

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393446 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.20

(51) Int. Cl. C07C 303/40 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.15

(54) ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ГИБУТИМИБА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 202110669168.1

(72) Изобретатель:

(32) 2021.06.17

Ли Сюйфэй, У Цзиньлун, Чжан Юн,

(33) CN

Чжан Юньцай, Сюй Сяоцзе, Чэнь

(86) PCT/CN2022/098917

Лэй, Ван Сяомин, Чэнь Янань, Цинь

(87) WO 2022/262768 2022.12.22

Мэйчунь, Чжоу Яцянь, Чжань Дункай

(71) Заявитель:

(CN)

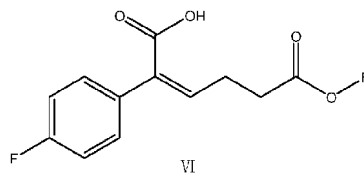
ЧЖЭЦЗЯН ХИСУНЬ

(74) Представитель:

ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено промежуточное соединение гибутимиба и способ его получения. Указанный способ включает следующие стадии: взаимодействие легкодоступного сырья - п-фторбензоилбутирата - с дешевым сульфонилгидразидом с получением сульфонилгидразонвалерата, а затем взаимодействие сульфонилгидразонвалерата с диоксидом углерода в щелочной среде с получением соединения формулы VI с Z-конфигурацией, с последующим подверганием соединения формулы VI ацилированию, восстановлению и гидролизу с получением промежуточного соединения гибутимиба, (Z)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновой кислоты. Способ получения реализуется с использованием легкодоступного и дешевого сырья, характеризуется мягкими условиями реакции, простым и безопасным осуществлением, хорошей стереоселективностью, высоким выходом и низкой стоимостью и подходит для крупномасштабного промышленного производства.



A1

202393446

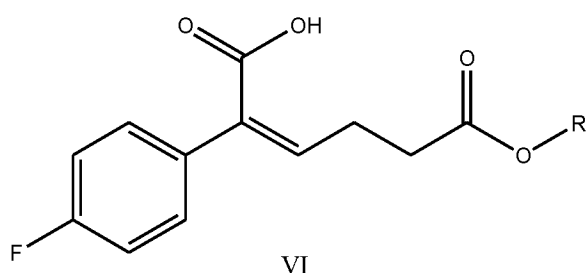
202393446

A1

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ГИБУТИМИБА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

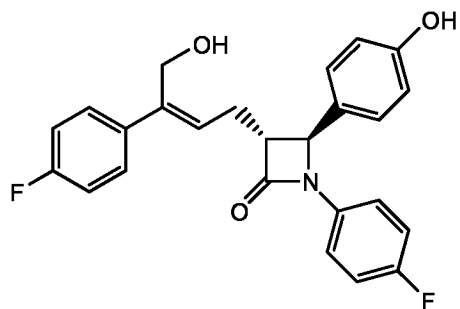
Область техники

5 Настоящее изобретение относится к области медицинской химии и, в частности, относится к получению (Z)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновой кислоты - ключевого промежуточного соединения гибутимиба, промежуточного соединения VI, применяемого для получения указанного ключевого промежуточного соединения, представляющего собой (Z)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновую кислоту, и к
10 способу получения промежуточного соединения формулы VI.



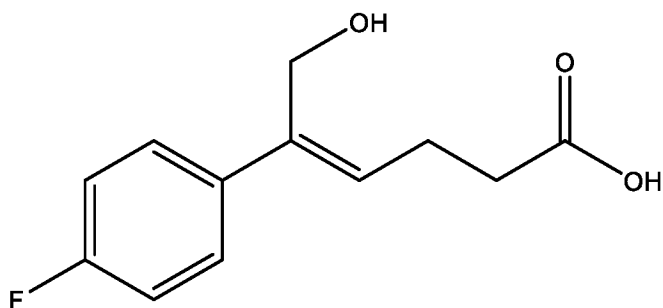
Уровень техники

Гибутимиб (HS-25) представляет собой лекарственное средство, снижающее уровень
15 холестерина, имеющее следующую структурную формулу:



В структуре гибутимиба имеется тризамещенная *цис*-олефиновая структура. Согласно теории органического строения и связанным с ней экспериментам, свободная энергия
20 Гиббса *цис*-олефина в структуре гибутимиба выше по сравнению с его *транс*-изомером, т.е. *транс*-олефин является более стабильным по сравнению с целевым *цис*-олефином. Таким образом, тризамещенные продукты гибутимиба, полученные при помощи обычных способов синтеза олефинов, таких как реакция Виттига-Хорнера, реакция гидроксильной дегидратации, реакция альдольной конденсации, реакция перегруппировки олефинов,

окисление и другие реакции, в основном представляют собой *транс*-олефины. Например, отношение *транс*-олефин/*цис*-олефин в продукте, полученном путем реакции Виттига-Хорнера, составляет примерно 3/1, а отношение *транс*-олефин/*цис*-олефин в продукте, полученном путем реакции альдольной конденсации, составляет примерно 9/1. Даже если
5 некоторые способы синтеза позволяют получать небольшое количество *цис*-олефинов, они могут легко превращаться в более стабильные *транс*-олефины в процессе постобработки или на последующих стадиях реакции. Тем не менее, *транс*-олефины не могут применяться в коммерческом производстве гибутимиба. Следовательно, из-за этого получение *цис*-олефиновой структуры с высокой селективностью является затруднительным и
10 представляет собой ключевой момент в синтезе гибутимиба. В WO2011017907 предложен способ получения гибутимиба, при этом синтез согласно указанному способу является слишком длинным, и он не позволяет стереоселективно получать двойные связи *цис*-конфигурации (т.е. *Z*-конфигурацию, в дальнейшем *Z*-конфигурацию применяют в настоящем документе для обозначения *цис*-олефинов), и некоторые стадии не подходят для
15 промышленного производства. В WO 2015188727 предложен другой способ получения гибутимиба и его ключевого промежуточного соединения, (*Z*)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновой кислоты. Структурная формула промежуточного соединения:



Способ получения ключевого промежуточного соединения, представляющего собой
20 (*Z*)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновую кислоту, напрямую влияет на стоимость, сложность и промышленную применимость всего процесса производства гибутимиба. Способ получения ключевого промежуточного соединения гибутимиба, (*Z*)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновой кислоты, представленный в WO 2015188727, представляет собой: стадию 1: применение метоксикарбонилциклопентанона в качестве
25 исходного материала, ацетонитрила в качестве растворителя в реакции и проведение каталитического окисления под давлением с применением сульфата меди с получением сложного эфира кетокислоты с раскрытым кольцом; стадию 2: проведение реакции присоединения между сложным эфиром кетокислоты с раскрытым кольцом и реактивом

Гриньяра с получением третичного спирта; стадию 3: нагревание и кипячение с обратным холодильником полученного третичного спирта с дегидратирующим агентом трифторметансульфоангидридом с получением *Z*- α,β -ненасыщенного сложного эфира; стадию 4: проведение селективного восстановления сложного эфира

5 диизобутилалюминийгидридом с получением ключевого промежуточного соединения гибутимиба - (*Z*)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновой кислоты. В указанном выше способе получения, предложенном в WO 2015188727, первая стадия окисления под давлением представляет собой свободнорадикальную реакцию, что делает контроль температуры сложным и рискованным при крупномасштабном производстве; выход

10 второй стадии реакции присоединения Гриньяра при масштабном производстве является низким, для указанной реакции требуется огромное количество реагентов Гриньяра, для производства 30 килограммов *цис*-олефинов требуется примерно 2000 литров реагентов Гриньяра, а технологический процесс является сложным; на третьей и четвертой стадиях применяют дорогостоящие реагенты: трифторметансульфоновый ангидрид и

15 диизобутилалюминийгидрид, в то же время технологические операции являются сложными и не подходят для промышленного получения; трифторметансульфоновый ангидрид является дорогим, легковоспламеняющимся и опасным продуктом, постобработка диизобутилалюминий гидроксида является очень затруднительной и не подходит для промышленного производства. Иными словами, указанный выше способ

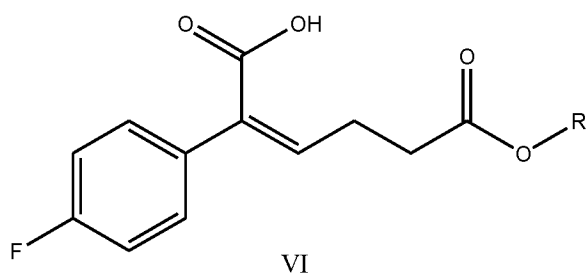
20 синтеза ключевого промежуточного соединения гибутимиба, (*Z*)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновой кислоты, характеризуется такими проблемами как высокий риск, сложная реализация, низкий выход и высокая стоимость, что ограничивает применение указанного способа при крупномасштабном производстве гибутимиба.

Таким образом, необходимо разработать новый способ получения ключевого

25 промежуточного соединения - (*Z*)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновой кислоты - для преодоления проблем в виде высокого риска, сложной реализации, низкого выхода и высокой стоимости, присущих известному способу.

