змішані розчинники і т.і., де перевага надається толуолу.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, більш переважно 0°C - 30°C.

Час реакції є зазвичай 0,5 г - 24 г, переважно 0,5 г - 12 г, більш переважно 0,5 г - 3 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

Стадія 9

Сполуку (7) можна одержати введенням захисної групи на гідроксильну групу сполуки (6-A) в розчиннику згідно із звичайною методикою.

Сполуку (6-A) можна одержати таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 8-1.

Наприклад, коли гідроксил-захисною групою є трет-бутилдиметилсилільна група, сполуку (7) можна одержати додаючи основу і трет-бутилдиметилсилільхлорид до сполуки (6-A) в розчиннику.

Кількість використовуваного трет-бутилдиметилсилільхлориду є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-2 моль, особливо переважно 1-1,3 моль, на 1 моль сполуки (6-A).

Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, імідазол і т.і. Нею є переважно імідазол.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1 - 2 моль, особливо переважно 1-1,3 моль, на 1 моль сполуки (6-A).

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил, вода і т.і. або змішані розчинники і т.і. етерний розчинник, вуглеводневий розчинник, змішані розчинники або їм подібні є переважними і тетрагідрофуран, толуол, змішані розчинники або їм подібні є більш переважними.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 15°C - 70°C, більш переважно 40°C - 50°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 1 г - 10 г, більш переважно 1 г - 5 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

Стадія 10

Сполуку (9) можна одержати шляхом циклізації сполуки (7) в розчиннику. До реакційної системи можна додати основу і добавки.

Сполуку (7) можна одержати таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 9 або згаданій вище Стадії 8-2.

Прикладами основи є карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію, трет-бутоксид калію, гідрид натрію, гідрид калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен і т.і., де перевага надається карбонату калію.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 0,5-10 моль, переважно 0,5 - 2 моль, особливо переважно 0,5 - 1 моль, на 1 моль сполуки (7).

Прикладами добавки є четвертинні амонієві солі, такі як бромід тетра-н-бутиламонію і т.і., четвертинні фосфонієві солі, такі як бромід тетра-н-бутилфосфонію і т.і., краун-етери, такі як 18-краун-6 і т.і., і т.і. четвертинна амонієва сіль, четвертинна фосфонієва сіль або краун етер є переважним і бромід тетра-н-бутилфосфонію є більш переважним.

Кількість використовуваної добавки є зазвичай 0,05 - 10 моль, переважно 0,05 - 2 моль, особливо переважно 0,05 - 1,0 моль, на 1 моль сполуки (7).

Добавка може бути додана під час протікання реакції.

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил, вода і т.і. або змішані розчинники і т.і., де перевага надається толуолу.

Температура реакції є зазвичай 20°C - 140°C, переважно 80°C - 120°C, більш переважно 100°C - 120°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 48 г, переважно 4 г - 36 г, більш переважно 8 г - 24 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

Стадія 11

Сполуку (10) або її сіль можна одержати гідролізом сполуки (9) в розчиннику в основному середовищі (наприклад, в присутності основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію і т.і.) або в кислому середовищі (наприклад, в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.).

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-5 моль, особливо переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки (9).

Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Умови реакції є переважно основними, і реакцію більш переважно проводять в присутності гідроксиду натрію, особливо переважно використовуючи водний розчин гідроксиду натрію.

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і; спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил, вода і т.і або змішані розчинники і т.і., де перевага надається змішаному розчиннику ізопропанолу і води.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 150°C, переважно 15°C - 100°C, більш переважно 65°C - 75°C.

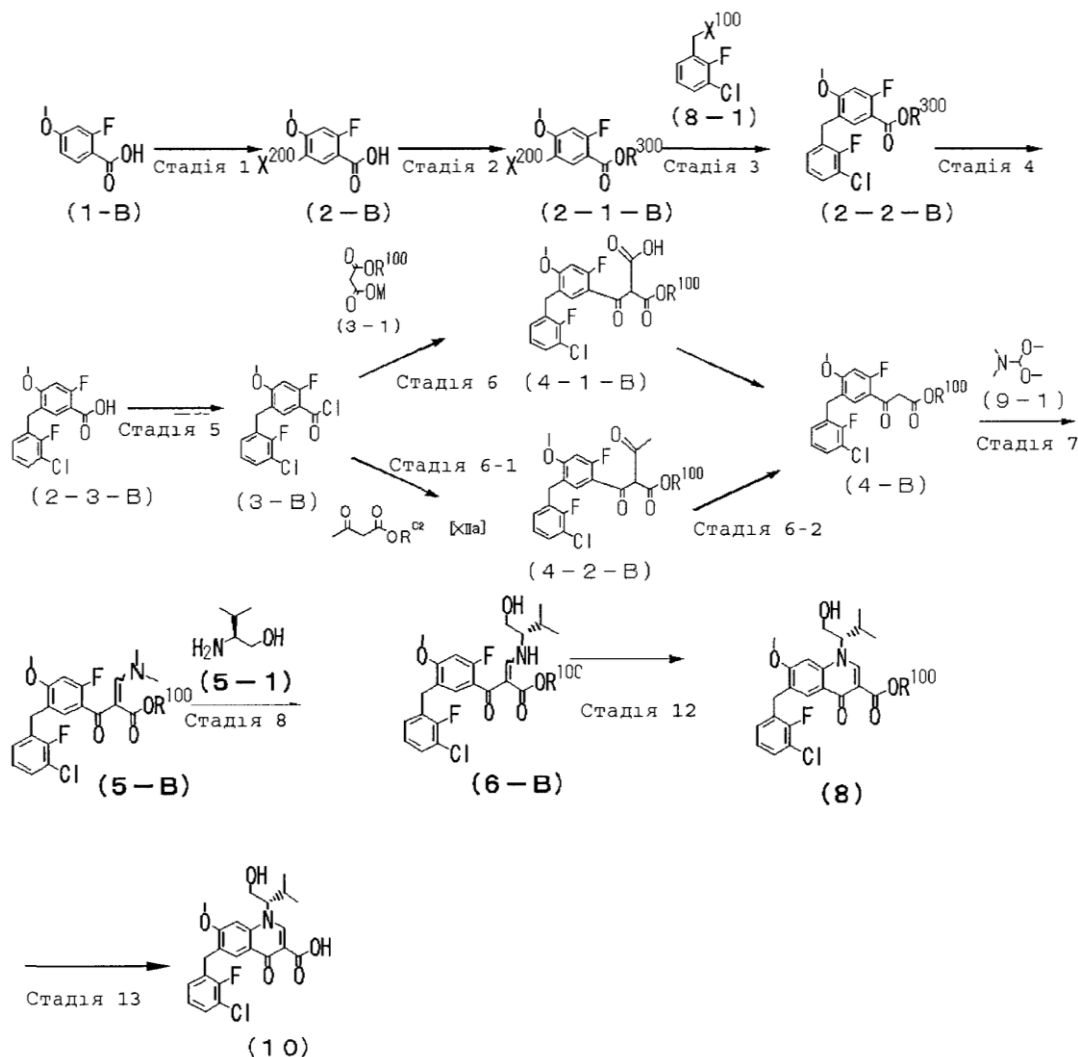
Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 1 г - 12 г, більш переважно 1 г - 8 г.

Для переробки, можна провести обробку активованим вугіллям з ціллю очистки сполуки (10). Наприклад, коли умови реакції є основними, обробку можна проводити без будь-якого обмеження використовуваної кількості активованого вугілля. Однак, коли для екстракції використовується хлорводнева кислота або їй подібне, її використовується кількість є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-5

моль, особливо переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки (9).

Прикладами використовуваного для екстракції розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і; кетонні розчинники, такі як ацетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, метилізопропілкетон і т.і; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і; полярні розчинники, такі як ацетонітрил і т.і або змішані розчинники і т.і., де перевага надається толуолу, гептану, метилацетату, етилацетату, пропілацетату, ізопропілацетату, бутилацетату, ізобутилацетату, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, метилізопропілкетону і анізолу.

Сполуку (10) або її сіль, яка є анти-ВІЛ агентом (сполукою), також можна одержати використовуючи сполуку (1-В), яка є сполукою (1), де R є атом фтору.



В згаданій вище схемі, R^{100} є C_1-C_4 алкільна група, R^{300} є C_1-C_4 алкільна група, X^{100} є атом галогену, X^{200} є атом галогену, M є атом металу M , R^{C2} є карбоксил-захисна група.

Сполуку (2-B) або її сіль можна одержати реакцією сполуки (1-B) або її солі з галогенувальним агентом, таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 1. Сполука (1-B) і її сіль може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою.

Сполуку (2-1-B) можна одержати реакції з захисту карбоксилу сполуки (2-B) або її солі, таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 2.

Сполуку (2-2-B) можна одержати реакцією сполуки (2-1-B) з сполукою (8-1'), таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 3.

Сполуку (2-3-B) або її сіль можна одержати гідролізом сполуки (2-2-B), таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 4.

Сполуку (3-B) можна одержати реакцією сполуки (2-3-B) або її солі з хлорувальним агент, таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 5.

Сполуку (4-B) або її сіль можна одержати через сполуку (4-1-B) або її сіль, реакцією сполуки (3-B) із сполукою (3-1), таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 6, і обробкою одержаної сполуки кислотою.

Альтернативно, сполуку (4-B) або її сіль можна одержати реакцією сполуки (3-B) з формулою [XIIa] в розчиннику, таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 6-1 і Стадії 6-2, і деацетилюванням одержаної сполуки (4-2-B).

Сполуку (5-B) можна одержати реакцією сполуки (4-B) або її солі з сполукою (9-1), таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 7.

Сполуку (6-B) можна одержати реакцією сполуки (5-B) з сполукою (5-1), таким же самим чином як в згаданій вище Стадії 8-1.

Стадія 12

Сполуку (8) можна одержати циклізацією сполуки (6-B) в розчиннику (Стадія 12).

Якщо необхідно, до реакційної системи можна додати основу.

Прикладами основи є карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію, трет-бутоксид калію, гідрид натрію, гідрид калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен і т.і., де перевага надається карбонату калію.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-5 моль, особливо переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки (6-B).

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; етилацетат або змішані розчинники і т.і., де перевага надається N,N-диметилформаміду.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної температури до 150°C, переважно 50°C - 100°C або 60°C - 110°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 5 г - 12 г, особливо переважно 8 г - 10 г.

Стадія 13

Сполуку (10) або її сіль можна одержати гідролізом сполуки (8) в розчиннику в основному середовищі (наприклад, в присутності основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію і т.і) або в кислому середовищі (наприклад, в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і).

