

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**013968**

(13)

**B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации  
и выдачи патента: **2010.08.30**

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)

(21) Номер заявки: **200701500**

(22) Дата подачи: **2006.01.12**

### (54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИНОВЫХ ЭФИРОВ

(31) **60/643,712**

(32) **2005.01.13**

(33) **US**

(43) **2007.12.28**

(86) **PCT/US2006/001020**

(87) **WO 2006/076455 2006.07.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Гхарбауи Тавфик, Сенгупта Дипанджан,  
Лалли Эдвард А. (US), Като Наоми С. (NA),  
Карлос Марлон, Родригес Натали (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A-03093269**

CHENG AND ROBINS: "Potential Purine Antagonists. XII. Synthesis of 1-Alkyl(aryl)-4,6-disubstituted Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines". J. ORG. CHEM., vol. 23, 1958, pages 852-861, XP002385022, the whole document

MITSUNOBU O.: "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products". SYNTHESIS, GEORG THIEME

VERLAG, STUTTGART, DE, 1981, pages 1-28, XP002123593, ISSN: 0039-7881, the whole document

US-B1-6660744

WO-A-2004009602

ANDREW J. PEAT ET AL.: "Novel pyrazolopyrimidine derivatives as GSK-3 inhibitors". BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 2121-2125, XP002399434, the whole document

CHENG C.C. ET AL.: "POTENTIAL PURINE ANTAGONISTS". JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 21, 1 November, 1956 (1956-11-01), pages 1240-1256, XP000575948, ISSN: 0022-3263, examples; table I

JAY A. MARKWALDER ET AL.: "Synthesis and Biological Evaluation of 1-Aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one Inhibitors of Cyclin-dependent Kinases". J. MED. CHEM., vol. 47, 2004, pages 5894-5911, XP002399637, examples; table I

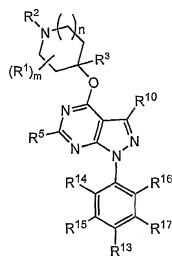
EP-A-0053678

EP-A-0772087

WO-A-2005007658

WO-A-2006050946

(57) Настоящее изобретение относится к способам получения пиразоло[3,4-d]пиримидиновых эфиров формулы I



I

которые являются модуляторами метаболизма глюкозы и поэтому полезны для лечения метаболических расстройств, таких как диабет и ожирение.

**B1****013968****013968****B1**

### Область изобретения

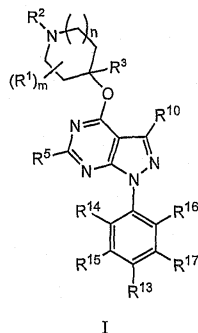
Настоящее изобретение относится к способам получения пиразоло[3,4-d]пиримидиновых эфиров, которые являются модуляторами метаболизма глюкозы и поэтому полезны для лечения метаболических расстройств, таких как диабет и ожирение.

### Предпосылки изобретения

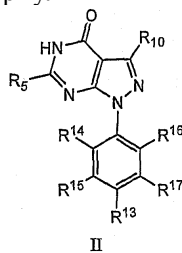
Для контроля различных метаболических расстройств была тщательно изучена модуляция связанных с G-белком рецепторов. Было показано, что малые молекулы-модуляторы рецептора RUP3, связанного с G-белком рецептора, описанного, например, в GenBank (см., например, номера доступа XM066873 и AY288416), являются полезными для лечения или профилактики некоторых метаболических расстройств. В частности, было показано, что пиразоло[3,4-d]пиримидиновые эфиры и подобные соединения, которые описаны в патенте США № 10/890549, являются эффективными модуляторами RUP3 рецептора и являются полезными для лечения различных расстройств, относящихся к таким метаболическим расстройствам, как диабет типа I и типа II, недостаточная толерантность к глюкозе, резистентность к инсулину, гипергликемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, дислипидемия или синдром X. Ароматические эфиры также являются полезными для регулирования прибавки веса, регулирования потребления пищи и индукции чувства насыщения у млекопитающих. Многообещающая природа таких модуляторов RUP3 в лечении или профилактике различных широко распространенных заболеваний свидетельствует о необходимости более эффективных способов получения таких соединений. Способы, описанные в настоящем изобретении, направлены на эти и другие текущие потребности.