Краткое описание изобретения

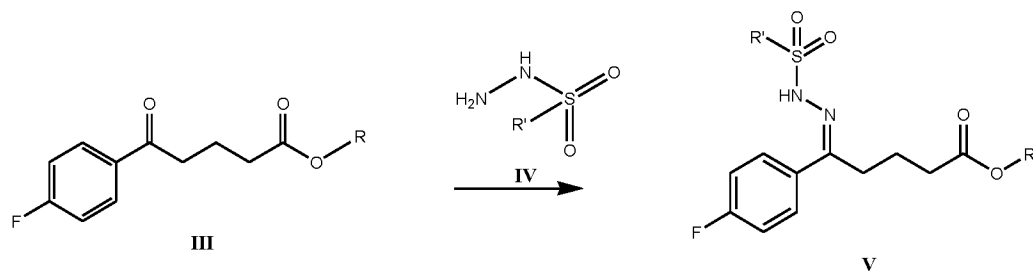
30 Для решения указанных выше технических задач в первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы VI:



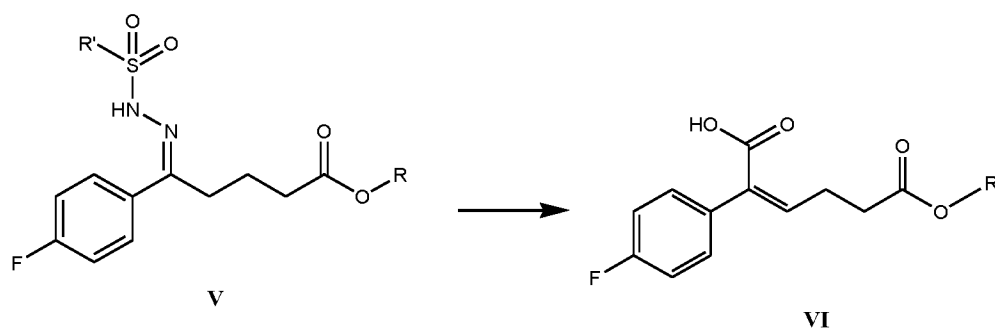
где R выбран из C₁-C₇ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, предпочтительно из C₁-C₄ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, более предпочтительно из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅.

5 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы VI, включающий:

стадию (а): взаимодействие соединения формулы III с соединением формулы IV с получением соединения формулы V;



10 стадию (b): нагревание и взаимодействие соединения формулы V с CO₂ в щелочной среде с получением соединения формулы VI;



15 где R выбран из C₁-C₇ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, предпочтительно из C₁-C₄ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, более предпочтительно из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅; R' представляет собой алкил, замещенный или незамещенный арил, предпочтительно C₁-C₃ алкил, замещенный или незамещенный фенил, более предпочтительно *n*-толил или метил и наиболее предпочтительно *n*-толил.

В указанных выше стадиях реакции:

20 растворитель, применяемый в реакции стадии (а), выбран из метанола, этанола, *n*-

пропанола, изопропанола, аллилового спирта, бензилового спирта или толуола, предпочтительно из метанола, этанола, *n*-пропанола или толуола, более предпочтительно из метанола или этанола.

Кислота, применяемая в реакции стадии (а), представляет собой неорганическую кислоту или органическую кислоту, предпочтительно концентрированную серную кислоту, концентрированную хлористоводородную кислоту, фосфорную кислоту, простой эфир трифторида бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), триоксид алюминия (Al_2O_3), трифторуксусную кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту или сильнокислотную катионную смолу, более предпочтительно концентрированную серную кислоту, простой эфир трифторида бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), *n*-толуолсульфоновую кислоту или сильнокислотную катионную смолу, более предпочтительно концентрированную серную кислоту или *n*-толуолсульфоновую кислоту.

Температура реакции на стадии (а) находится в диапазоне от 25°C до температуры обратной конденсации растворителя в реакции, предпочтительно представляет собой температуру обратной конденсации растворителя в реакции.

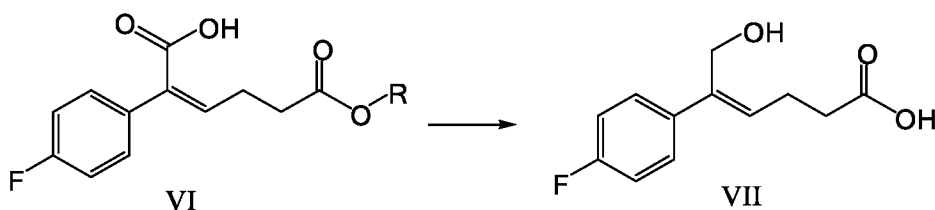
Растворитель, применяемый в реакции стадии (b), выбран из N,N-диметилформамида (ДМФА), диметилсульфоксида (ДМСО), N-метилпирролидона (NMP), сульфолана, диметилсульфона, 1,3-диметил-2-имидазолинона (DMI), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(*1H*)-пиримидинона (DMPU) или их смесей, предпочтительно из диметилсульфоксида (ДМСО), диметилсульфона, N-метилпирролидона (NMP), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(*1H*)-пиримидинона (DMPU) или их смесей, более предпочтительно из смеси N-метилпирролидона (NMP) и диметилсульфона.

Основание, применяемое на стадии (b), представляет собой неорганическое основание или органическое основание, при этом неорганическое основание предпочтительно представляет собой карбонат цезия (Cs_2CO_3), фосфат калия (K_3PO_4), карбонат калия (K_2CO_3), гидроксид натрия, гидроксид калия или гидрид натрия (NaH), органическое основание предпочтительно представляет собой метоксид натрия, этоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, бутиллитий, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид калия, диизопропиламид лития (LDA), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), триэтилендиамин или 1,1,3,3-тетраметилгуанидин; применяемое основание более предпочтительно представляет собой гидрид натрия (NaH) или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

Температура реакции нагревания на стадии (b) составляет 50-95°C, предпочтительно 80-85°C.

Молярное отношение основания к соединению формулы V в щелочной среде стадии (b) составляет 3-4,5:1, предпочтительно 4:1; объем растворителя, применяемого в реакции стадии (b), в 3-6 раз, предпочтительно в 3-4 раза превышает массу соединения формулы V, и единица измерения представляет собой л/кг.

5 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы VII из соединения формулы VI, включающий: превращение соединения формулы VI в ацилгалогенид или смешанный ангидрид, а затем проведение реакции селективного восстановления и реакции гидролиза с получением соединения формулы VII:



10 где соединение формулы VI взаимодействует с галогенангидридом (при катализе ДМФА) с образованием ацилгалогенида, или соединение формулы VI взаимодействует с ацилирующим агентом (в присутствии агента, связывающего кислоту (такого как триэтиламин)) с образованием смешанного ангидрида; галогенангидрид предпочтительно представляет собой хлорангидрид, более предпочтительно оксалилхлорид; ацилирующий агент предпочтительно представляет собой хлорформиат, более предпочтительно метилхлорформиат, этилхлорформиат, пропилхлорформиат или изобутилхлорформиат;

R выбран из C₁-C₇ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, предпочтительно из C₁-C₄ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, более предпочтительно из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅.

20 Растворитель для реакции между соединением формулы VI и галогенангидридом выбран из толуола, дихлорметана или их смеси, предпочтительно представляет собой смесь толуола и дихлорметана; температура реакции между соединением формулы VI и галогенангидридом составляет 0-15°C, предпочтительно 0-10°C; молярное отношение соединения формулы VI к галогенангидриду составляет 1:1,1-1,3.

25 Температура реакции между соединением формулы VI и ацилирующим агентом составляет -20~0°C, предпочтительно -10~0°C; молярное отношение соединения формулы VI к ацилирующему агенту составляет 1:1,1-1,3.

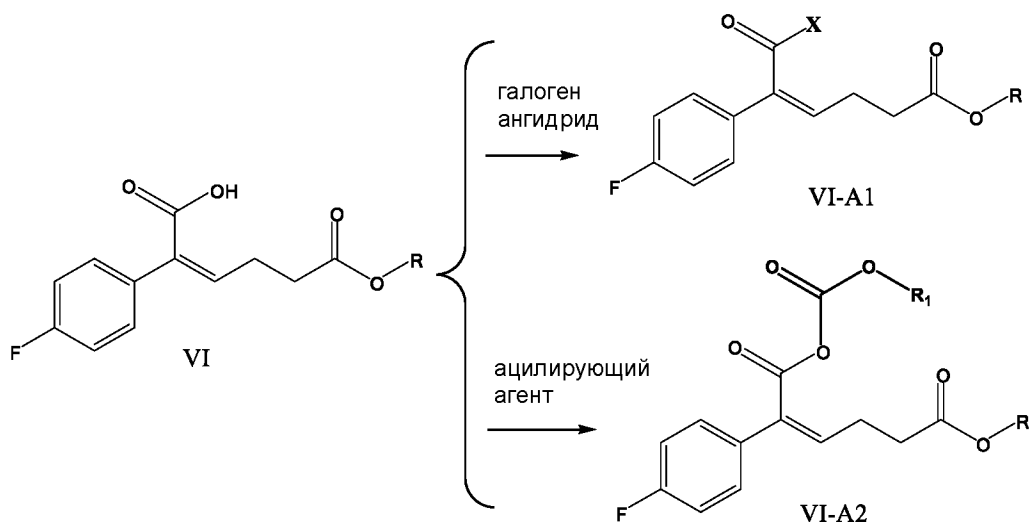
30 Температура реакции восстановления составляет -60~-15°C, предпочтительно -50~-40°C; восстановитель для реакции восстановления представляет собой боргидрид натрия или боргидрид калия, предпочтительно боргидрид натрия; молярное отношение

восстановителя для реакции восстановления к соединению формулы VI составляет 1,2-1,3:1; объемно-массовое отношение метанола или этанола для реакции восстановления к соединению формулы VI составляет 1,0-1,2:1 (единица измерения: л/кг).