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-5 моль, особливо переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки (8).

Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Умови реакції є переважно основними, і реакцію особливо переважно проводять в присутності гідроксиду натрію.

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; вода або змішані розчинники і т.і., де перевага надається змішаному розчиннику етанол і вода.

Температура реакції є переважно 0°C - 100°C, більш переважно 40°C - 60°C.

Час реакції є переважно 0,5 г - 12 г, переважно 0,5 г - 3 г.

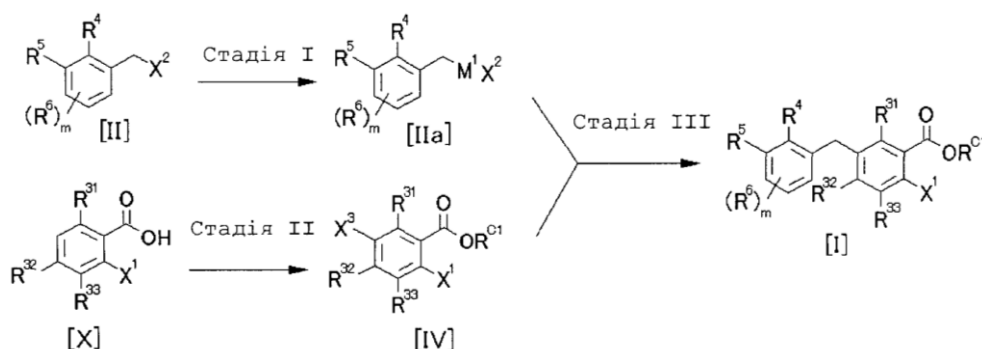
При обробці, pH реакційної суміші є переважно 3 - 5.

Одержану сполуку (10) можна очистити перекристалізацією. Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен, гексан, гептан і т.і.; естерні розчинники, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; кетонні розчинники, такі як ацетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, анізол і т.і.; спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, ацетонітрил, вода і т.і. або змішані розчинники і т.і., де перевага надається змішаному розчиннику етанолу і води, і толуолу.

Спосіб одержання сполуки [I] і спосіб одержання сполуки [III] з сполуки [I] показані нижче.

Спосіб одержання-1

Спосіб одержання сполуки [I] або її солі, що характеризується реакцією сполуки [II] із сполукою [IV] в присутності атому металу M^1 , показаний на наступній схемі.



де M^1 є атом металу, такий як цинк і т.і., і кожен символ є таким як визначено вище.

Стадія I

Сполуку представлено формулою [II] (тут далі іноді згадується як сполука [IIa]) можна одержати реакцією, попередньо, атому металу з галоїдом і алкілсилільною сполукою в розчиннику, і реакцією реакційної суміші з розчином сполуки [X].

Сполука [II] може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Нею особливо переважно є 3-хлор-2-фторбензилхлорид.

Кількість використовуваного атому металу M^1 є зазвичай 1 - 5 моль, переважно 1 - 1,5 моль, на 1 моль сполуки [II].

Прикладами галоїду є 1,2-диброметан і т.і., де перевага надається 1,2-диброметану.

Кількість використовуваного галоїду є 0,01 - 0,1 моль, переважно 0,01 - 0,02 моль, на 1 моль сполуки [II].

Прикладами алкілсилільної сполуки є триметилсилілхлорид і т.і., де перевага надається триметилсилілхлориду.

Кількість використовуваної алкілсилільної сполуки є 0,01 - 0,1 моль, переважно 0,01 - 0,02 моль, на 1 моль сполуки [II].

Прикладами розчинника є етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран (ТГФ) і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан і т.і., і т.і. Переважними прикладами розчинника є етерні розчинники, особливо переважно ТГФ.

Кількість використовуваного розчинника є зазвичай 1 - 20 мл, переважно 2 - 5 мл, на 1 г галоїду.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C , особливо переважно 20°C - 65°C .

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 1 г - 12 г, особливо переважно 3 г - 8 г.

Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

Стадія II

Сполуку [IV] можна одержати шляхом піддання сполуки представленої формулою [X] (тут далі іноді згадується як сполука [X]) реакції з захисту карбоксилу (наприклад, реакції естерифікації) в спиртовому розчиннику в кислому середовищі, і реакції одержаної сполуки з галогенувальним агентом.

Реакцію захисту карбоксилу можна проводити згідно з методикою відомою середньому фахівцю в цій галузі.

Як один з прикладів реакції захисту карбоксилу, реакція естерифікації приведена далі. Однак, середній спеціаліст в цій галузі добре розуміє, що реакції захисту карбоксилу не обмежується нею.

(Реакція естерифікації)

Сполука [X] може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою.

Прикладами кислоти є трифторметансульфонові кислота, оцтова кислота, сірчана кислота, концентрована сірчана кислота і т.і., де перевага надається сірчаній кислоті.

Кількість еквівалентів використовуваної кислоти є 0,1 - 1,0, переважно 0,2 - 0,3, відносно сполуки [X].

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C , переважно 30°C - 80°C , особливо переважно 60°C - 70°C .

Час реакції є зазвичай 1 г - 48 г, переважно 6 г - 12 г.

(Галогенування)

Прикладами галогенувального агента є бром, йод, N-бромсукцинімід, N-йодсукцинімід і т.і., де перевага надається бромові.

Кількість використовуваного галогенувального агента є зазвичай 1 - 5 моль, переважно 1 - 3 моль, на 1 моль сполуки [X].

Крім того, при необхідності може бути доданий сульфід (наприклад, сульфід натрію і т.і.), з ціллю обробки вільного галогену.

Кількість використовуваного сульфідів є зазвичай 1 - 5 моль, переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [X].

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, ТГФ і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і., і т.і. спиртовий розчинник є переважним і метанол є особливо переважним.

Кількість використовуваного розчинника є зазвичай 1 - 20 мл, переважно 10 - 12 мл, на 1 г сполуки [X].

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 20°C - 50°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 48 г, переважно 1 г - 12 г, особливо переважно 1 - 5 г.

Стадія III

Сполуку [I] або її сіль можна одержати реакцією сполуки [IIa] із сполукою [IV] в розчиннику в присутності каталізатору, при необхідності, в присутності ліганду.

Кількість сполуки [IIa] використовуваної є зазвичай 1 - 5 моль, переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [IV].

Прикладами каталізатору є паладієвий каталізатор, такий як біс(добензиліденацетон)паладій, трис(добензиліденацетон)дипаладій, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій, дихлорбіс(бензонітрил)паладій, дихлоретилендіамінпаладій, ацетат паладію, хлорид паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладій, дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II), паладій-вугілля і т.і., нікелевий каталізатор і т.і., де перевага надається трис(добензиліденацетон)дипаладію.

Прикладами ліганду є трифенілфосфін, три(2-толіл)фосфін, три(2-фурил)фосфін і т.і., де перевага надається трифенілфосфіну.

Кількість використовуваного ліганду і каталізатору є зазвичай 0,01 - 0,1 моль, переважно 0,02 - 0,07 моль, особливо переважно 0,02 - 0,06 моль, на 1 моль сполуки [IV], відповідно.

Прикладами розчинника є етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, 1,3-діоксолан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, ТГФ і т.і.; вуглеводневі розчин-

ники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; полярні розчинники, такі як 1-метил-2-піролідінон, N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і., і т.і., де перевага надається 1-метил-2-піролідінон.

Кількість використовуваного розчинника є зазвичай 1 - 20 мл, переважно 10 - 15 мл, на 1 г сполуки [IV].

Температура реакції є зазвичай від кімнатної температури до 100°C, переважно 70°C - 90°C.

Час реакції є 1 г - 24 г, переважно 1 г - 6 г.

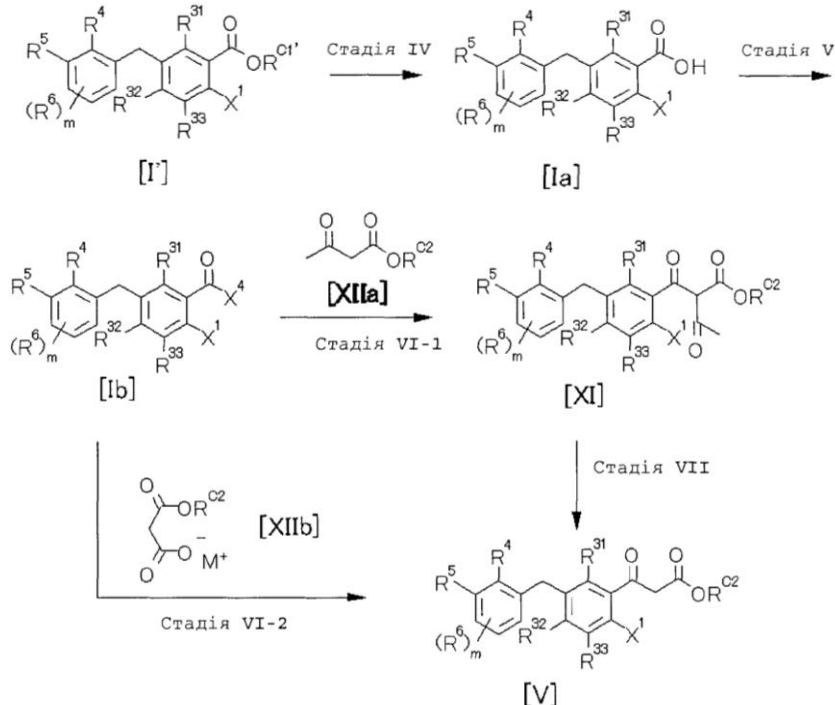
Реакцію переважно проводять в атмосфері аргону або атмосфері азоту, особливо переважно в атмосфері азоту.