### Краткое описание изобретения

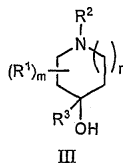
Настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, способы получения соединений формулы I



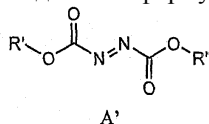
где составляющие переменные представлены в настоящем описании; включающие взаимодействие соединения формулы II



с соединением формулы III

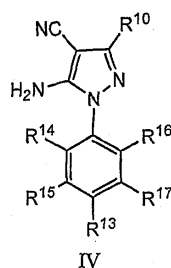


в присутствии тризамещенного фосфина и соединения формулы A'



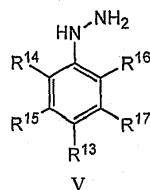
где R' и R'', каждый независимо, представляют собой, C<sub>1-10</sub>алкил или C<sub>3-7</sub>циклоалкил; с получением соединения формулы I.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способы получения соединений формулы II взаимодействием соединения формулы IV

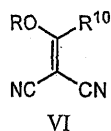


с  $R^5CO_2H$  с получением соединения формулы II.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ получения соединения формулы IV взаимодействием соединения формулы V

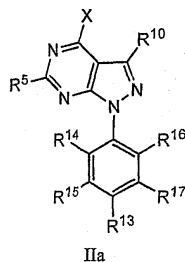


с соединением формулы VI



с получением, таким образом, соединения формулы IV.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способы получения соединений формулы I взаимодействием соединения формулы IIa



где составляющие переменные представлены в настоящем описании, с соединением формулы III в присутствии основания с получением соединения формулы I.

Также настоящее изобретение обеспечивает способы получения соединений формулы IIa взаимодействием соединения формулы II с агентом галогенирования с получением соединения формулы IIa.

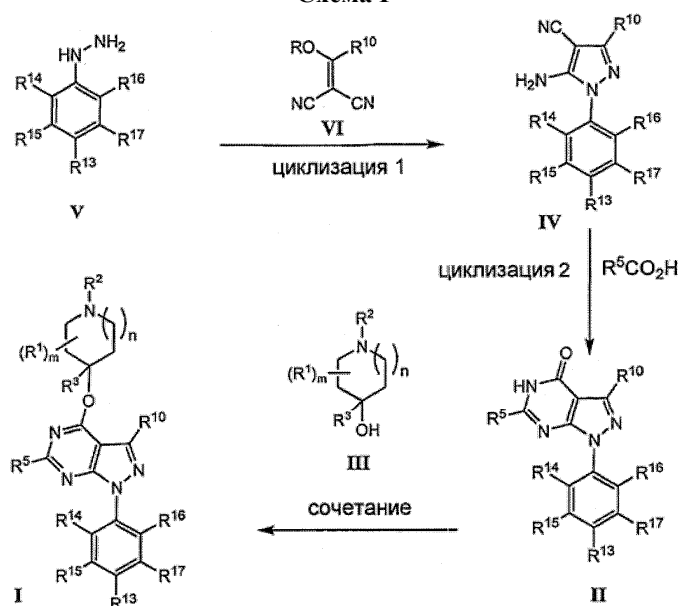
Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает массовые образцы соединений, полученных по способам, описанным в настоящем изобретении.