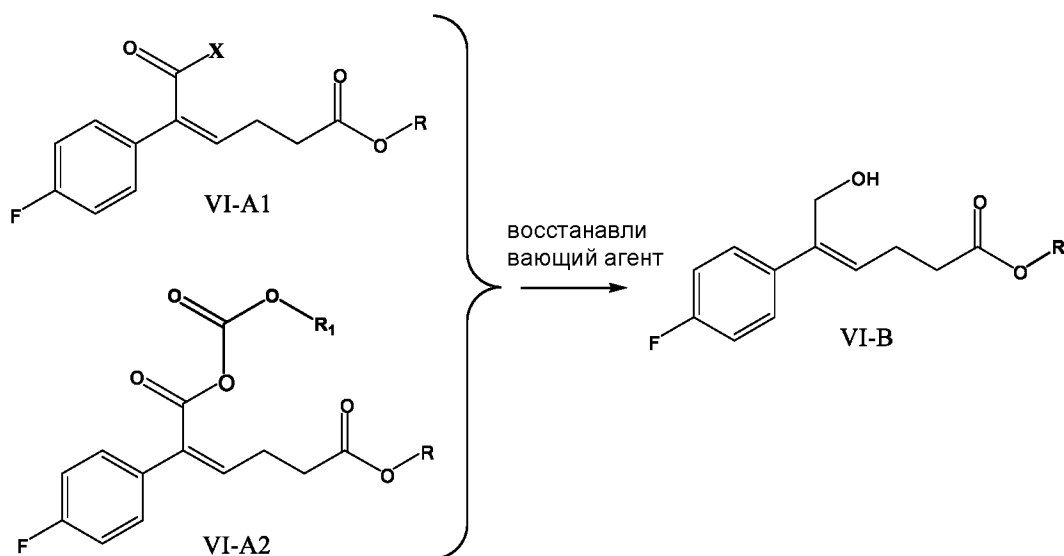
Основание для реакции гидролиза представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия, предпочтительно гидроксид натрия.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы VII из соединения формулы VI, включающий:

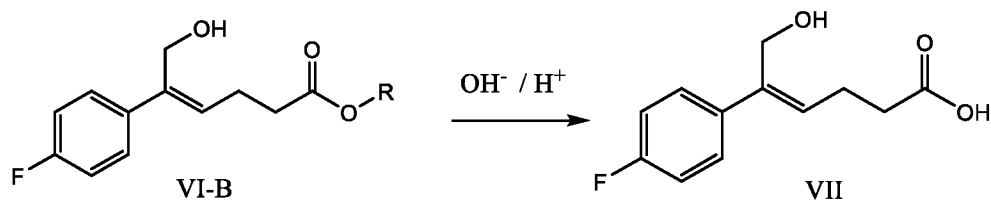
стадию А: взаимодействие соединения формулы VI с галогенангидридом с образованием ацилгалогенида (т.е. соединения формулы VI-A1) или взаимодействие соединения формулы VI с ацилирующим агентом с образованием смешанного ангидрида (т.е. соединения формулы VI-A2);



стадию В: проведение реакции селективного восстановления соединения формулы VI-A1 или соединения формулы VI-A2, полученного на стадии А, с получением соединения формулы VI-B;



стадию С: проведение реакции гидролиза соединения формулы VI-B, полученного на стадии В, с получением соединения формулы VII,



5

где R выбран из C₁-C₇ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, предпочтительно из C₁-C₄ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, более предпочтительно из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅; R₁ представляет собой C₁-C₄ алкил, предпочтительно метил, этил, *n*-пропил или изобутил; X представляет собой атом галогена, предпочтительно хлора (Cl).

10

Растворитель для реакции между соединением формулы VI и галогенангидридом на стадии А выбран из толуола, дихлорметана или их смеси, предпочтительно представляет собой смесь толуола и дихлорметана; температура реакции между соединением формулы VI и галогенангидридом составляет от 0 до 15°C, предпочтительно от 0 до 10°C; молярное отношение соединения формулы VI к галогенангидриду составляет 1:1,1-1,3; галогенангидрид представляет собой хлорангидрид, предпочтительно оксалилхлорид.

15

Растворитель для реакции между соединением формулы VI и ацилирующим агентом на стадии А выбран из тетрагидрофурана, дихлорметана или их смеси; температура реакции между соединением формулы VI и ацилирующим агентом составляет -20~0°C, предпочтительно -10~0°C; молярное отношение соединения формулы VI к ацилирующему агенту составляет 1:1,1-1,3; ацилирующий агент предпочтительно представляет собой

20

хлорформиат, более предпочтительно метилхлорформиат, этилхлорформиат, пропилхлорформиат или изобутилхлорформиат.

Растворитель для реакции восстановления на стадии В выбран из толуола, дихлорметана или их смеси; температура реакции восстановления составляет $-60\sim-15^{\circ}\text{C}$,
5 предпочтительно $-50\sim-40^{\circ}\text{C}$; восстановитель для реакции восстановления представляет собой боргидрид натрия или боргидрид калия, предпочтительно боргидрид натрия; молярное отношение восстановителя в реакции восстановления к соединению формулы VI на стадии А составляет 1,2-1,3:1; для активации восстановителя в реакции восстановления применяют метанол или этанол, при этом объемно-массовое отношение метанола или
10 этанола к соединению формулы VI на стадии А составляет 1,0-1,2:1 (единица измерения: л/кг).

Основание в реакции гидролиза на стадии С представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия, предпочтительно гидроксид натрия.

Преимуществами настоящего изобретения являются:

15 в способе получения промежуточного соединения гибутимиба согласно настоящему изобретению: соединение формулы V получают путем взаимодействия легкодоступного исходного соединения *n*-фторбензоилбутирата формулы III с дешевым сульфонилгидразидным соединением формулы IV, условия реакции являются мягкими, не применяют опасные реагенты, и способы постобработки и очистки продукта являются
20 простыми в осуществлении; соединение формулы V взаимодействует с CO₂ в щелочной среде с получением соединения формулы VI в *Z*-конфигурации (отношение продукта *Z*-конфигурации к продукту *E*-конфигурации в полученном продукте превышает 15/1), что подходит для промышленного крупномасштабного производства; в реакции восстановления вместо дорогого диизобутилалюминийгидрида применяют дешевый и
25 легкодоступный боргидрид натрия, и постобработка боргидрида натрия является простой; выход ключевого промежуточного соединения гибутимиба, (*Z*)-5-(4-фторфенил)-6-гидроксигекс-4-еновой кислоты (соединения формулы VII), полученного при помощи способа согласно настоящему изобретению, значительно выше по сравнению с WO2015/188727, а стоимость значительно ниже. Иными словами, способ получения,
30 предложенный в настоящем изобретении, реализуется с использованием легкодоступного и дешевого сырья и реагентов, характеризуется мягкими условиями реакции, простым и безопасным осуществлением, хорошей стереоселективностью, высоким выходом, низкой стоимостью, и подходит для крупномасштабного промышленного производства.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение дополнительно описано ниже при помощи предпочтительных примеров и конкретных операций, но настоящее изобретение не ограничивается этими примерами.

5 Источники и характеристики сырья и реагентов:

метил-*n*-фторбензоилбутират (формула III-1, собственного производства, способ синтеза см. в Applications of Disspiroketal in Synthesis, Entwistle, David Andrew, University of Cambridge, 1993), этил-*n*-фторбензоилбутират (формула III-2, собственного производства, способ синтеза см. в Applications of Disspiroketal in Synthesis, Entwistle,
10 David Andrew, University of Cambridge, 1993), *n*-толуолсульфонилгидразид (IV-1), метансульфонилгидразид (формула IV-2); DBU, NMP; растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, сульфолан и т.д.; кислоты, такие как *n*-толуолсульфоновая кислота, концентрированная серная кислота, концентрированная хлористоводородная кислота и т.д.; основания, такие как карбонат цезия, фосфат калия, гидрид натрия и т.д.; все
15 указанные соединения являются коммерчески доступными продуктами, химически чистыми или аналитически чистыми.