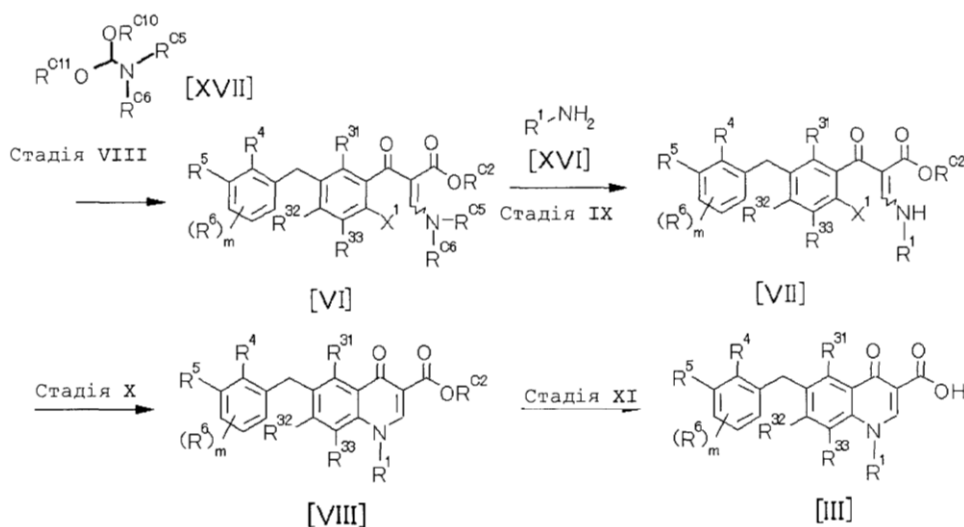
Коли використовуваний каталізатор видаляють, реакційну суміш переважно обробляють основою, такою як хлорид амонію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, діетиленітриамін, етилендіамін і т.і., особливо переважно водним розчином хлориду амонію або водним розчином етилендіаміну.

Кількість використовуваної основи спеціально не обмежується, доки може бути видалений каталізатор.

Спосіб одержання-2

Спосіб одержання сполуки [III] або її сіль з сполуки [I] або її солі через β-кетоестерну сполуку [V] показаний на наступній схемі. Сполука [I], яка є сполукою [I], де R^{C1} є карбоксил-захисна група, використовується як вихідний матеріал. Коли R^{C1} є атом водню, сполука [Ia] використовується як вихідний матеріал.





де $R^{C1'}$ є карбоксил-захисна група, R^{C2} є карбоксил-захисна група, R^{C5} і R^{C6} є однаковими або різними і кожен є C_{1-4} алкільна група, або необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 5 або 6-членний гетероцикл, R^{C10} і R^{C11} є однаковими або різними і кожен є C_{1-4} алкільна група, X^4 є атом галогену, M є атом металу M, і інші символи є такими як визначено вище.

Стадія IV

Сполуку [Ia] або її сіль можна одержати гідролізом сполуки [I'] або її солі в розчиннику в основному середовищі (наприклад, в присутності основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію і т.і.) або в кислому середовищі (наприклад, в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.). Сіль сполуки [Ia] є такою як визначено згаданим вище визначенням "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки представленого винаходу.

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, тетраглідрид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, ТГФ і т.і.; полярні розчинники, такі як 1-метил-2-піролідион, N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; вода або змішані розчинники і т.і., де перевага надається змішаному розчиннику 1-метил-2-піролідиону і води.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки [I'].

Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Умови реакції є переважно основними, і реакцію більш переважно проводять в присутності гідроксиду натрію, особливо переважно використовуючи водний розчин гідроксиду натрію.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної температури до 100°C, переважно від кімнатної температури до 40°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 3 г - 5 г.

Стадія V

Сполуку [Ib] або її сіль одержують реакцією сполуки [Ia] або її солі з галогенувальним агентом в розчиннику згідно із звичайною методикою. Сіль сполуки [Ib] є такою як визначено згаданим вище визначенням "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки представленого винаходу.

Прикладами галогенувального агента є оксихлорид фосфору, оксалілхлорид, тіонілхлорид і т.і., де перевага надається тіонілхлориду.

Кількість використовуваного галогенувального агента є зазвичай 1 - 10 моль, переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [Ia].

Коли як галогенувальний агент використовується тіонілхлорид, при необхідності може бути додана основа (наприклад, N,N-диметилформамід (ДМФА) і т.і.).

Кількість використовуваної основи спеціально не обмежується.

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетраглідрид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етилацетат і т.і., де перевага надається толуолу.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної температури до 100°C, переважно 50°C - 100°C, особливо переважно 70°C - 90°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 10 г, переважно 1 г - 3 г.

Стадія VI-1

Сполуку [XI] або її сіль, яка є β -дикетоестером, можна одержати реакцією сполуки [Ib] або її солі і β -кетоестером сполуки [XIa] в розчиннику в присутності основи. Сіль сполуки [XI] є такою як визначено згаданим вище визначенням "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки представленого винаходу.

Прикладами основи (ліганду) є сполуки магнію (наприклад, хлорид магнію і т.і.) або оксид барію і т.і.

Як основа, переважним є оксид барію.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1 - 10 моль, переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [Ib].

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, ТГФ і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; вода або змішані розчинники і т.і.. Змішаний розчинник толуол і вода, або етанол є переважним і змішаний розчинник толуол і вода є більш переважним.

Сполука [XIIa] може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Нею особливо переважно є етилацетоацетат.

Кількість використовуваної сполуки [XIIa] є зазвичай 1 - 10 моль, переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [Ib].

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, особливо переважно 0°C - 30°C.

Стадія VI-2

Сполуку [V] або її сіль, яка є β-дикетоестером, можна одержати реакцією сполуки [Ib] або її солі з сполукою [XIIb], яка є моноестером малонової кислоти, в розчиннику в присутності основи і хелатуючого агента, і обробкою одержаної сполуки кислотою. Сіль сполуки [V] є таким як визначено для згаданого вище визначення "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки представленого винаходу.

В сполуці [XIIb], M є атомом металу M.

Сполука [XIIb] може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Нею особливо переважно є калійетилмалонат.

Кількість сполуки [XIIb] використовуваної є зазвичай 1 - 10 моль, переважно 2 - 4 моль, на 1 моль сполуки [Ib].

Прикладами основи є триетиламін і т.і., де перевага надається триетиламіну.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1 - 10 моль, переважно 2-4 моль, на 1 моль сполуки [Ib].

Прикладами хелатуючого агента є сполуки магнію, такі як хлорид магнію (II) і т.і., де перевага надається хлориду магнію (II).

Кількість використовуваного хелатуючого агента є зазвичай 1-10 моль, переважно 2-4 моль, на 1 моль сполуки [Ib].

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, ТГФ і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і., і т.і. етерний розчинник є переважним і ТГФ є більш переважним.

Прикладами кислоти є оцтова кислота, хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і., де перевага надається хлорводневій кислоті.

Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної температури до 100°C, переважно 60°C - 80°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 12 г, переважно 3 г - 8 г.

Стадія VII

Сполуку [V] або її сіль можна одержати деацетилюванням сполуки [XI] або її солі в розчиннику в основному середовищі (наприклад, в присутності основи, такої як ацетат натрію, ацетат калію, карбонат натрію, гідроксид літію і т.і.) або в кислому середовищі (наприклад, в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота або оцтова кислота і т.і.).

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 2-4 моль, особливо переважно 3 моль, на 1 моль сполуки [XI].

Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Умови реакції є переважно основними, і реакцію особливо переважно проводять в присутності ацетату натрію.

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як ацетонітрил і т.і.; вода або змішані розчинники і т.і.

Переважним розчинником є змішаний розчинник етанол і вода.

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, особливо переважно 0°C - 30°C.

Час реакції є зазвичай 20 г - 120 г, переважно 24 г - 100 г.

Стадію VII можна безпосередньо проводити після згаданої вище Стадії VI-1 без виділення сполуки [XI] одержаної в згаданій вище Стадії VI-1.

В цьому випадку, умови реакції є переважно основними, і реакцію особливо переважно проводять в присутності ацетату натрію.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 2-4 моль, особливо переважно 3 моль, на 1 моль сполуки [Ib].

Температура реакції є зазвичай 0°C - 100°C, переважно 0°C - 50°C, особливо переважно 0°C - 30°C.

Час реакції є зазвичай 20 г - 120 г, переважно 24 г - 100 г.

Стадія VIII

Сполуку [VI] або її сіль можна одержати реакцією сполуки [V] або її солі з сполукою [XVII] в розчиннику. Сіль сполуки [VI] є такою як визначено для згаданого вище визначення "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки представленого винаходу.

Сполука [XVII] може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Нею є переважно N,N-диметилформамід диметилацеталь.

Кількість використовуваної сполуки [XVII] є зазвичай 1 - 20 моль, переважно 1 - 10 моль, особливо переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [V].

Прикладами розчинника є етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, ТГФ і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан і т.і., де перевага надається толуолу.

Температура реакції є зазвичай 20°C - 100°C, переважно 75°C - 90°C.

Час реакції є переважно 1 г - 24 г, переважно 3 г - 5 г.

Стадія IX

Сполуку [VII] можна одержати реакцією сполуки [VI] або її солі з сполукою [XVI] в розчиннику.

Сполука [XVI] може бути комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована окремо згідно з відомою методикою. Нею є особливо переважно (S)-2-аміно-3-метилбутан-1-ол.

Кількість використовуваної сполуки [XVI] є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-5 моль, особливо переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки [VI].

При необхідності, до реакційної системи може бути додана основа.

Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, карбонат калію і т.і.

Кількість використовуваної основи спеціально не обмежується.

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; етилацетат або змішані розчинники і т.і., де перевага надається толуолу.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної температури до 100°C, переважно від кімнатної температури до 70°C, особливо переважно від кімнатної температури до 50°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 12 г, переважно 1 г - 8 г, особливо переважно 1,5 г - 5 г.

pH реакційної системи після реакції є переважно 7-8.

Стадія X

Сполуку [VIII] або її сіль можна одержати циклізацією сполуки [VII] в розчиннику. Сіль сполуки [VIII] є такою як визначено для згаданого вище визначення "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки представленого винаходу.

При необхідності, до реакційної системи може бути додана основа.

Прикладами основи є карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію, трет-бутоксид калію, гідрид натрію, гідрид калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен і т.і., де перевага надається карбонату калію.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-5 моль, особливо переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки [VII].

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; етилацетат або змішані розчинники і т.і., де перевага надається N,N-диметилформаміду.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної температури до 150°C, переважно 50°C - 100°C або 60°C - 110°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 5 г - 12 г, особливо переважно 8 г - 10 г.

Стадія XI

Сполуку [III] або її сіль можна одержати гідролізом сполуки [VIII] або її солі в розчиннику в основному середовищі (наприклад, в присутності основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію і т.і.) або в кислому середовищі (наприклад, в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.). Сіль сполуки [III] є такою як визначено для згаданого вище визначення "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки представленого винаходу.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1 - 10 моль, переважно 1-5 моль, особливо переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [VIII].

Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Умови реакції є переважно основними, і реакцію особливо переважно проводять в присутності гідроксиду натрію.

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; вода або змішані розчинники і т.і., де перевага надається змішаному розчиннику етанолу і води.