#### Подробное описание изобретения

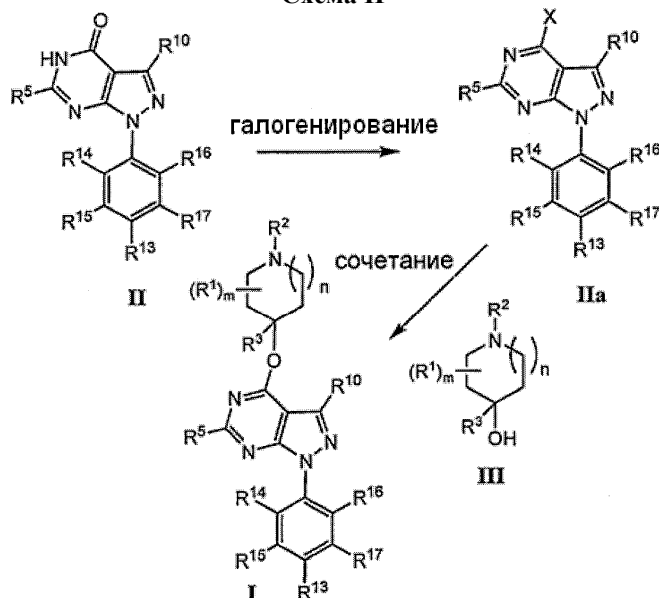
Настоящее изобретение направлено на способы и промежуточные соединения для получения ароматических эфиров, которые являются полезными в качестве модуляторов RUP3 для лечения метаболических расстройств, таких как диабет и ожирение.

Примеры способов и промежуточных соединений по настоящему изобретению представлены на схемах I и II, где составляющие элементы формул, описанных в данном изобретении, определены ниже.

## Схема I



## Схема II



Настоящее изобретение обеспечивает способы, например, представленные на схемах I и II, включающие соединения формул I, II, IIa, III-VI или их солевые формы, где

X представляет собой галоген;

R представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси, карбокси, циано,  $C_{1-3}$ галогеналкил или галоген;

$R^2$  представляет собой  $-R^{24}$ ,  $-CR^{25}R^{26}C(O)-R^{24}$ ,  $-C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$ ,  $-C(O)-R^{24}$ ,  $-CR^{25}R^{26}C(O)NR^{27}-R^{24}$ ,  $-NR^{27}C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$ ,  $-C(O)NR^{25}-R^{24}$ ,  $-NR^{25}C(O)-R^{24}$ ,  $-C(O)O-R^{24}$ ,  $-OC(O)-R^{24}$ ,  $-C(S)-R^{24}$ ,  $-C(S)NR^{25}-R^{24}$ ,  $-NR^{25}C(S)-R^{24}$ ,  $-C(S)O-R^{24}$ ,  $-OC(S)-R^{24}$ ,  $-CR^{25}R^{26}-R^{24}$  или  $-S(O)_2-R^{24}$ ;

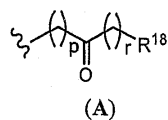
$R^3$  представляет собой H,  $C_{1-8}$ алкил или  $C_{3-7}$ циклоалкил, где указанный  $C_{1-8}$ алкил необязательно замещен  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкилом или гетероариллом;

$R^5$  и  $R^{10}$ , каждый независимо, представляют собой H,  $C_{1-5}$ ацилокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкилкарбоксамид,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамид,  $C_{1-4}$ алкилсульфинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонил,  $C_{1-4}$ алкилтио,  $C_{1-4}$ алкилурил, amino,  $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{2-8}$ диалкиламино, карбоксамид, циано,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-6}$ диалкилкарбоксамид,  $C_{2-6}$ диалкилсульфонамид, галоген,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ галогеналкилсульфинил,  $C_{1-4}$ галогеналкилсульфонил,  $C_{1-4}$ галогеналкилтио, гидроксил, гидроксиламино или нитро; где указанный  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкинил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из  $C_{1-5}$ ацила,  $C_{1-5}$ ацилокси,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-4}$ алкилкарбоксамида,  $C_{1-4}$ алкилтиокарбоксамида,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамида,  $C_{1-4}$ алкилсульфинила,  $C_{1-4}$ алкилсульфонила,  $C_{1-4}$ алкилтио,  $C_{1-4}$ алкилтиоуреила,