В настоящем изобретении применяют следующие сокращения:

ЭА: этилацетат

DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

20 NMP: N-метилпирролидон

ДМФА: N,N-диметилформамид

ДМСО: диметилсульфоксид

DMI: 1,3-диметил-2-имидазолинон

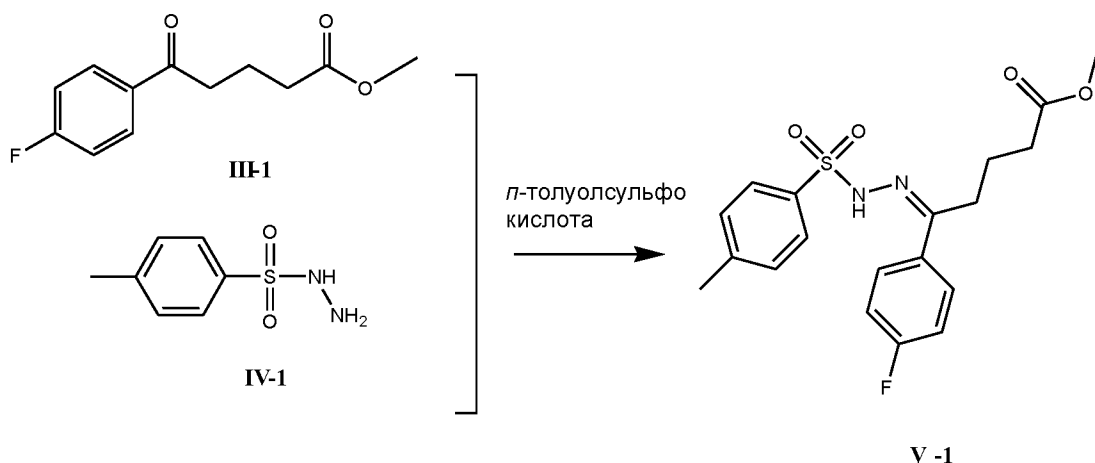
DMPU: 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидинон

25 LDA: диизопропиламид лития

DBN: 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен

Комнатная температура: относится к 25°C ±5°C

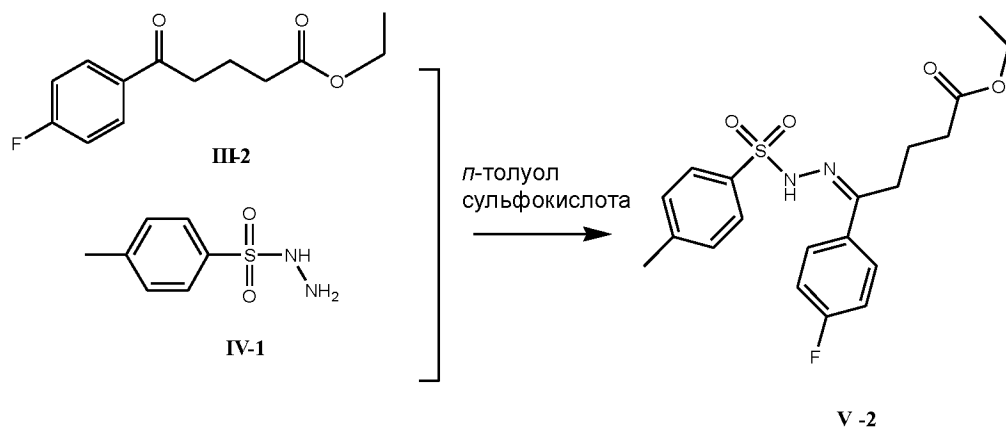
Пример 1: получение метил-5-(4-фторфенил)-5-*n*-толуолсульфонилгидразонвалерата (V-1)



96 кг метил-*n*-фторбензоилбутирата (формула III-1) добавляли к 700 л метанола, добавляли 1 кг *n*-толуолсульфоновой кислоты и 103 кг *n*-толуолсульфонилгидразида (IV-1) и указанную выше смесь нагревали при температуре обратной конденсации в течение 8 ч, нагревание прекращали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры естественным путем, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством метанола и сушили с получением примерно 156 кг метил-5-(4-фторфенил)-5-*n*-толуолсульфонилгидразонвалерата (V-1) с чистотой по ВЭЖХ 98% и выходом примерно 93%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,57 (m, 2H), 2,37 (m, 5H), 2,67 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,42 (d, 2H, *J* = 7,6 Гц), 7,67 (m, 2H), 7,79 (d, 2H, *J* = 7,8 Гц), 10,70 (s, 1H); МС (*m/z*): 393 [M+H]⁺.

Пример 2: получение этил-5-(4-фторфенил)-5-*n*-толуолсульфонилгидразонвалерата (V-2)

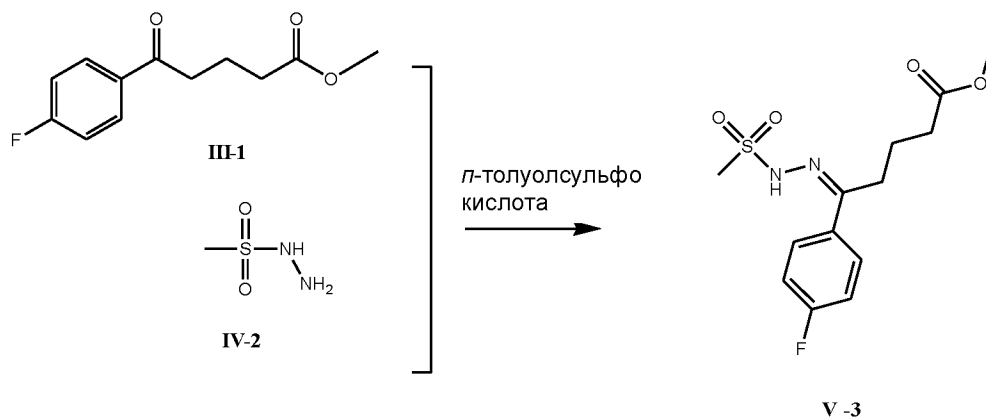


100 кг этил-*n*-фторбензоилбутирата (формула III-2) добавляли к 700 л абсолютного этанола, добавляли 1 кг *n*-толуолсульфоновой кислоты и 106 кг *n*-толуолсульфонилгидразида (IV-1) и указанную выше смесь нагревали при температуре обратной конденсации в течение 8 ч, нагревание прекращали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры естественным путем, а затем фильтровали. Осадок

на фильтре промывали небольшим количеством этанола и сушили с получением 146,3 кг этил-5-(4-фторфенил)-5-*n*-толуолсульфонилгидразонвалерата (V-2) с чистотой по ВЭЖХ 97% и выходом 86%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,16 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,37 (m, 5H), 2,67 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,42 (d, 2H, *J* = 7,6 Гц), 7,67 (m, 2H), 7,79 (d, 2H, *J* = 7,8 Гц), 10,71 (s, 1H); МС (*m/z*): 407 [M+H]⁺.

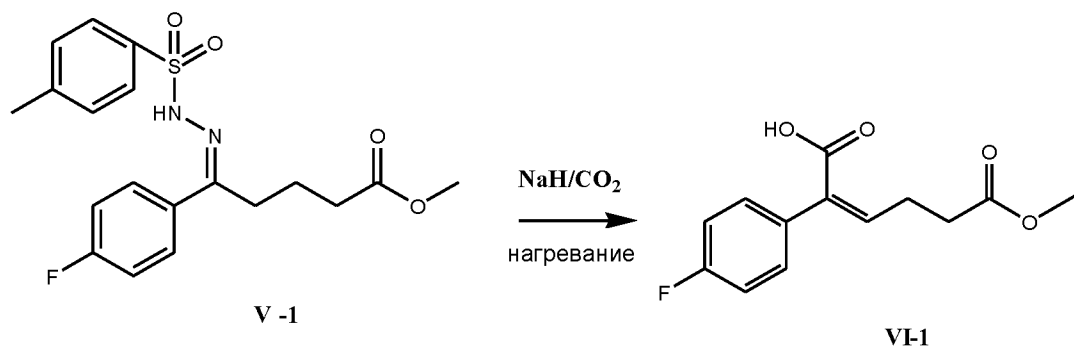
Пример 3: получение метил-5-(4-фторфенил)-5-метансульфонилгидразонвалерата (V-3)



9,6 г метил-*n*-фторбензоилбутирата (формула III-1) добавляли к 70 мл абсолютного метанола, добавляли 0,2 г *n*-толуолсульфоновой кислоты и 10,3 г метансульфонилгидразида (формула IV-2) и указанную выше смесь нагревали при температуре обратной конденсации в течение 8 ч, нагревание прекращали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры естественным путем, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством метанола и сушили с получением 12,4 г метил-5-(4-фторфенил)-5-метансульфонилгидразонвалерата (V-3) с чистотой по ВЭЖХ 98% и выходом 91%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,57 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 10,63 (s, 1H); МС (*m/z*): 317 [M+H]⁺.

Пример 4: получение *Z*-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (VI-1)

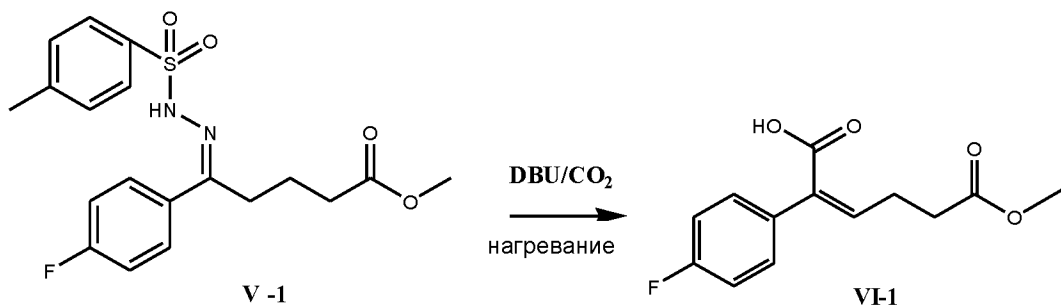


В атмосфере азота в 500-мл сухую реакционную колбу вносили 180 мл ДМСО и 30 г метил-5-(4-фторфенил)-5-*n*-толуолсульфонилгидразонвалерата (V-1) и порциями добавляли 10 г NaH. После завершения указанного выше добавления вводили CO₂.