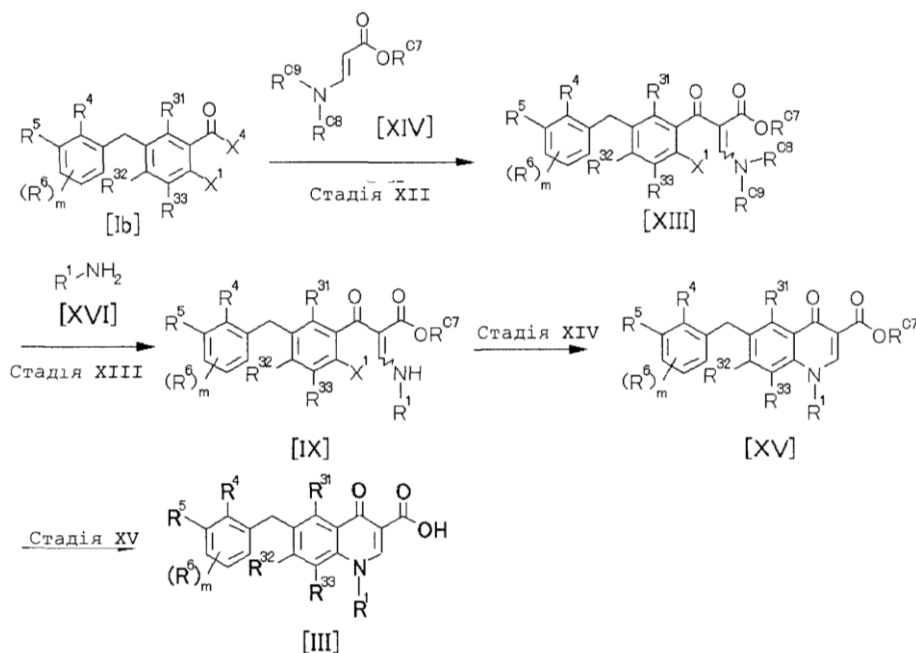
Температура реакції є переважно 0°C - 100°C, більш переважно 40°C - 60°C.

Час реакції є переважно 0,5 г - 12 г, переважно 0,5 г - 3 г.

При обробці, pH реакційної суміші є переважно 3 - 5.

Спосіб одержання-3

Спосіб одержання сполуки [III] або її солі з сполуки [Ib] або її солі одержаної в Спосіб одержання-2, через сполуку [XIII] (яка є естерним похідним 3-аміноакрилової кислоти), показаний на наступній схемі.



де R⁰⁷ є C₁₋₄ алкільна група, R^{C8} і R^{C9} є однако-
вими або різними і кожен є C₁₋₄ алкільна група, або
необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом
азоту, 5 або 6-членний гетероцикл, і інші символи
є такими як визначено вище.

Стадія XII

Сполуку [XIII] можна одержати реакцією спо-
луки [Ib] або її солі одержаної на Стадії V Способу
одержання-2 з сполукою [XIV] в розчиннику в при-
сутності основи.

Сполука [XIV] може бути комерційно доступ-
ним продуктом, або може бути синтезована окре-
мо згідно з відомою методикою. Нею особливо
переважно є етил 3-диметиламіноакрилат.

Кількість використовуваної сполуки [XIV] є за-
звичай 1-10 моль, переважно 1 - 3 моль, особливо
переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [Ib].

Прикладами основи є триетиламін, N,N-
діізопропіламін, карбонат калію, піридин і т.і, де
перевага надається N,N-діізопропіламіну.

Кількість використовуваної основи спеціально
не обмежується.

Прикладами розчинника є вуглеводневі роз-
чинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і; галоге-
новані розчинники, такі як дихлорметан, хлоро-
форм, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.і;
етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий
етер, 1,2-диметоксиетан, ТГФ і т.і; полярні розчин-
ники, такі як ацетонітрил і т.і; етилацетат або змі-
шані розчинники і т.і, де перевага надається толу-
олу.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної
температури до 100°C, переважно 70°C - 80°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 12 г, переважно 6 г
- 12 г.

Стадія XIII (подібна до Стадії IX Способу одер-
жання-2)

Сполуку [IX] можна одержати реакцією спо-
луки [XIII] з сполукою [XVI] в розчиннику.

Сполука [XVI] може бути комерційно доступ-
ним продуктом, або може бути синтезована окре-
мо згідно з відомою методикою. Нею особливо
переважно є (S)-2-аміно-3-метилбутан-1-ол.

Кількість використовуваної сполуки [XVI] є за-
звичай 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, особли-
во переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [XIII].

При необхідності, до реакційної системи може
бути додана основа.

Прикладами основи є триетиламін, діізопропі-
летиламін, піридин, карбонат калію і т.і.

Кількість використовуваної основи спеціально
не обмежується.

Прикладами розчинника є вуглеводневі роз-
чинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і; галоге-
новані розчинники, такі як дихлорметан, хлоро-
форм, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і;
етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий
етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і;
полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід
(ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і;
етилацетат або змішані розчинники і т.і., де пере-
вага надається толуолу.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної
температури до 100°C, переважно від кімнатної
температури до 70°C, особливо переважно від
кімнатної температури до 50°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 12 г, переважно 1 г
- 8 г, особливо переважно 1,5 г - 5 г.

pH реакційної системи після реакції є перева-
жно 7 - 8.

Стадія XIV (подібна до Стадії X Способу одер-
жання-2)

Сполуку [XV] або її сіль можна одержати цик-
лізацією сполуки [IX] в розчиннику. Сіль сполуки
[XV] є такою як визначено для згаданого вище ви-
значення "фармацевтично прийнятна сіль" спо-
луки представленого винаходу.

При необхідності, до реакційної системи може
бути додана основа.

Прикладами основи є карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію, трет-бутоксид калію, гідрид натрію, гідрид калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен і т.і., де перевага надається карбонату калію.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, особливо переважно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки [IX].

Прикладами розчинника є вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; етилацетат або змішані розчинники і т.і., де перевага надається N,N-диметилформаміду.

Температура реакції є зазвичай від кімнатної температури до 150°C, переважно 50°C - 100°C або 60°C - 110°C.

Час реакції є зазвичай 1 г - 24 г, переважно 5 г - 12 г, особливо переважно 8 г - 10 г.

Стадія XV (подібна до Стадії XI Способу одержання-2)

Сполуку [III] або її сіль можна одержати гідролізом сполуки [XV] або її солі в розчиннику в основному середовищі (наприклад, в присутності основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію і т.і.) або в кислому середовищі (наприклад, в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.).

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1-10 моль, переважно 1-5 моль, особливо переважно 1-2 моль, на 1 моль сполуки [XV].

Кількість використовуваної кислоти спеціально не обмежується.

Умови реакції є переважно основними, і реакцію особливо переважно проводять в присутності гідроксиду натрію.

Прикладами розчинника є спиртовий розчинник, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і т.і.; вуглеводневі розчинники, такі як толуол, гексан, ксилен і т.і.; галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорметан і т.і.; етерні розчинники, такі як 1,4-діоксан, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран і т.і.; полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, ацетонітрил і т.і.; вода або змішані розчинники і т.і., де перевага надається змішаному розчиннику етанолу і води.

Температура реакції є переважно 0°C - 100°C, більш переважно 40°C - 60°C.

Час реакції є переважно 0,5 г - 12 г, переважно 0,5 г - 3 г.

При обробці, рН реакційної суміші є переважно 3 - 5.

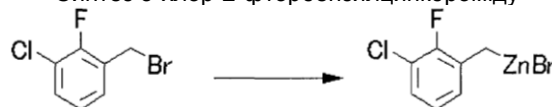
Приклади

Далі розкривається сполука корисна, як синтетична проміжна сполука для анти-ВІЛ агента, що має активність інгібітору інтегрази і спосіб її одержання, і спосіб одержання анти-ВІЛ агента, що має синтетичну проміжну сполуку. Середній спеціаліст

в цій галузі добре розуміє, що представлений винахід не обмежується цими Прикладами.

Допоміжний Приклад 1

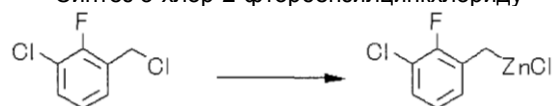
Синтез 3-хлор-2-фторбензилцинкброміду



В атмосфері аргону, порошок цинку (3,18 г) суспендували в тетрагідрофурані (8 мл), послідовно при 60°C додавали 1,2-дибромметан (0,061 г, 0,32 ммоль) і триметилсилілхлорид (0,071 г, 0,65 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хв. Розчин 3-хлор-2-фторбензилброміду (7,48 г, 32,5 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) по краплям додавали до розчину одержаного вище при 60°C. Суміш ще перемішували при нагріванні протягом 1 г-одержуючи розчин 3-хлор-2-фторбензилцинкброміду в тетрагідрофурані.

Допоміжний Приклад 2

Синтез 3-хлор-2-фторбензилцинкхлориду

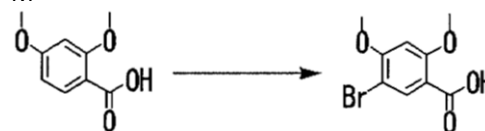


В атмосфері аргону, порошок цинку (1,44 г) суспендували в тетрагідрофурані (3,6 мл), послідовно при 60°C додавали 1,2-дибромметан (38 мг) і триметилсилілхлорид (43 мг), і суміш перемішували протягом 30 хв. По краплям при 60°C додавали розчин 3-хлор-2-фторбензилхлориду (3,58 г) в тетрагідрофурані (9 мл) - розчин одержаний вище. Суміш ще перемішували при нагріванні протягом 1 г - одержуючи розчин 3-хлор-2-фторбензилцинкхлориду в тетрагідрофурані.

(Приклад 1)

Стадія 1

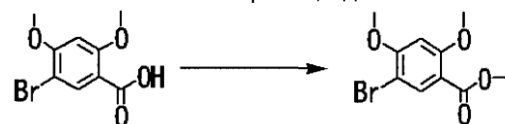
Синтез 5-бром-2,4-диметоксибензойної кислоти



2,4-Диметоксибензойну кислоту (30,0 г) суспендували в оцтовій кислоті (180 мл). До суспензії повільно по краплям додавали розчин бром (27,6 г)/оцтова кислота (60 мл) і, після завершення додавання, суміш перемішували при 25°C протягом 2 г, і закінчення реакції підтверджували за допомогою ВЕРХ. До реакційної суміші по краплям додавали водний розчин сульфату натрію (2,10 г) і воду (360 мл). Після завершення додавання, суміш перемішували при 25°C протягом 1 г. Осаджені кристали фільтрували, промивали 4 рази водою (150 мл), і сушили у вакуумі одержуючи 5-бром-2,4-диметоксибензойну кислоту як білі кристали (41,2 г) (96%).