С<sub>1-4</sub>алкилуреила, amino, карбоС<sub>1-6</sub>алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, С<sub>2-8</sub>диалкиламино, С<sub>2-6</sub>диалкилкарбоксамида, С<sub>1-4</sub>диалкилтиокарбоксамида, С<sub>2-6</sub>диалкилсульфонамида, С<sub>1-4</sub>алкилтиоуреила, С<sub>1-4</sub>галогеналкокси, С<sub>1-4</sub>галогеналкила, С<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфинила, С<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфонила, С<sub>1-4</sub>галогеналкила, С<sub>1-4</sub>галогеналкилтио, галогена, гидроксила, гидроксиламино и нитро;

R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub>ацил, C<sub>1-6</sub>ацилсульфонамид, C<sub>1-5</sub>ацилокси, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкокси, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-6</sub>алкилкарбоксамида, C<sub>1-4</sub>алкилтиокарбоксамида, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонамид, C<sub>1-4</sub>алкилсульфинил, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, C<sub>1-4</sub>алкилтио, C<sub>1-4</sub>алкилтиоуреил, C<sub>1-4</sub>алкилуреил, амина, арилсульфонил, карбамимидаил, карбоC<sub>1-6</sub>алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкилокси, C<sub>2-6</sub>диалкиламино, C<sub>2-6</sub>диалкилкарбоксамида, C<sub>2-6</sub>диалкилтиокарбоксамида, гуанидинил, галоген, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфинил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфонил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилтио, гетероцикл, гетероциклокси, гетероцикл, гетероциклкарбонил, гетероарил, гетероарилкарбонил, гидроксил, нитро, C<sub>4-7</sub>оксоциклоалкил, фенокси, фенил, сульфонамид, сульфоновую кислоту или тиол; где указанный C<sub>1-5</sub>ацил, C<sub>1-6</sub>ацилсульфонамид, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-6</sub>алкилсульфонамид, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, C<sub>1-4</sub>алкилтио, арилсульфонил, карбамимидаил, C<sub>2-6</sub>диалкиламино, гетероцикл, гетероциклкарбонил, гетероарил, фенокси и фенил необязательно замещены 1-5 заместителями, выбранными из C<sub>1-5</sub>ацила, C<sub>1-5</sub>ацилокси, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-7</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкилкарбоксамида, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонамида, C<sub>1-4</sub>алкилсульфинила, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонила, C<sub>1-4</sub>алкилтио, C<sub>1-4</sub>алкилуреила, карбоC<sub>1-6</sub>алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>3-7</sub>циклоалкилокси, C<sub>2-6</sub>диалкиламино, C<sub>2-6</sub>диалкилкарбоксамида, галогена, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфинила, C<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфонила, C<sub>1-4</sub>галогеналкилтио, гетероарила, гетероцикла, гидроксила, нитро, фенила и фосфонокси и где указанные C<sub>1-7</sub>алкил и C<sub>1-4</sub>алкилкарбоксамида, каждый, необязательно замещены 1-5 заместителями, выбранными из C<sub>1-4</sub>алкокси и гидрокси; или

$R^{13}$  представляет собой группу формулы (А)



$R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , и  $R^{17}$ , каждый независимо, представляют собой, Н,  $C_{1-5}$ ацил,  $C_{1-5}$ ацилокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкилкарбоксамид,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамид,  $C_{1-4}$ алкилсульфинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонил,  $C_{1-4}$ алкилтио,  $C_{1-4}$ алкилуреил, карбо $C_{1-6}$ алкокси, карбоксамид, карбокси, циано,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{2-6}$ диалкилкарбоксамид, галоген,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ галогеналкилсульфинил,  $C_{1-4}$ галогеналкилсульфонил,  $C_{1-4}$ галогеналкилтио, гидроксил или нитро или

два смежных  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$  вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-, 6- или 7-членную конденсированную циклоалкильную, циклоалкенильную или гетероциклическую группу, где указанная 5-, 6- или 7-членная конденсированная группа необязательно замещена галогеном;