5 Указанную выше смесь нагревали до 80-85°C до полного расходования исходных материалов, а затем нагрев прекращали и реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Для гашения реакции добавляли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Реакционный раствор выливали в 150 мл холодной 3 М разбавленной хлористоводородной кислоты для подкисления, экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3),
10 промывали 20 мл насыщенного солевого раствора и добавляли 15 г/60 мл водного раствора карбоната калия с образованием соли. Отделенную водную фазу подкисляли до pH ~4 при помощи 5 М раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали 30 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 13 г *Z*-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (VI-1) [чистота по ВЭЖХ
15 90%, молярный выход 65%].

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,49-2,52 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 6,15 (t, 1H, *J* = 7,4 Гц), 7,17 (t, 2H, *J* = 8,9 Гц), 7,32-7,37 (m, 2H), 12,97 (ушир. s, 1H); МС (*m/z*): 252 [M+H]⁺.

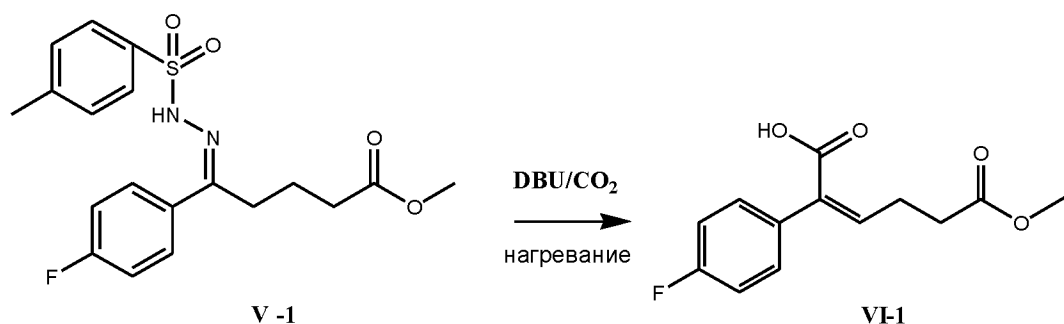
Пример 5: получение *Z*-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (VI-1)
20 (VI-1)



В 500-л сухую реакционную емкость вносили 200 л N-метилпирролидона, 125 кг диметилсульфона и 70 кг DBU, а затем добавляли 45 кг метил-5-(4-фторфенил)-5-*n*-толуолсульфонилгидразонвалерата (V-1). Непрерывно вводили CO₂ и смесь нагревали до
25 80-83°C. Реакцию проводили до расходования исходных материалов, определяемого по ВЭЖХ, что являлось конечной точкой. Указанный выше реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и диметилсульфон выделяли путем фильтрования. Отфильтрованный остаток подкисляли при помощи 400 л 3 М разбавленной хлористоводородной кислоты и три раза добавляли по 120 л ЭА. ЭА-фазу объединяли,

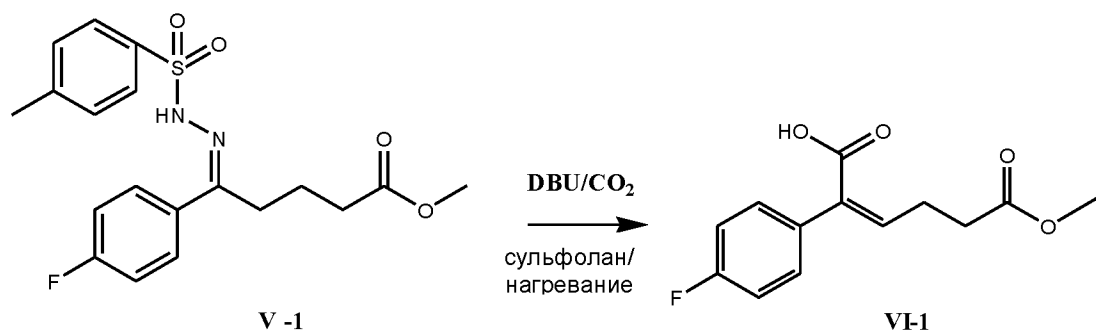
промывали 50 л насыщенного солевого раствора и добавляли 60 кг/200 л водного раствора карбоната калия с образованием соли. Отделенную водную фазу подкисляли до pH~4 при помощи 5 М хлористоводородной кислоты, экстрагировали 120 л этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 20,75 кг Z-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (VI-1) [чистота по ВЭЖХ 90%, молярный выход 71%].

Пример 6: получение Z-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (VI-1)



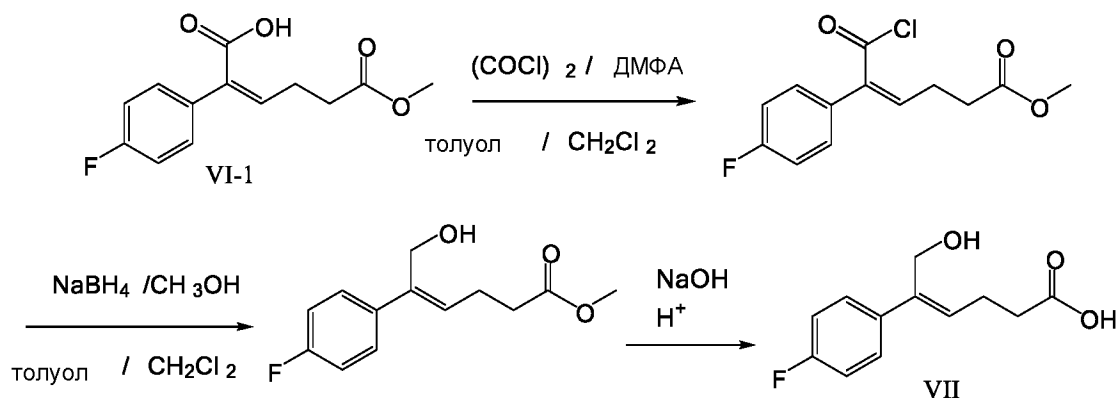
В атмосфере азота в 500-мл сухую реакционную колбу вносили 150 мл N,N-диметилформамида, 90 г диметилсульфона, 30 г метил-5-(4-фторфенил)-5-*n*-толуолсульфонилгидразонвалерата (V-1), 45 г DBU. После завершения указанного выше добавления вводили CO₂. Указанную выше смесь нагревали до 80-85°C до полного расходования исходных материалов, а затем нагрев прекращали и реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Диметилсульфон выделяли путем фильтрования. Затем отфильтрованный остаток подкисляли до pH~4 при помощи холодной 3 М хлористоводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3), промывали 20 мл насыщенного солевого раствора и добавляли 15 г/60 мл водного раствора карбоната калия с образованием соли. Отделенную водную фазу подкисляли до pH~4 при помощи 5 М разбавленной хлористоводородной кислоты, экстрагировали 30 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 13 г Z-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (VI-1) [чистота по ВЭЖХ 87%, молярный выход 61%].

Пример 7: получение Z-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (VI-1)



В атмосфере азота в 500-мл сухую реакционную колбу вносили 150 мл сульфолана, 30 г метил-5-(4-фторфенил)-5-*n*-толуолсульфонилгидразонвалерата (V-1), 45 г DBU. После завершения указанного выше добавления вводили CO₂. Указанную выше смесь нагревали при 80-85°C до полного расходования исходных материалов, а затем нагрев прекращали и реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, подкисляли до pH~4 при помощи 150 мл холодной 3 М разбавленной хлористоводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), промывали 20 мл насыщенного солевого раствора и добавляли 15 г/60 мл водного раствора карбоната калия с образованием соли. Отделенную водную фазу подкисляли до pH~4 при помощи 5 М хлористоводородной кислоты, экстрагировали 30 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 30 г сульфолановой смеси *Z*-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (VI-1) [чистота по ВЭЖХ 94%].

Пример 8: получение соединения формулы VII



Стадия А: в атмосфере азота в 2-л реакционную колбу вносили 100,0 г (0,397 моль) *Z*-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (соединение VI-1), 600 мл толуола, 120 мл дихлорметана, 2,9 г (0,0396 моль) *N,N*-диметилформамида и смесь перемешивали до получения прозрачного раствора. Температуру реакции снижали и поддерживали на уровне 0-10°C и по каплям добавляли 65,5 г (0,516 моль) оксалилхлорида. После завершения добавления по каплям температуру реакции контролировали на уровне от 0 до 10°C и продолжили реакцию до полного расходования исходных материалов. Для

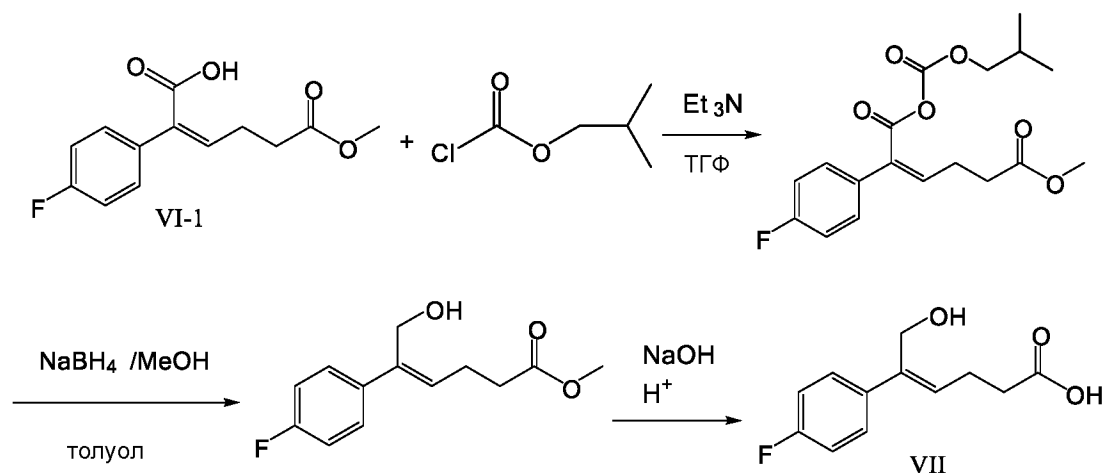
гашения реакции добавляли по каплям 400 мл питьевой воды, реакционный раствор оставляли разделяться и водную фазу один раз экстрагировали 50 мл толуола. Органические фазы объединяли, доводили рН до 5-6 при помощи 1% водного раствора бикарбоната натрия и оставляли разделяться, органическую фазу обезвоживали при помощи 10 г безводного сульфата магния и фильтровали с получением исходной жидкости хлорангидрида.