Стадія 2

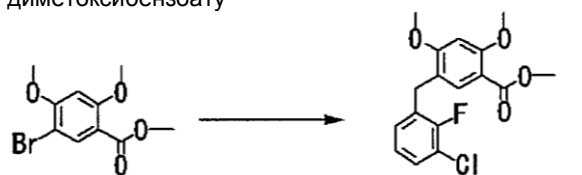
Синтез метил 5-бром-2,4-диметоксибензоату



5-Бром-2,4-диметоксибензойну кислоту (10,0 г) і конц. сірчану кислоту (2,4 г) додавали до метанолу (80 мл). Після реакції при 70°C протягом 5 г, завершення реакції підтверджували ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджували і доводили до pH 7 використовуючи 2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію, і додавали етилацетат (50 мл). Органічний розчинник упарювали з суміші при пониженому тиску. До концентрованого залишку додавали етилацетат (50 мл), і суміш знову концентрували при пониженому тиску. До концентрованого залишку додавали етилацетат (70 мл), і суміш перемішували і розділяли. Одержаний органічний шар послідовно промивали водою (50 мл), 5% гідрокарбонатом натрію (50 мл) і водою (50 мл). Після промивання, етилацетат упарювали при пониженому тиску одержуючи метил 5-бром-2,4-диметоксибензоат (9,4 г) (90%).

Стадія 3

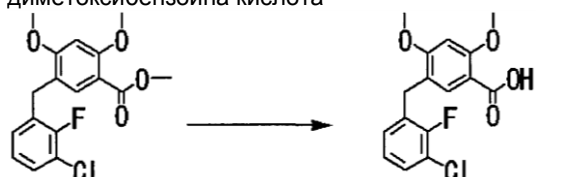
Синтез метил 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензоату



В атмосфері азоту, трис(дипальмітат)дипаладій (0) (318 мг) і трифенілфосфін (286 мг) додавали до ТГФ (40 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. При кімнатній температурі по краплям послідовно додавали розчин метил 5-бром-2,4-диметоксибензоату (5,0 г) одержаного на згаданій вище Стадії 2/1-метил-2-піролідинону (40 мл) і розчин (23,4 г) 29% 3-хлор-2-фторбензилцинкброміду в тетрагідрофурані. Після завершення прикапування, суміш перемішували при 65°C протягом 2 г, і завершення реакції підтверджували ВЕРХ. Після охолодження реакційної суміші, додавали толуол (75 мл) і 12,5% водний розчин хлориду амонію (50 мл), і суміш добре перемішували і водний шар відкидали. Органічний шар послідовно промивали 25% водним розчином хлориду амонію (25 мл), двічі 2% водним розчином етилендіаміну (25 мл) і три рази 10% розсолем (25 мл). Після промивання, розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи метил 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензоат (6,81 г). Його безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 4

Синтез 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензойна кислота

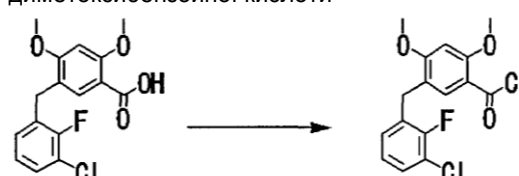


Метил 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензоат розчиняли в ізопропанолі (20 мл), і додавали 1 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (30 мл). Суміш перемішували при 70°C протягом 3 г і завершення реакції підтверджували

ВЕРХ. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, додавали активоване вугілля (Sirasagi A) (1,0 г). Після перемішування, суміш фільтрували використовуючи порошок целюлози (KC FLOCK). Реакційний контейнер і фільтр промивали розчином ізопропанол (5 мл)/вода (5 мл), і об'єднували з фільтратом. До одержаного фільтрату додавали воду (20 мл) і гексан (20 мл) і, після перемішування, органічний шар відокремлювали. Водний шар знову промивали гексаном (20 мл). Водний шар охолоджували льодом, додавали метилізопропілкетон (50 мл) і в той же час при 10°C додавали розчин 2 моль/л хлорводневої кислоти (10 мл). Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі і водний шар відкидали. Органічний шар двічі промивали 10% розсолем (20 мл). Після промивання, розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензойну кислоту (4,8 г, вихід 81%, з метил 5-бром-2,4-диметоксибензоату одержаного на Стадії 2).

Стадія 5

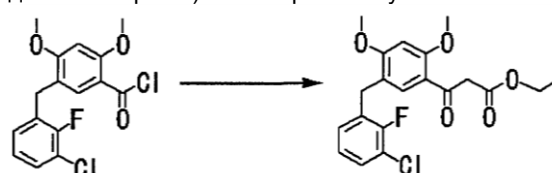
Синтез хлориду 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензойної кислоти



В атмосфері азоту, 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензойну кислоту (4,7 г) розчиняли в розчині ДМФА/толуол (25 мл) (концентрація ДМФА: 300 м.ч.). До цього розчину при 75°C по краплям додавали тіонілхлорид (2,1 г). Після перемішування при 75°C протягом 1 г, завершення реакції підтверджували ВЕРХ. Толуол і надлишок тіонілхлориду упарювали при пониженому тиску. До концентрованого залишку додавали толуол (20 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску одержуючи хлорид 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензойної кислоти (5,07 г). Додавали ТГФ (15 мл) одержуючи суспензію хлориду кислоти (хлориду 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибензойної кислоти) в ТГФ, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 6

Синтез етил 3-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксибеніл)-3-оксопропіонату

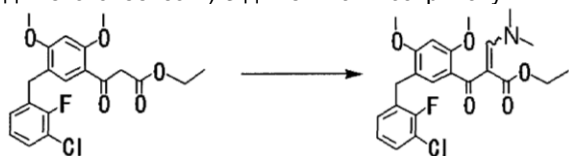


В атмосфері азоту, ТГФ (5,23 г) повільно по краплям додавали до суспензії безводного хлориду магнію (3,45 г) в етилацетаті (30 мл). Після завершення додавання, суміш перемішували при 75°C протягом 2 г - розчиняється безводний хлорид магнію. Розчин по краплям додавали до охолодженої суспензії етилмалонату калію (4,94 г) і триетиламіну (4,40 г) в етилацетаті (20 мл). Після завершення прикапування, суспензію нагрівали до

70°C. До суспензії повільно по краплям додавали суспензію хлориду кислоти одержану на згаданій вище Стадії 5 в ТГФ при 70°C. Після завершення додавання, суміш перемішували при 70°C протягом 0,5 г і завершення реакції підтверджували ВЕРХ. До реакційної суміші по краплям при охолодженні додавали 2N хлорводневу кислоту (30 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Органічний шар відокремлювали і послідовно промивали водою (25 мл), двічі 5% гідрокарбонатом натрію (25 мл), і водою (25 мл). Після промивання, розчинник упарювали при пониженому тиску, до концентрованого залишку додавали толуол (25 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску одержуючи етил 3-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксифеніл)-3-оксопропіонат (5,52 г).

Стадія 7

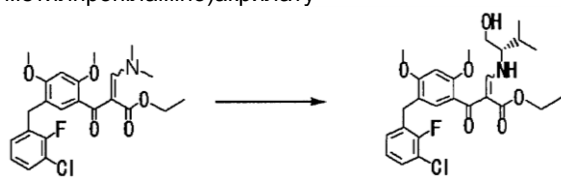
Синтез етил 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїл)-3-диметиламіноакрилату



В атмосфері азоту, етил 3-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксифеніл)-3-оксопропіонат (2,76 г) і N,N-диметилформаміду диметилацеталь (1,36 г) розчиняли в толуолі. Цей розчин перемішували при 95°C протягом 10 г, і завершення реакції підтверджували ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури одержуючи розчин етил 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїл)-3-диметиламіноакрилату в толуолі. Реакційну суміш безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 8

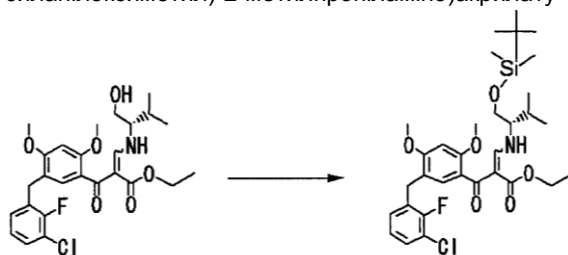
Синтез етил 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїл)-3-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилату



В атмосфері азоту, L-валінол (1,05 г) додавали до реакційної суміші одержаної на згаданій вище Стадії 7. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 г, завершення реакції підтверджували ВЕРХ. До реакційної суміші додавали 1 моль/л хлорводневу кислоту (15 мл) і, після перемішування, толуольний шар відокремлювали. Толуольний шар послідовно промивали 1 моль/л хлорводневою кислотою (15 мл), водою (15 мл), 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (15 мл) і водою (15 мл). Після промивання, толуол упарювали при пониженому тиску, додавали до концентрованого залишку толуол (10 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску одержуючи етил 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїл)-3-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилат (3,48 г). Його безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 9

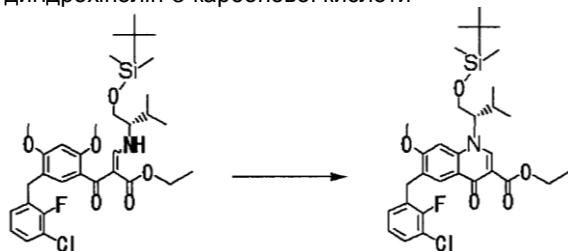
Синтез етил 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїл)-3-((S)-1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-метилпропіламіно)акрилату



В атмосфері азоту, етил 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїл)-3-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилат одержаний на згаданій вище Стадії 8 і імідазол (646 мг) додавали до ТГФ (9,4 мл). До розчину при 50 - 70°C по краплям додавали розчин (2,39 г) трет-бутилдиметилсиланілохлориду в 50% толуолі. Після завершення додавання, суміш перемішували при 50 - 70°C протягом 3 г і завершення реакції підтверджували ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджували, додавали ТГФ (19 мл) і 10% розсіл (24 мл) і, після перемішування, суміш розділяли. Органічний шар промивали двічі 10% розсолом (24 мл). Після промивання, ТГФ упарювали при пониженому тиску, додавали до концентрованого залишку толуол (21 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт. Його очищали колонковою хроматографією (етилацетат/гексан (10/20)) одержуючи етил 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїл)-3-((S)-1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-метилпропіламіно)акрилат (3,62 г, вихід 79,7%, з 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїлової кислоти одержаної на Стадія 4) як жовте масло.