R<sup>18</sup> представляет собой H, C<sub>1-5</sub>ацил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкилкарбоксамид, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонамид, карбоC<sub>1-6</sub>алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>2-6</sub>диалкилкарбоксамид, галоген, гетероарил или фенил, где указанный гетероарил или фенил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub>алкокси, амина, C<sub>1-4</sub>алкиламина, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>2-8</sub>диалкиламина, галогена, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и гидроксила;

R<sup>24</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, фенил, гетероарил или гетероциклил, каждый, необязательно замещенные 1-5 заместителями, выбранными из группы, включающей C<sub>1-5</sub>ацил, C<sub>1-5</sub>ацилокси, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-7</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкилкарбоксамида, C<sub>1-4</sub>алкилтиокарбоксамида, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонамида, C<sub>1-4</sub>алкилсульфинил, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, C<sub>1-4</sub>алкилтио, C<sub>1-4</sub>алкилтиоуреил, C<sub>1-4</sub>алкилуреил, amino, карбоC<sub>1-6</sub>алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>2-8</sub>диалкиламино, C<sub>2-6</sub>диалкилкарбоксамида, C<sub>2-6</sub>диалкилтиокарбоксамида, C<sub>2-6</sub>диалкилсульфонамида, C<sub>1-4</sub>алкилтиоуреил, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфинил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфонил, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилтио, галоген, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, гидроксиламино, нитро, фенил, фенокси и сульфоновую кислоту, где указанные C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-7</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкиламино, гетероарил, фенил и фенокси, каждый, необязательно замещены 1-5 заместителями, выбранными из группы, включающей C<sub>1-5</sub>ацил, C<sub>1-5</sub>ацилокси, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкилкарбоксамида, C<sub>1-4</sub>алкилтиокарбоксамида, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонамида, C<sub>1-4</sub>алкилсульфинил, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, C<sub>1-4</sub>алкилтио, C<sub>1-4</sub>алкилтиоуреил, C<sub>1-4</sub>алкилуреил, amino, карбоC<sub>1-8</sub>алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>2-8</sub>диалкиламино, C<sub>2-6</sub>диалкилкарбоксамида, C<sub>2-6</sub>диалкилтиокарбоксамида, C<sub>2-6</sub>диалкилсульфонамида, C<sub>1-4</sub>алкилтиоуреил, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфинил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилсульфонил, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкилтио, галоген, гетероциклил, гидроксил, гидроксиламино, нитро и фенил;

$R^{25}$ ,  $R^{26}$  и  $R^{27}$ , каждый независимо, представляют собой H или  $C_{1-8}$ алкил;

$m$  имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4:

$n$  имеет значение 0 или 1 и

$r$  и  $g$ , каждый независимо, имеют значение 0, 1, 2 или 3.