Стадия В: в атмосфере азота исходную жидкость хлорангидрида, полученную на стадии А, вносили в 2-л реакционную колбу, температуру реакции снижали до $-60\sim-50^{\circ}\text{C}$ и добавляли 18,0 г (0,476 моль) боргидрида натрия. Температуру поддерживали на уровне $-50\sim-40^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляли 110 мл безводного метанола. После завершения добавления по каплям температуру поддерживали на уровне $-50\sim-40^{\circ}\text{C}$ и реакцию продолжали в течение 1 ч. Для гашения реакции добавляли 350 мл воды, а затем рН реакционного раствора доводили до 4~5 при помощи разбавленной хлористоводородной кислоты и раствор оставляли разделяться; водную фазу два раза экстрагировали дихлорметаном (40 мл/раз), органические фазы объединяли и объем восстановленной исходной жидкости концентрировали при пониженном давлении примерно до 350-400 мл; рН органических фаз доводили до 8~9 при помощи 10% водного раствора бикарбоната натрия, оставляли разделяться и водную фазу отделяли с получением восстановленной исходной жидкости (чистота по ВЭЖХ: 85%).

Стадия С: восстановленную исходную жидкость, полученную на стадии В, вносили в 1,5-л в реакционную колбу и добавляли 200 мл водного раствора гидроксида натрия (способ приготовления: 23,8 г гидроксида натрия растворяли в 200 мл воды). Температуру реакции поддерживали на уровне $10-20^{\circ}\text{C}$ и смесь перемешивали до полного расходования исходных материалов. Реакционный раствор оставляли разделяться, органическую фазу один раз экстрагировали 40 мл воды, водные фазы объединяли, рН доводили до 3-4 при помощи разбавленной хлористоводородной кислоты, а затем два раза экстрагировали этилацетатом (150 мл/раз); этилацетатные фазы объединяли, один раз промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, обезвоживали при помощи 20 г безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Затем для кристаллизации добавляли смешанный растворитель из толуола и этилацетата, твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением примерно 48,5 г соединения VII (содержание: 99,50%; молярный выход 54,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,37 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,77 (ушир. s, 1H), 5,78 (t, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 12,16 (s, 1H); MS (m/z): 223 [M-H] $^-$.

Пример 9: получение соединения формулы VII



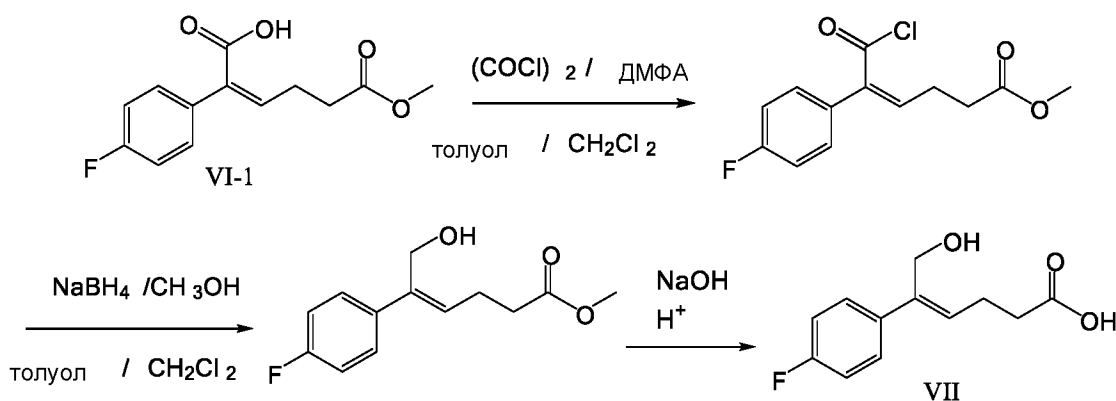
Стадия А: в атмосфере азота 10,0 г (0,0397 моль) *Z*-5-метоксикарбонил-2-(4-
 5 фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (соединение VI-1), 60 мл тетрагидрофурана, 5,2 г
 (0,0515 моль) триэтиламина вносили в 200-мл реакционную колбу и перемешивали до
 получения прозрачного раствора. Температуру реакции снижали и поддерживали на
 уровне -10~0°C и по каплям добавляли 6,0 г (0,0439 моль) изобутилхлорформиата. После
 завершения добавления по каплям смесь перемешивали до полного расходования
 10 исходных материалов. Реакционный раствор фильтровали и полученный маточный раствор
 концентрировали досуха при пониженном давлении с получением смешанного ангидрида.

Стадия В: в атмосфере азота смешанный ангидрид, полученный на стадии А, вносили
 в 200-мл реакционную колбу, добавляли 60 мл толуола и смесь перемешивали до
 получения прозрачного раствора. Температуру реакции снижали до -50~-40°C и добавляли
 15 1,8 г (0,0476 моль) боргидрида натрия. Температуру поддерживали на уровне -50~-40°C и
 по каплям добавляли 12 мл метанола. После завершения добавления по каплям
 температуру поддерживали на уровне -50~-40°C и реакцию продолжали в течение 0,5 ч.
 Для гашения реакции добавляли 35 мл воды, а затем pH реакционного раствора доводили
 до 4~5 при помощи разбавленной хлористоводородной кислоты и раствор оставляли
 20 разделяться, водную фазу два раза экстрагировали толуолом (5 мл/раз), органические фазы
 объединяли и объем восстановленной исходной жидкости концентрировали при
 пониженном давлении примерно до 50 мл; pH органических фаз доводили до 8~9 при
 помощи 10% водного раствора бикарбоната натрия, фазы оставляли разделяться и водную
 фазу отделяли с получением восстановленной исходной жидкости (чистота по ВЭЖХ:
 25 70%).

Стадия С: восстановленную исходную жидкость, полученную на стадии В, вносили в

200-мл реакционную колбу и добавляли 20 мл водного раствора гидроксида натрия (способ приготовления: 2,4 г гидроксида натрия растворяли в 20 мл воды). Температуру реакции поддерживали на уровне 10-20°C и смесь перемешивали до полного расходования исходных материалов. Реакционный раствор оставляли разделяться, органическую фазу один раз экстрагировали 10 мл воды, водные фазы объединяли, доводили рН до 3-4 при помощи разбавленной соляной кислоты, а затем два раза экстрагировали этилацетатом (20 мл/раз); этилацетатные фазы объединяли, один раз промывали 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, обезвоживали 3,5 г безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Затем для кристаллизации добавляли смешанный растворитель из толуола и этилацетата, твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением примерно 3,7 г соединения VII (содержание: 98,2%; молярный выход 40,9%).

Пример 10: получение соединения формулы VII



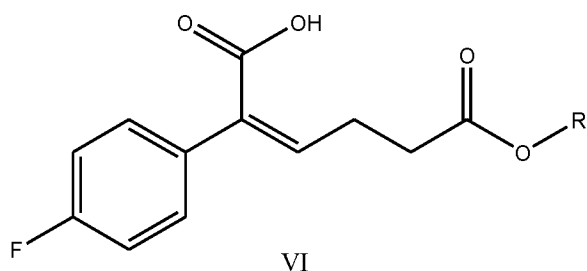
Стадия А: в атмосфере азота 50,0 кг (чистота по ВЭЖХ 90%, 178,6 моль) Z-5-метоксикарбонил-2-(4-фторфенил)-2-енвалериановой кислоты (соединение VI-1), 300 л толуола, 60 л дихлорметана, 1,4 кг N,N-диметилформамида вносили в 1000-л реакционный котел и перемешивали до получения прозрачного раствора. Температуру реакции снижали и поддерживали на уровне 0-10°C и по каплям добавляли 24,9 кг (196,2 моль) оксалилхлорида. После завершения добавления по каплям температуру реакции контролировали на уровне от 0 до 10°C и продолжили реакцию до полного расходования исходных материалов. Для гашения реакции по каплям добавляли 200 л питьевой воды, реакционный раствор оставляли разделяться и водную фазу один раз экстрагировали 20 л толуола. Органические фазы объединяли, доводили рН до 5-6 при помощи 1% водного раствора бикарбоната натрия и оставляли разделяться, органическую фазу обезвоживали 5 кг безводного сульфата магния и фильтровали с получением исходной жидкости хлорангидрида.