Стадія 10

Синтез етилового естеру 1-[(S)-1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-метилпропіл]-6-(3-хлор-2-фторбензил)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

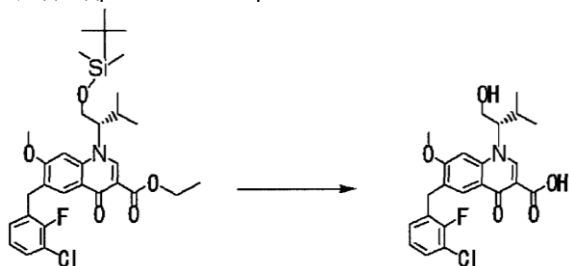


В атмосфері азоту, етил 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2,4-диметоксibenзоїл)-3-((S)-1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-метилпропіламіно)акрилат (2,0 г) додавали до толуолу (12 мл), і додавали карбонат калію (444 мг) і тетра-н-бутилфосфонію бромід (1,09 г). Після перемішування при 110°C протягом 22 г, додавали тетра-н-бутилфосфонію бромід (0,55 г), і потім карбонат калію (44 мг), і завершення реакції підтверджували ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджували, потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури і додавали ТГФ (16 мл) і 10% розсіл (16 мл). Суміш перемішували і розділяли. Органічний шар промивали двічі 10% розсолом (16 мл).

Після промивання, ТГФ упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений етиловий естер 1-[(S)-1-(трет-бутилдиметил-силанілоксиметил)-2-метилпропіл]-6-(3-хлор-2-фторбензил)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, як тверду речовину. Її очищали колонковою хроматографією (етилацетат/гексан (2v/3v)) одержуючи етиловий естер 1-[(S)-1-(Трет-бутилдиметил-силанілоксиметил)-2-метилпропіл]-6-(3-хлор-2-фторбензил)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (937 мг, вихід 49,6%) як жовто-білу тверду речовину.

Стадія 11

Синтез 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти



Етиловий естер 1-[(S)-1-(трет-бутилдиметил-силанілоксиметил)-2-метилпропіл]-6-(3-хлор-2-

фторбензил)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (900 мг) додавали до ізопропілового спирту (3,6 мл), і додавали 1N гідроксид натрію (3,6 мл). Після перемішування при 70°C протягом 3 г, завершення реакції підтверджували ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджували, і залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Додавали н-гептан (5 мл) і, після перемішування, суміш розділяли. Водний шар промивали н-гептаном (5 мл). До водного шару додавали 35% хлорводневу кислоту (400 мг), додавали метилізопропілкетон (10 мл) і, після перемішування, суміш розділяли. Органічний шар послідовно промивали 8,5% водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) (3 рази), 0,5N хлорводневою кислотою (5 мл), що містить хлорид натрію (250 мг), і 10% розсолон (5 мл). Після промивання, метилізопропілкетон упарювали при пониженому тиску одержуючи 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту (680 мг, вихід 99,3%) як жовто-білу тверду речовину.

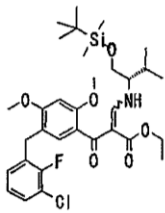
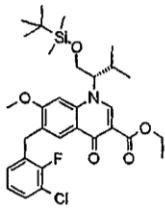
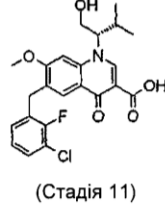
Сполуку одержану в Прикладі 1, Стадія 11, ідентифікували як сполуку (10).

Властивості приведених в заголовках кожної стадії сполук приведені далі.

Таблиця 1

Структурна формула	¹ H-ЯМР	МС (ЕСІ) М+
 (Стадія 1)	(ДМСО-d ₆ , 300МГц) δ (м.ч.): 3,91(с, 3H), 3,95(с, 3H), 6,78(с, 1H), 7,85(с, 1H), 12,47(с, 1H),	261
 (Стадія 2)	(ДМСО-d ₆ , 300МГц) δ (м.ч.): 3,75(с, 3H), 3,89(с, 3H), 3,96(с, 3H), 6,80(с, 1H), 7,86(с, 1H),	275
 (Стадія 3)	(ДМСО-d ₆ , 300МГц) δ (м.ч.): 3,71(с, 3H), 3,86(с, 3H), 3,87(с, 3H), 3,89(с, 2H), 6,71(с, 1H), 7,06-7,16(м, 2H), 7,34-7,48(м, 1H), 7,51(с, 1H),	339
 (Стадія 4)	(ДМСО-d ₆ , 300МГц) δ (м.ч.): 3,86(с, 3H), 3,87(с, 3H), 3,89(с, 2H), 6,69(с, 1H), 7,09-7,16(м, 2H), 7,39-7,46(м, 1H), 7,69(с, 1H),	325
 (Стадія 6)	(ДМСО-d ₆ , 400МГц) δ (м.ч.): 1,21(т, 3H, J=14,4Гц), 3,83(с, 2H), 3,85-3,90(м, 8H), 4,07(к, 2H, J=14,4Гц), 6,72(с, 1H), 7,10-7,15(м, 2H), 7,42-7,45(м, 1H), 7,52(с, 1H),	395

Таблиця 2

Структурна формула	¹ H-ЯМР	МС (ESI) М+
 (Стадія 9)	(ДМСО-d ₆ , 400МГц) δ (м.ч.): 0,00-0,01 (м, 6H), 0,79-1,00(м, 10H), 0,85(с, 9H), 1,88-1,94 (м, 1H), 3,30-3,34 (м, 1H), 3,60-3,90(м, 6H), 3,62(с, 3H), 3,84(с, 3H), 6,58(с, 1H), 6,87(с, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,38-7,42(м, 1H), 7,91(д, 1H, J=10,5Гц).	622
 (Стадія 10)	(ДМСО-d ₆ , 300МГц) δ (м.ч.): 0,00(д, 6H, J=3,4Гц), 0,81(с, 9H), 0,85(д, 3H, J=6,7Гц), 1,25(д, 3H, J=6, 7Гц), 1,33(т, 3H, J=7,1Гц), 2,40-2,48(м, 1H), 3,93-3,97(м, 1H), 4,06(с, 3H), 4,09-4,15(м, 3H), 4,20-4,33(м, 2H), 4,80-4,82(м, 1H), 7,23-7,36(м, 2H), 7,37(с, 1H), 7,53-7,57(м, 1H), 7,97(с, 1H), 8,66(с, 1H),	590
 (Стадія 11)	(ДМСО-d ₆ , 300МГц) δ (м.ч.): 0,73(д, 3H, J=6,7Гц), 1,16(д, 3H, J=6,4Гц), 2,30-2,55(м, 1H), 3,75-3,85(м, 1H), 3,95-4,10(м, 1H), 4,04(с, 3H), 4,12(с, 2H), 4,80-4,95(м, 1H), 5,15-5,25(м, 1H), 7,10-7,20(м, 1H), 7,20-7,25(м, 1H), 7,40-7,55(м, 2H), 8,05(с, 1H), 8,89(с, 1H), 15,4(с, 1H),	448

Умови аналізу ВЕРХ, що використовувався в згаданому вище Прикладі 1, описані далі.

Умови ВЕРХ аналізу
спосіб аналізу 1 (Приклад 1, Стадія 1 - Стадія 3)

умови аналізу
колонка: AM-302 5 мкм (150 мм × 4,6 мм в.д.)
(УМС)

температура колонки: 40°C
рухома фаза: рухома фаза А: 0,01% TFA
(трифтороцтова кислота) водний розчин
рухома фаза В: 0,01% TFA ацетонітрильний розчин
градієнта програма

Таблиця 3

Час (хв)	0	5	15	20	35	45	55	56	65
рухома фаза А	70	70	50	50	30	20	20	70	припиняли
рухома фаза В	30	30	50	50	70	80	80	30	

швидкість потоку: 1,0 мл/хв
детектування: УФ 220 нм
час аналізу: 55 хв
Спосіб аналізу 2 (Приклад 1, Стадія 4 - Стадія 8)

умови аналізу
колонка: Inertsil ODS-80A 5 мкм (150 мм × 4,6 мм в.д.) (GL Sciences Inc)

температура колонки: 40°C
рухома фаза: рухома фаза А: 0,01% TFA водний розчин
рухома фаза В: 0,01% TFA ацетонітрильний розчин
градієнта програма

Таблиця 4

Час (хв)	0	5	15	20	35	45	55	56	65
рухома фаза А	70	70	50	50	30	20	20	70	припиняли
рухома фаза В	30	30	50	50	70	80	80	30	

швидкість потоку: 1,0 мл/хв.
детектування: УФ 220 нм
час аналізу: 55 хв
Спосіб аналізу 3 (Приклад 1, Стадія 9 - Стадія 11)
умови аналізу
колонка: Inertsil ODS-80A 5 мкм (150 мм × 4,6 мм в.д.) (GL Sciences Inc)

температура колонки: 40°C
рухова фаза: рухова фаза А: 0,01% TFA водний розчин
рухова фаза В: 0,01% TFA ацетонітрильний розчин
градієнта програма

Таблиця 5

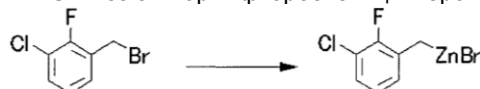
Час (хв)	0	5	15	20	35	45	65	66	75
рухова фаза А	70	70	50	50	30	20	20	70	припиняли
рухова фаза В	30	30	50	50	70	80	80	30	

швидкість потоку: 1,0 мл/хв
детектування: УФ 220 нм
час аналізу: 65 хв
Далі, розкриваються сполука представленого винаходу представлена формулою [I], яка є корисною як синтетична проміжна сполука для анти-ВІЛ агента, що має активність інгібітору інтегрази і спосіб її одержання, і спосіб одержання анти-ВІЛ агента, що використовує синтетичну проміжну сполуку. Однак, представлений винахід не обмежується цими Прикладами.

(Приклад 2)

Стадія I

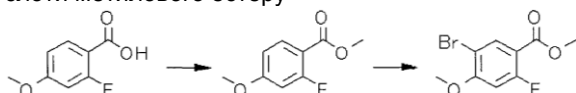
Синтез 3-хлор-2-фторбензилцинкброміду



В атмосфері аргону, порошок цинку (3,18 г) суспендували в тетрагідрофурани (8 мл), послідовно при 60°C додавали 1,2-дихлоретан (0,061 г, 0,32 ммоль) і триметилсилілхлорид (0,071 г, 0,65 ммоль), і суміш перемішували протягом 30 хв. По краплям при 60°C додавали розчин 3-хлор-2-фторбензилброміду (7,48 г, 32,5 ммоль) в тетрагідрофурани (20 мл) - розчин одержаний вище. Суміш ще перемішували при нагріванні протягом 1 г - одержуючи розчин 3-хлор-2-фторбензилцинкброміду в тетрагідрофурани.