Должно быть понятно, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть представлены в сочетании в одном варианте осуществления изобретения. И, наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть представлены отдельно или в любом подходящем подсочетании. Все сочетания вариантов воплощения, относящихся к химическим группам, представленным переменными (например,  $n$ ,  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$  и т.д.), которые содержатся в родовых химических формулах, описанных в настоящем изобретении [например I, (A), A', II, III, IV, V и т.д.], и стадий способов, раскрываемых в настоящем изобретении, специально охватываются настоящим изобретением, как если бы они были подробно раскрыты в той степени, в которой такие сочетания охватывают соединения, приводящие к стабильным соединениям (т.е. соединения, которые могут быть выделены, идентифицированы и испытаны на биологическую активность). Кроме того, все подсочетания химических групп, перечисленных в вариантах воплощения изобретения, описывающих такие переменные, а также подсочетания стадий способов, также специально охватываются настоящим изобретением, как если бы каждое из таких подсочетаний химических групп и стадий способов были подробно раскрыты в настоящем описании.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $n$  имеет значение 1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $m$  имеет значение 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$  и  $R^{24}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил или  $C_{3-7}$ циклоалкил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$  и  $R^{24}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$  и  $R^{24}$  представляет собой метил, этил или проп-1-ил, проп-2-ил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$  и  $R^{24}$  представляет собой проп-2-ил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^3$  представляет собой H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^5$  представляет собой H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{10}$  представляет собой H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-5}$ ацил,  $C_{1-6}$ ацилсульфонамид,  $C_{1-5}$ ацилокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-6}$ алкилкарбоксамида,  $C_{1-4}$ алкилтиокарбоксамида,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамид,  $C_{1-4}$ алкилсульфинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонил,  $C_{1-4}$ алкилтио,  $C_{1-4}$ алкилтиоуреил,  $C_{1-4}$ алкилууреил, amino, арилсульфонил, карбамимидоил, карбо $C_{1-6}$ алкокси, карбоксамида, карбокси, циано,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{3-7}$ циклоалкилокси,  $C_{2-6}$ диалкиламино,  $C_{2-6}$ диалкилкарбоксамида,  $C_{2-6}$ диалкилтиокарбоксамида, гуанидинил, галоген,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ галогеналкилсульфинил,  $C_{1-4}$ галогеналкилсульфонил,  $C_{1-4}$ галогеналкилтио, гетероцикл, гетероциклокси, гетероциклсульфонил, гетероциклкарбонил, гетероарил, гетероарилкарбонил, гидроксил, нитро,  $C_{4-7}$ оксоциклоалкил, фенокси, фенил, сульфонамид, сульфоновую кислоту или тиол.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-5}$ ацил,  $C_{1-6}$ ацилсульфонамид,  $C_{1-5}$ ацилокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-6}$ алкилкарбоксамида,  $C_{1-4}$ алкилтиокарбоксамида,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамид,  $C_{1-4}$ алкилсульфинил или  $C_{1-4}$ алкилсульфонил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилсульфинил или  $C_{1-4}$ алкилсульфонил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилсульфонил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{13}$  представляет собой метилсульфонил или этилсульфонил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{13}$  представляет собой метилсульфонил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый независимо, представляют собой H,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкинил, циано, галоген,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил, гидроксил или нитро.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , и  $R^{17}$ , каждый независимо, представляют собой H,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-8}$ алкил, циано, галоген, гидроксил или нитро.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , и  $R^{17}$ , каждый независимо, представляют собой, H или галоген.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{14}$  является отличным от H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{14}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{14}$  представляет собой F.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый, представляют собой H и

$R^{14}$  является отличным от H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения

$R^{13}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилсульфонил;

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый, представляют собой H и

$R^{14}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R представляет собой этил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения X представляет собой Cl.

В некоторых вариантах воплощения изобретения

$R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

$R^{10}$  представляет собой H;

$R^{13}$  представляет собой  $C_{1-5}$ ацил,  $C_{1-6}$ ацилсульфонамид,  $C_{1-5}$ ацилокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-6}$ алкилкарбоксамида,  $C_{1-4}$ алкилтиокарбоксамида,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамид,  $C_{1-4}$ алкилсульфинил,  $C_{3-4}$ алкилсульфонил,  $C_{1-4}$ алкилтио,  $C_{1-4}$ алкилтиоуреил,  $C_{1-4}$ алкилуреил, амино, арилсульфонил, карбамимидоил, карбо $C_{1-6}$ алкокси, карбоксамида, карбокси, циано,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{3-7}$ циклоалкилокси,  $C_{2-6}$ диалкиламино,  $C_{2-6}$ диалкилкарбоксамида,  $C_{2-6}$ диалкилтиокарбоксамида, гуанидинил, галоген,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ галогеналкилсульфинил,  $C_{1-4}$ галогеналкилсульфонил,  $C_{1-4}$ галогеналкилтио, гетероцикл, гетероциклокси, гетероциклсульфонил, гетероциклкарбонил, гетероарил, гетероарилкарбонил, гидроксил, нитро,  $C_{4-7}$ оксоциклоалкил, феноксид, фенил, сульфонамид, сульфоновую кислоту или тиол;