Стадия В: в атмосфере азота исходную жидкость хлорангидрида, полученную на стадии А, вносили в 1000-л реакционный котел из нержавеющей стали, температуру реакции снижали до $-60\sim-50^{\circ}\text{C}$ и добавляли 8,1 кг (214,1 моль) боргидрида натрия. Температуру поддерживали на уровне $-50\sim-40^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляли 55 л безводного метанола. После завершения добавления по каплям температуру поддерживали на уровне $-50\sim-40^{\circ}\text{C}$ и реакцию продолжали в течение 1 ч. Для гашения реакции добавляли 200 л воды, а затем рН реакционного раствора доводили до 4~5 при помощи разбавленной хлористоводородной кислоты и раствор оставляли разделяться, водную фазу два раза экстрагировали дихлорметаном (20 л/раз), органические фазы объединяли и объем восстановленной исходной жидкости концентрировали при пониженном давлении примерно до 170~200 л; рН органических фаз доводили до 8~9 при помощи 10% водного раствора бикарбоната натрия, фазы оставляли разделяться и водную фазу отделяли с получением восстановленной исходной жидкости (чистота по ВЭЖХ: 83,5%).

Стадия С: восстановленную исходную жидкость, полученную на стадии В, вносили в 500-л реакционный котел и добавляли 100 л водного раствора гидроксида натрия (способ приготовления: 10,5 кг гидроксида натрия растворяли в 130 л воды). Температуру реакции контролировали на уровне $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ и смесь перемешивали до полного расходования исходных материалов. Реакционный раствор оставляли разделяться, органическую фазу один раз экстрагировали 30 л воды, водные фазы объединяли, доводили рН до 3~4 при помощи разбавленной хлористоводородной кислоты, а затем два раза экстрагировали этилацетатом (70 л/раз); этилацетатные фазы объединяли, один раз промывали 50 л насыщенного раствора хлорида натрия, обезвоживали 8 кг безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Затем для кристаллизации добавляли смешанный растворитель из толуола и этилацетата, твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением примерно 19,5 кг соединения VII (содержание: 99,40%; молярный выход 54,8%).

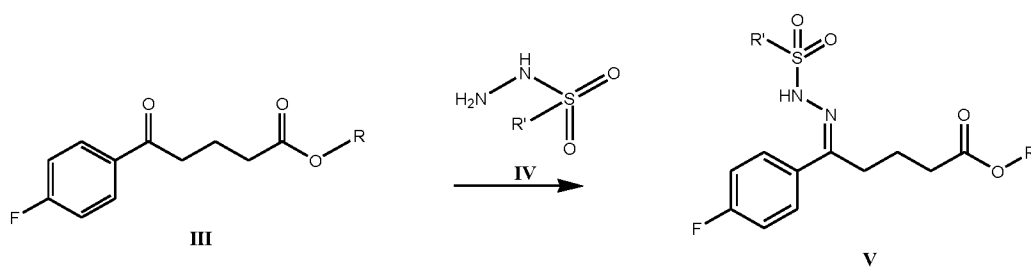
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы VI:

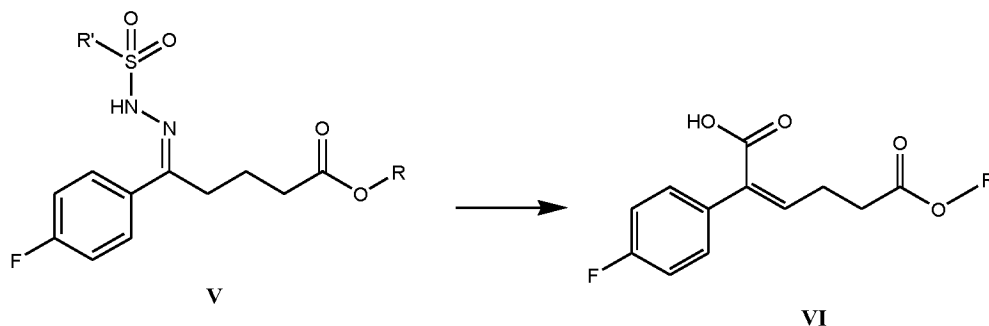


5 где R выбран из C₁-C₇ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, предпочтительно из C₁-C₄ алкила, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅, более предпочтительно из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH=CH₂ или -CH₂-C₆H₅.

10 2. Способ получения соединения формулы VI по п. 1, включающий:
стадию (а): взаимодействие соединения формулы III с соединением формулы IV с получением соединения формулы V;



15 стадию (b): нагревание и взаимодействие соединения формулы V с CO₂ в щелочной среде с получением соединения формулы VI



20 где R является таким, как определено в п. 1; R' представляет собой алкил, замещенный или незамещенный арил, предпочтительно C₁-C₃ алкил, замещенный или незамещенный фенил, более предпочтительно *n*-толил или метил, и наиболее предпочтительно *n*-толил.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что растворитель, применяемый в реакции на стадии (а), выбран из метанола, этанола, *n*-пропанола, изопропанола, аллилового спирта, бензилового спирта или толуола, предпочтительно из метанола, этанола, *n*-пропанола или толуола, более предпочтительно из метанола или этанола.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что кислота, применяемая в реакции на стадии (а), представляет собой неорганическую кислоту или органическую кислоту, предпочтительно концентрированную серную кислоту, концентрированную хлористоводородную кислоту, фосфорную кислоту, эфир трифторида бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), триоксид алюминия (Al_2O_3), трифторуксусную кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту или сильнокислотную катионную смолу, более предпочтительно концентрированную серную кислоту, эфир трифторида бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), *n*-толуолсульфоновую кислоту или сильнокислотную катионную смолу, более предпочтительно концентрированную серную кислоту или *n*-толуолсульфоновую кислоту.

5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанная температура реакции на стадии (а) находится в диапазоне от 25°C до температуры обратной конденсации растворителя в реакции, и предпочтительно представляет собой температуру обратной конденсации растворителя в реакции.

6. Способ по любому из пп. 2-5, отличающийся тем, что растворитель, применяемый в реакции на стадии (б), выбран из N,N-диметилформамида (ДМФА), диметилсульфоксида (ДМСО), N-метилпирролидона (NMP), сульфолана, диметилсульфона, 1,3-диметил-2-имидазолинона (DMI), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидинона (DMPU) или их смесей, предпочтительно из диметилсульфоксида (ДМСО), диметилсульфона, N-метилпирролидона (NMP), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидинона (DMPU) или их смесей, более предпочтительно из смеси N-метилпирролидона (NMP) и диметилсульфона.

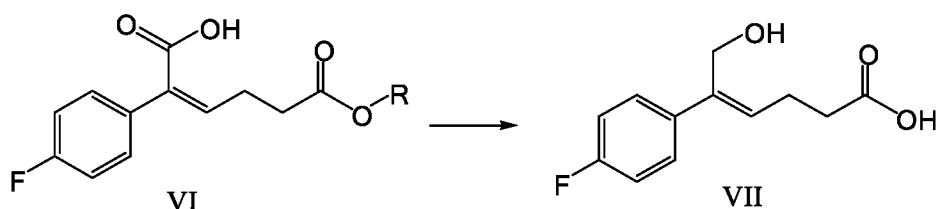
7. Способ по любому из пп. 2-5, отличающийся тем, что основание,

применяемое на стадии (b), представляет собой неорганическое основание или органическое основание, при этом указанное неорганическое основание выбрано из карбоната цезия (Cs_2CO_3), фосфата калия (K_3PO_4), карбоната калия (K_2CO_3), гидроксида натрия, гидроксида калия или гидрида натрия (NaNH), указанное органическое основание выбрано из метоксида натрия, этоксида натрия, *трет*-бутоксид калия, бутиллития, бис(триметилсилил)амида натрия, бис(триметилсилил)амида калия, диизопропиламида лития (LDA), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), триэтилендиамина или 1,1,3,3-тетраметилгуанидина; указанное применяемое основание предпочтительно представляет собой гидрид натрия (NaNH) или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

8. Способ по любому из пп. 2-5, отличающийся тем, что указанная температура в реакции нагревания на стадии (b) составляет $50\text{-}95^\circ\text{C}$, предпочтительно $80\text{-}85^\circ\text{C}$.

9. Способ по любому из пп. 2-5, отличающийся тем, что молярное отношение основания к соединению формулы V в щелочной среде на стадии (b) составляет 3-4,5:1, предпочтительно 4:1; объем растворителя, применяемого в реакции на стадии (b), в 3-6 раз, предпочтительно в 3-4 раза больше массы соединения формулы V, и указанная единица измерения представляет собой л/кг.

10. Способ получения соединения формулы VII из соединения формулы VI по п. 1, включающий: превращение соединения формулы VI в ацилгалогенид или смешанный ангидрид, а затем проведение реакции селективного восстановления и реакции гидролиза с получением соединения формулы VII:



где указанное соединение формулы VI взаимодействует с галогенангидридом с образованием ацилгалогенида, или указанное соединение формулы VI взаимодействует с ацилирующим агентом с образованием смешанного ангидрида; указанный галогенангидрид предпочтительно представляет собой хлорангидрид, более предпочтительно оксалилхлорид;

указанный ацилирующий агент предпочтительно представляет собой хлорформиат, более предпочтительно метилхлорформиат, этилхлорформиат, пропилахлорформиат или изобутилхлорформиат;

R является таким, как определено в п. 1.