Стадія II

Синтез 5-бром-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти метилового естеру



При перемішуванні і охолодженні льодом, до метанолу (840 мл) по краплям додавали конц. сірчану кислоту (14 мл). Потім, додавали 2-фтор-4-метоксибензойну кислоту (70,0 г) і суміш перемішували при 65°C протягом 14 г. Після охолодження реакційної суміші, до неї при перемішуванні і охолодженні льодом по краплям додавали бром (152 г). Після завершення прикапування, суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 20 г. Послідовно додавали воду (840 мл) і сульфат натрію (71,9 г). Після додавання, суміш ще перемішували протягом 2 г і кристали, що випали в осад, збирали фільтруванням. Фільтровані кристали двічі промивали водою (210 мл), і розчиняли в толуолі (560 мл). Толуольний

розчин послідовно промивали 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (280 мл) і водою (280 мл, двічі). Органічний шар концентрували при пониженому тиску і до залишку додавали 1-метил-2-піролідинон (700 мл) дозволяючи розчинитись з одержанням розчину метилового естеру 5-бром-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти.

Сполуку ідентифікували за ВЕРХ, як вказану в заголовку сполуку.

умови ВЕРХ:

колонка: Inertsil ODS-80A (4,6 × 150 мм)(GL Sciences, Inc.)

рухова фаза А: 0,01% TFA водний розчин

рухова фаза В: 0,01% TFA-MeCN розчин

швидкість потоку: 1 мл/хв

температура колонки: 40°C

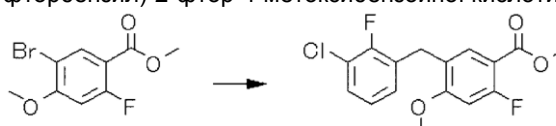
час аналізу: 35 хв

градієнт

час (хв):	0	10	20	35	36	45
рухова фаза А:	70	50	20	20	70	Стоп
рухова фаза В:	30	50	80	80	30	Стоп

Стадія III

Синтез метилового естеру 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти



В атмосфері азоту,

трис(дифеніл)дипаладій (0) (6,63 г) і трифенілфосфін (5,98 г) при перемішуванні і кімнатній температурі послідовно додавали до 1-метил-2-піролідинону (350 мл), і суміш перемішували протягом 1 г. Послідовно по краплям додавали розчин метилового естеру 5-бром-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти одержаний в Прикладі 2, Стадія II, в 1-метил-2-піролідиноні і розчин 3-хлор-2-фторбензилцинкброміду одержаний в Прикладі 2, Стадія I, в тетрагідрофурани. Після завершення прикапування, суміш перемішували при 85°C протягом 2 г і охолоджували, до реакційної суміші додавали толуол (560 мл) і 12,5% водний розчин хлориду амонію (980 мл) і суміш перемішували. Органічний шар послідовно промивали 25% водним розчином хлориду амонію (490 мл), 2% водним розчином етилендіаміну (490 мл, двічі) і 10% розсоллом (490 мл, двічі). Після промивання,

розчинник концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат (105 мл) і гептан (420 мл) дозволяючи перекристалізацією з одержанням метилового естеру 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти (106,8 г, вихід 79,4%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц) (δ) м.ч.: 3,79(с,3H), 3,86(с,3H), 3,96(с,2H), 7,03(д, 1H, J=12,8Гц), 7,14(м,2H), 7,45(м,1H), 7,64(д, 1H, J=8,1Гц).

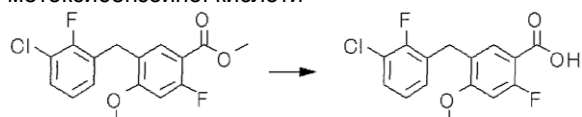
МС(ЕСІ):М⁺327

(Приклад 3)

Синтез 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти

Стадія IV

Синтез 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти



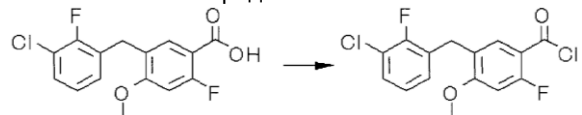
5-(3-Хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойної кислоти метиловий естер (100 г) одержаний в Прикладі 2, Стадія III, розчиняли в 1-метил-2-піролідіноні (500 мл), і по краплям при перемішуванні при кімнатній температурі додавали 2,5% о/в водний розчин лугу одержаний з 2N-водного розчину гідроксиду натрію (54,7 мл) і води (192,6 мл). Після прикапування, суміш перемішували протягом 3,5 г і підкислювали додаючи при перемішуванні при кімнатній температурі по краплям 2N-хлорводневу кислоту (240 мл). Кристали, що випали в осад, перемішували протягом 2 г і збирали фільтруванням фільтрат промивали 50% метанольний водним розчином (100 мл) і сушили при зовнішній температурі 70°C - одержуючи 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойну кислоту (89,4 г, вихід 93,4%).

¹H-ЯМР(DMCO-d₆, 300МГц)(δ)м.ч.: 3,85(с,3H), 3,94(с,2H), 6,98(д,1H, J=12,8Гц), 7,15(м,2H), 7,44(м,1H), 7,60(д,1H, J=8,8Гц), 12,8(с,1H).

МС(ЕСІ):М⁺313

Стадія V

Синтез 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїлхлорид



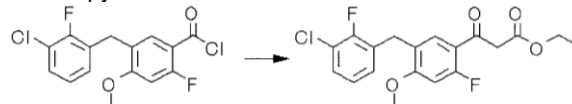
5-(3-Хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойну кислоту (10 г) одержану на Стадії IV суспендували в толуолі (50 мл), і по краплям при 65 - 75°C додавали тіонілхлорид (4,56 г). Після прикапування, суміш перемішували протягом 1 г і концентрована при пониженому тиску. До залишку додавали толуол (30 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в толуолі (30 мл) одержуючи розчин 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїлхлориду в толуолі. Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II, за винятком того, що 10% розчин діетиламін-MeCN використо-

ували як рухому фазу В. Відповідно, детектували діетиламідну форму вказаної в заголовку сполуки.

Стадія VI-2

Синтез 3-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксопропіонової кислоти етилового естеру

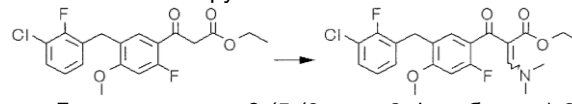


Триетиламін (9,71 г) і хлорид магнію (7,61 г) послідовно додавали при перемішуванні при кімнатній температурі до суспензії етилмалонату калію (10,8 г) в тетрагідрофурані. Після перемішування при 60 - 70°C протягом 1,5 г, по краплям додавали розчин 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїлхлориду одержаний на Стадії V в толуолі, і суміш ще перемішували протягом 30 хв. Після охолодження, до реакційної суміші додавали толуол (50 мл) і 2N хлорводневу кислоту (60 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. Органічний шар послідовно промивали водою (50 мл), 5% гідрокарбонатом натрію (50 мл, двічі) і знову водою (50 мл) і органічний шар концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали толуол (50 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в толуолі (50 мл) одержуючи розчин 3-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксопропіонової кислоти етилового естеру в толуолі. Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II, за винятком того, що 10% розчин діетиламін-MeCN використовували як рухому фазу В. Відповідно, детектували діетиламідну форму вказаної в заголовку сполуки.

Стадія VIII

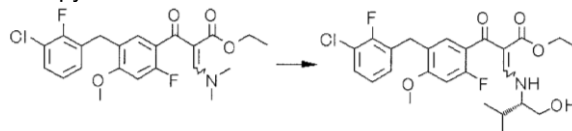
Синтез 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-диметиламіноакрилової кислоти етилового естеру



До розчину 3-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксопропіонової кислоти етилового естеру одержаного на Стадії VI-2 в толуолі по краплям додавали при 75 - 85°C N,N-диметилформамід диметилацеталь (5,08 г) при перемішуванні, і суміш перемішували протягом 3 г. Після охолодження, одержували розчин 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-диметиламіноакрилової кислота етилового естеру в толуолі. Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II, Стадія IX

Синтез 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилової кислота етилового естеру

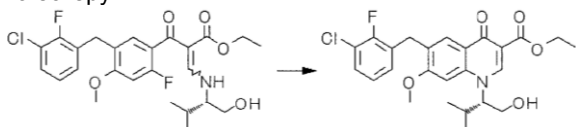


До розчину 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-диметиламіноакрилової кислоти етилового естеру одержаного на Стадії VIII в толуолі при перемішуванні при кімнатній температурі додавали (S)-2-аміно-3-метилбутан-1-ол (3,96 г). Після перемішування 30 хв, додавали 1N хлорводневу кислоту (60 мл) і суміш ще перемішували протягом 1 г. Органічний шар відокремлювали і послідовно промивали водою (60 мл), 5% гідрокарбонатом натрію (60 мл) і водою (60 мл). Органічний шар концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали N,N-диметилформамід (40 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (50 мл) одержуючи розчин 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилової кислоти етилового естеру в N,N-диметилформаміді. Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II.

Стадія X

Синтез 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти етилового естеру



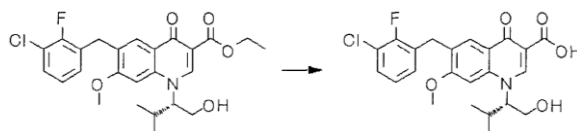
До розчину 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилової кислоти етилового естеру одержаного на Стадії IX в N,N-диметилформаміді при перемішуванні при кімнатній температурі додавали безводний карбонат калію (4,86 г). Після перемішування при 95 - 105°C протягом 6 г, по краплям при 65 - 75°C послідовно додавали N,N-диметилформамід (10 мл) і воду (50 мл) -дозволяючи кристалізацію. Після перемішування 1 г, суміш охолоджували до кімнатної температури і ще перемішували 1 г. Додавали ще воду (20 мл) і, після перемішування протягом 1 г, і суміш фільтрували, і залишок послідовно промивали 50% водним розчином N,N-диметилформаміду (20 мл) і водою (20 мл), і сушили у вакуумі 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти етилового естеру (13,5 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300МГц) (δ) м.ч.: 0,74(д,2H,J=6,6Гц), 1,14(д,2H,J=6,6Гц), 1,26(т,3H,J=7,2Гц), 2,29(м,1H), 3,78(м,1H), 3,94(м,1H), 3,98(с,3H), 4,04(с,2H), 4,20(к,2H,J=7,0Гц), 4,63(м,1H), 5,11(с,1H), 7,21(м,3H), 7,47(м,1H), 7,88(с,1H), 8,62(с,1H).