$R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый независимо, представляют собой H,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкинил, циано, галоген,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил, гидроксил или нитро;

n имеет значение 1 и

m имеет значение 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения

$R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

$R^{10}$  представляет собой H;

$R^{13}$  представляет собой  $C_{1-5}$ ацил,  $C_{1-6}$ ацилсульфонамид,  $C_{1-5}$ ацилокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-6}$ алкилкарбоксамида,  $C_{1-4}$ алкилтиокарбоксамида,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамид,  $C_{1-4}$ алкилсульфинил или  $C_{1-4}$ алкилсульфонил;

$R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый независимо, представляют собой H,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-8}$ алкил, циано, галоген, гидроксил или нитро;

n имеет значение 1 и

m имеет значение 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения

$R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

$R^{10}$  представляет собой H;

$R^{13}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилсульфинил или  $C_{1-4}$ алкилсульфонил;

$R^{14}$  представляет собой галоген;

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый, представляют собой H;

$R^{24}$  представляет собой метил, этил или проп-1-ил, проп-2-ил;

n имеет значение 1 и

m имеет значение 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения

$R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

$R^{10}$  представляет собой H;

$R^{13}$  представляет собой метилсульфонил;

$R^{14}$  представляет собой F;

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый, представляют собой H;

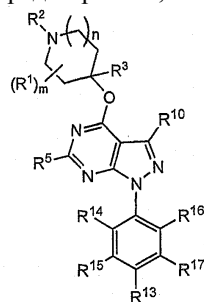
$R^{24}$  представляет собой проп-2-ил;

n имеет значение 1 и

m имеет значение 0.

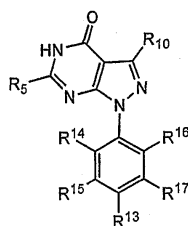
## Варианты воплощения схемы I

Настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, способы получения соединений формулы I



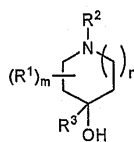
I

взаимодействием соединения формулы II



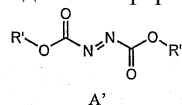
II

с соединением формулы III



III

в присутствии тризамещенного фосфина и соединения формулы A'



A'

где R' и R'', каждый независимо, представляют собой C<sub>1-10</sub>алкил или C<sub>3-7</sub>циклоалкил, с получением соединения формулы I.

Тризамещенный фосфин может представлять собой любой подходящий третичный фосфин, такой как фосфин формулы P(R)<sub>3</sub>, где каждый R независимо представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероцикл, арилалкил, циклоалкилалкил, гетероарилалкил или гетероциклилалкил, каждый из которых может быть замещен одним или несколькими галогеном, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>алкокси или C<sub>1-4</sub>галогеналкокси. В некоторых вариантах воплощения изобретения тризамещенный фосфин представляет собой триарилфосфин. В некоторых вариантах воплощения изобретения тризамещенный фосфин представляет собой трифенилфосфин.

Подходящее соединение формулы A' может легко выбрать специалист в данной области. В некоторых вариантах воплощения изобретения R' и R'', каждый независимо, представляют собой C<sub>1-10</sub>алкил. В других вариантах осуществления изобретения R' и R'', каждый независимо, представляют собой C<sub>1-4</sub>алкил. В следующих вариантах воплощения изобретения R' и R'', оба, представляют собой проп-2-ил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение формулы III добавляют к смеси, содержащей соединение формулы II, соединение формулы A' и тризамещенный фосфин.

Дополнительные порции фосфина и/или дополнительные порции соединения формулы A' можно добавить после начала взаимодействия. В некоторых вариантах воплощения изобретения общее количество фосфина добавляют в две или более порций. В некоторых вариантах воплощения изобретения общее количество соединения формулы A' добавляют в две или более порций.