5 11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный растворитель для реакции между соединением формулы VI и галогенангидридом выбран из толуола, дихлорметана или их смеси, предпочтительно представляет собой смесь толуола и дихлорметана; указанная температура реакции между соединением формулы VI и галогенангидридом составляет 0-15°C, предпочтительно 0-10°C;
10 указанное молярное отношение соединения формулы VI к галогенангидриду составляет 1:1,1-1,3.

12. Способ по п. 10, отличающийся тем, что температура реакции между соединением формулы VI и ацилирующим агентом составляет -20~0°C, предпочтительно -10~0°C; молярное отношение соединения формулы VI к
15 ацилирующему агенту составляет 1:1,1-1,3.

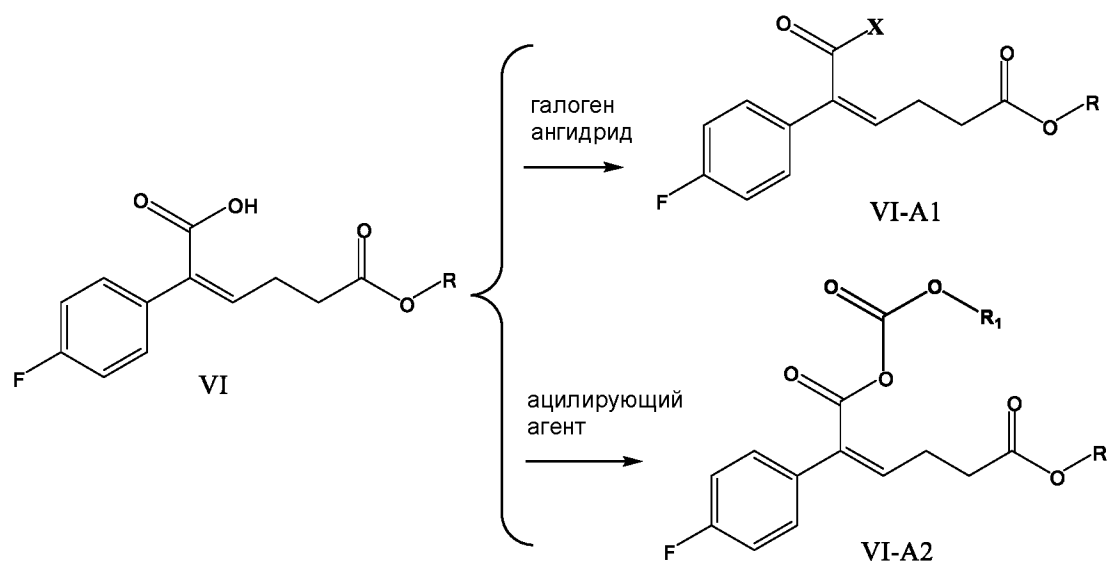
13. Способ по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что температура реакции восстановления составляет от -60 до -15°C, предпочтительно -50 до -40°C; восстановитель для реакции восстановления представляет собой боргидрид натрия или боргидрид калия, предпочтительно боргидрид натрия; молярное
20 отношение восстановителя для реакции восстановления к соединению формулы VI составляет 1,2-1,3:1; объемное и массовое отношение метанола или этанола для реакции восстановления к соединению формулы VI составляет 1,0-1,2:1, где единица измерения л/кг.

14. Способ по любому из пп. 10-13, отличающийся тем, что основание для
25 реакции гидролиза представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия, предпочтительно гидроксид натрия.

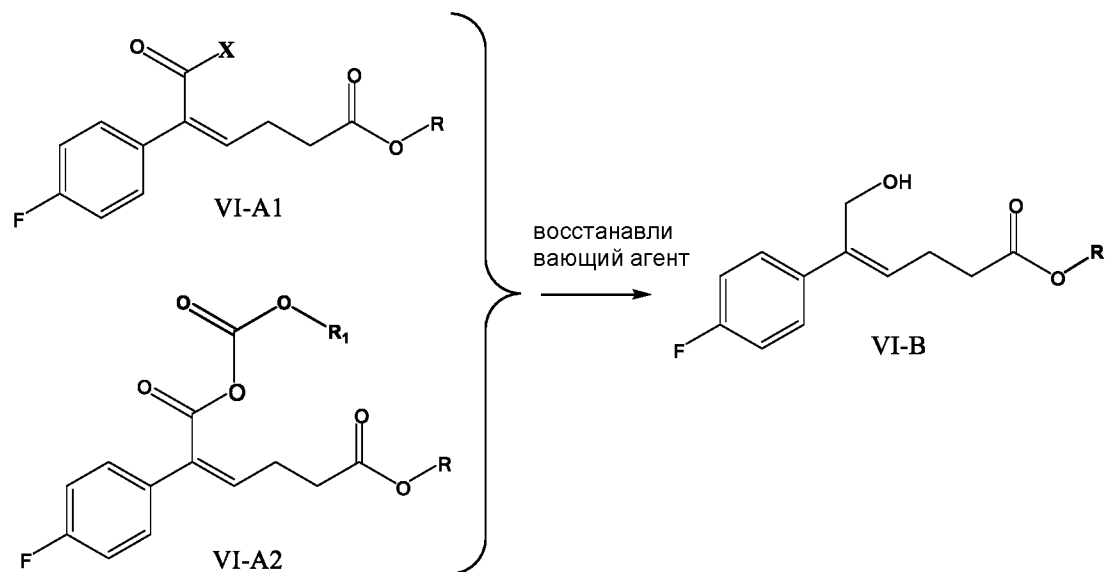
15. Способ получения соединения формулы VII из соединения формулы VI, включающий:

стадию А: взаимодействие соединения формулы VI с галогенангидридом с
30 образованием ацилгалогенида (т.е. соединения формулы VI-A1) или взаимодействие соединения формулы VI с ацилирующим агентом с

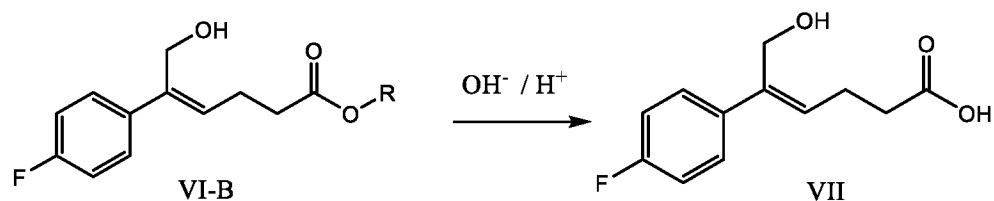
образованием смешанного ангидрида (т.е. соединения формулы VI-A2);



5 стадию В: проведение реакции селективного восстановления соединения формулы VI-A1 или соединения формулы VI-A2, полученного на стадии А, с получением соединения формулы VI-B;



10 стадию С: проведение реакции гидролиза соединения формулы VI-B, полученного на стадии В, с получением соединения формулы VII,



где R является таким, как определено в п. 1; R1 представляет собой C₁-C₄ алкил, предпочтительно метил, этил, *n*-пропил или изобутил; X представляет собой атом галогена, предпочтительно хлора (Cl).

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный растворитель для
5 реакции между соединением формулы VI и галогенангидридом на стадии А выбран из толуола, дихлорметана или их смеси, и предпочтительно представляет собой смесь толуола и дихлорметана; температура реакции между соединением формулы VI и галогенангидридом составляет от 0 до 15°C, предпочтительно от 0 до 10°C; молярное отношение соединения формулы VI к галогенангидриду
10 составляет 1:1,1-1,3; указанный галогенангидрид представляет собой хлорангидрид, предпочтительно оксалилхлорид.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, что растворитель для реакции между соединением формулы VI и ацилирующим агентом на стадии А выбран из тетрагидрофурана, дихлорметана или их смеси; температура реакции между
15 соединением формулы VI и ацилирующим агентом составляет -20~0°C, предпочтительно -10~0°C; молярное отношение соединения формулы VI к ацилирующему агенту составляет 1:1,1-1,3; ацилирующий агент предпочтительно представляет собой хлорформиат, более предпочтительно метилхлорформиат, этилхлорформиат, пропилхлорформиат или
20 изобутилхлорформиат.

18. Способ по любому из пп. 15-17, отличающийся тем, что растворитель для реакции восстановления на стадии В выбран из толуола, дихлорметана или их смеси; температура реакции восстановления составляет от -60 до -15°C, предпочтительно от -50 до -40°C; восстановитель для реакции восстановления
25 представляет собой боргидрид натрия или боргидрид калия, предпочтительно боргидрид натрия; молярное отношение восстановителя в реакции восстановления к соединению формулы VI на стадии А составляет 1,2-1,3:1; для активации восстановителя в реакции восстановления применяют метанол или этанол, при этом объемно-массовое отношение метанола или этанола к
30 соединению формулы VI на стадии А составляет 1,0-1,2:1, где единица измерения л/кг.

19. Способ по любому из пп. 15-18, отличающийся тем, что основание в реакции гидролиза на стадии С представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия, предпочтительно гидроксид натрия.