MS(EI): M^+ 476

Стадія XI

Синтез 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти

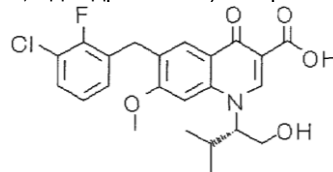


6-(3-Хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти етиловий естер (5,0 г) суспендували в етанолі (30 мл), і по краплям при перемішуванні при кімнатній температурі додавали 1,5% о/в водний розчин лугу одержаний з 8N-водного розчину гідроксиду натрію (30 мл) і води (5,53 мл). Після перемішування при 45 - 55°C протягом 30 хв, суміш охолоджували, і при перемішуванні при кімнатній температурі по краплям додавали 2N хлорводневу кислоту (7,88 мл). Потім, додавали затравочний кристал (5 мг) вказаної в заголовку сполуки і суміш ще перемішували 1 г. Після фільтрування, залишок промивали 60% етанолом (10 мл) і сушили у вакуумі 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонову кислоту (4,34 г, вихід 92,9%), що має температуру плавлення 166°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300МГц) (δ) м.ч.: 0,73(д,2H,J=6,6Гц), 1,16(д,2H,J=6,2Гц), 2,48(м,1H), 3,78(м,1H), 3,98(м,1H), 4,03(с,3H), 4,11(с,2H), 4,87(м,1H), 5,19(с,1H), 7,22(м,2H), 7,48(м,2H), 8,04(с,1H), 8,88(с,1H).

MS(EI): M^+ 448

Синтез 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти

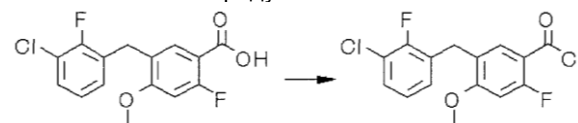


6-(3-Хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонову кислоту (8 г) одержану на Стадії XI розчиняли в ізобутиловому естері оцтової кислоти (40 мл) при 110 - 120°C і, після охолодження до кімнатної температури, затравочний кристал (8 мг) вказаної в заголовку сполуки. Після перемішування при кімнатній температурі 5 г, кристали, що випали в осад, збирали фільтруванням, промивали ізобутиловим естером оцтової кислоти (8 мл) і сушили у вакуумі 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонову кислоту (6,99 г, вихід 87,4%).

(Приклад 4)

Стадія V

Синтез 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїлхлориду



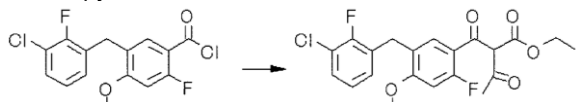
5-(3-Хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензойну кислоту (10 г) суспендували в толуолі (50 мл) при перемішуванні при кімнатній

температурі, по краплям при 65 - 75°C додавали тіонілхлорид (4,57 г) і суміш перемішували протягом 1,5 г. Після охолодження, розчинник концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали толуол (50 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в толуолі (20 мл) одержуючи розчин 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїлхлориду в толуолі. Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II, за винятком того, що 10% розчин діетиламін-МеСN використовували як рухому фазу В. Відповідно, детектували діетиламідну форму вказаної в заголовку сполуки.

Стадія VI-1

Синтез 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-оксомасляної кислоти етилового естеру

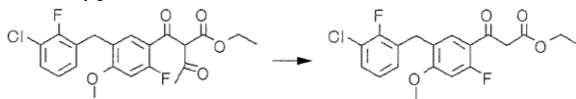


Оксид барію (6,54 г) при перемішуванні і охолодженні водою додавали до розчину води (0,69 г) і толуолу (100 мл) і суміш перемішували протягом 2 г. Потім, при охолодженні водою додавали розчин етилового естеру ацетоксоївої кислоти (4,99 г) в толуолі (5 мл) і суміш перемішували протягом 2 г. Знову при перемішуванні і охолодженні льодом додавали розчин (20 мл) 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїлхлориду одержаний таким же самим чином як в Прикладі 3 або 4, Стадія V, в толуолі. Після перемішування 1 г, по краплям додавали 0.5N хлорводнева кислота (100 мл), і суміш ще перемішували 2 г. Органічний шар відокремлювали, промивали 3 рази 20% розсолон (50 мл), і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етанол (100 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (100 мл) одержуючи розчин 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-оксомасляної кислоти етилового естеру в етанолі. Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II, за винятком того, що 10% розчин діетиламін-МеСN використовували як рухому фазу В. Відповідно, детектували діетиламідну форму вказаної в заголовку сполуки.

Стадія VII

Синтез 3-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксопропіонової кислоти етилового естеру



До розчину 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-оксомасляної кислоти етилового естеру одержаного на Стадії VI-1 в етанолі при перемішуванні при кімнатній температурі послідовно додавали воду (5 мл) і ацетат натрію (7,87 г), і суміш перемішували протягом 4 днів. До реакційної суспензії при 70°C додавали воду (20 мл) і, після розчинення, суміш охолоджували до

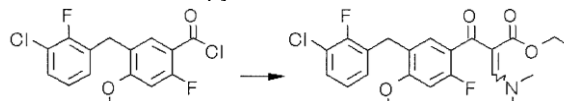
кімнатної температури. Додавали затравочний кристал (10 мг) вказаної в заголовку сполуки і, після перемішування 1 г, знову додавали воду (75 мл), і суміш перемішували протягом 4 г. Кристали, що випали в осад, збирали фільтруванням, промивали 50% етанолом (20 мл) і сушили у вакуумі 3-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксопропіонової кислоти етилового естер (10,3 г, вихід 84,5%). Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II.

(Приклад 5)

Стадія XII

Синтез 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-диметиламіноакрилової кислоти етилового естеру

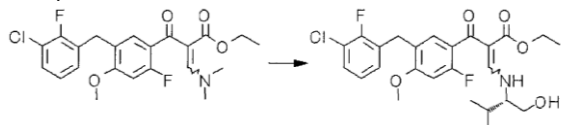


В атмосфері азоту, 3-диметиламіноакрилової кислота етиловий естер (1,0 г) і N,N-діізопропіламін (1,07 г) розчиняли в толуолі (6,0 мл), і по краплям при 75°C додавали розчин 5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїлхлориду, одержаний таким же самим чином як в Прикладі 3 або 4, Стадія V, в толуолі. Після завершення прикапування, суміш перемішували протягом 6 г, і ще нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 г. Після охолодження, одержували розчин 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-диметиламіноакрилової кислоти етилового естеру в толуолі. Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II.

Стадія XIII

Синтез 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилової кислоти етиловий естер



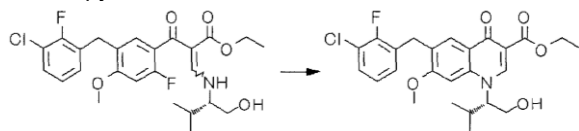
До розчину 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-диметиламіноакрилової кислоти етилового естеру одержаного на Стадії XII в толуолі при перемішуванні при кімнатній температурі додавали (S)-2-аміно-3-метилбутан-1-ол (3,96 г). Після перемішування 30 хв, додавали 1N хлорводневу кислоту (60 мл) і суміш ще перемішували 1 г. Органічний шар відокремлювали, і послідовно промивали водою (60 мл), 5% гідрокарбонатом натрію (60 мл) і водою (60 мл). Органічний шар концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали N,N-диметилформамід (40 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (60 мл) одержуючи розчин 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-((S)-1-

гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилової кислота етилового естеру в N,N-диметилформаміді. Його ідентифікували як вказану в заголовку сполуку за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ: Такі ж самі як умови ВЕРХ в згаданому вище Прикладі 2, Стадія II.

Стадія XIV

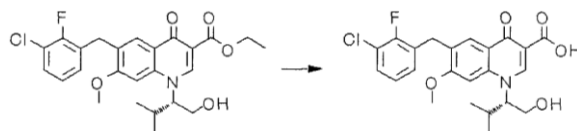
Синтез 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти етилового естеру



До розчину 2-(5-(3-хлор-2-фторбензил)-2-фтор-4-метоксибензоїл)-3-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)акрилової кислота етилового естеру, одержаного на Стадії IX або Стадії III, в N,N-диметилформаміді при перемішуванні при кімнатній температурі додавали безводний карбонат калію (4,86 г). Після перемішування при 95 - 105°C протягом 6 г, послідовно по краплям при 65 - 75°C додавали N,N-диметилформамід (10 мл) і воду (50 мл) - дозволяючи кристалізацію. Після перемішування 1 г, суміш охолоджували до кімнатної температури і ще перемішували 1 г. Додавали ще воду (20 мл) і, після перемішування 1 г, суміш фільтрували, і залишок послідовно промивали 50% водним розчином N,N-диметилформаміду (20 мл) і водою (20 мл), і сушили у вакуумі 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти етиловий естер (13,5 г)).

Стадія XV

Синтез 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти



6-(3-Хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонової кислоти етиловий естер (5,0 г) розчиняли в етанолі (30 мл), і по краплям при перемішуванні при кімнатній температурі додавали 1,5% о/в водний розчин лугу одержаний з 8N-водного розчину гідроксиду натрію (30 мл) і води (5,53 мл). Після перемішування при 45 - 50°C протягом 30 хв, суміш охолоджували, і по краплям при перемішуванні при кімнатній температурі додавали 2N хлорводневу кислоту (7,88 мл). Потім, додавали затравочний кристал і суміш ще перемішували 1 г. Суміш фільтрували і залишок промивали 60% етанолом (10 мл) і сушили у вакуумі 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін)-3-карбонову кислоту (4,23 г, вихід 89,8%).

Ця заявка базується на патентних заявках № 2006-60277 і 2006-60298, що подані в Японії, вміст яких включений повністю сюди за допомогою цих посилань.

Промислова придатність

Сполука (2') представленого винаходу є особливо корисною як синтетична проміжна сполука для сполуки, що має надзвичайно високу активність інгібітору ВІЛ інтегрази (дивіться, наприклад, WO2004/046115).

Крім того, представлений винахід забезпечує спосіб одержання сполуки, що має активність інгібітору ВІЛ інтегрази з добрим виходом.

Крім того, спосіб одержання представленого винаходу є корисним як спосіб промислового багатотоннажного синтезу оскільки спосіб не використовує високонебезпечні і високотоксичні реагенти, що потребують обережного поводження і може бути проведений за м'яких умов.