Взаимодействие соединения II и соединения III можно осуществлять при любой подходящей температуре. В некоторых вариантах воплощения изобретения взаимодействие осуществляют при температуре от около 35 до около 65°C, от около 40 до около 60°C или от около 45 до около 55°C.

Взаимодействие соединения II и соединения III также, необязательно, можно осуществить в растворителе. Подходящие растворители может легко выбрать специалист в данной области. Примеры растворителей включают от полярных до умеренно полярных растворителей или такие высококипящие растворители, как диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид (DMA), толуол, ацетонитрил, пропионитрил, тетрагидрофуран (ТГФ), N-метилпирролидин (NMP) или третичные амины, включая циклические ами-

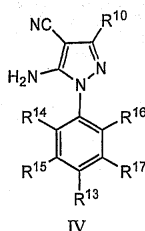


ны. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель включает циклический амин. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклический амин представляет собой N-алкилированный морфолин, такой как 4-метилморфолин.

Взаимодействие соединения II и соединения III можно осуществлять при молярном отношении соединения формулы A' к соединению формулы II, составляющем от около 2:1 до около 1:1, от около 1,8:1 до около 1,2:1 или от около 1,8:1 до около 1,5:1. В некоторых вариантах воплощения изобретения молярное отношение тризамещенного фосфина к соединению формулы II составляет от около 2:1 до около 1:1, от около 1,8:1 до около 1,2:1 или от около 1,8:1 до около 1,5:1. В других вариантах осуществления изобретения молярное отношение соединения формулы A' к тризамещенному фосфину составляет около 1:1. В следующих вариантах воплощения изобретения молярное отношение соединения формулы II к соединению формулы III составляет около 1:1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения взаимодействие соединения II с соединением III может привести к образованию побочного продукта, который представляет собой структурный изомер (например, имеет такую же молекулярную массу) соединения формулы I. Соответственно массовые образцы соединений формулы I, полученными способами, описанными в настоящем изобретении, могут содержать соединение, которое является структурным изомером соединения формулы I. Количество побочного продукта, являющегося структурным изомером, при получении соединений формулы I может составлять, например, менее чем около 5%, менее чем около 3%, менее чем около 2%, менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,05%, менее чем около 0,02% или менее чем около 0,01% в расчете на массу в массовом образце.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способы получения соединения формулы II взаимодействием соединения формулы IV



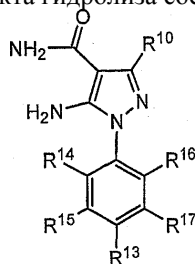
с  $R^5CO_2H$  с получением соединения формулы II.

Взаимодействие соединения IV с кислотой  $R^5CO_2H$ , необязательно, можно осуществлять в присутствии любого подходящего растворителя, который может легко выбрать специалист в данной области. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель представляет собой полярный растворитель и/или высококипящий растворитель (например, кипит при температуре выше  $100^\circ C$ ). Примеры подходящих растворителей включают водный растворитель (вода или водная смесь, содержащая более чем около 5 мас.% воды), диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид (DMA), N-метилпирролидин (NMP), пропионитрил и т.п. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель представляет собой водный растворитель, такой как вода.

Взаимодействие соединения IV с кислотой  $R^5CO_2H$ , необязательно, можно осуществлять в присутствии сильной кислоты, например серной кислоты. В некоторых вариантах воплощения изобретения сильная кислота присутствует в количестве от около 0,5 до около 3 экв. относительно соединения формулы IV. В других вариантах осуществления изобретения сильная кислота присутствует в количестве от около 1 до около 2,5 экв. относительно соединения формулы IV. В следующих вариантах воплощения изобретения сильная кислота присутствует в количестве около 2 экв. относительно соединения формулы IV. В некоторых вариантах воплощения изобретения присутствие сильной кислоты уменьшает время реакции примерно в 4-7 раз по сравнению с временем реакции в отсутствие сильной кислоты.

Взаимодействие соединения IV с кислотой  $R^5CO_2H$  можно осуществлять при любой подходящей температуре. Например, реакцию можно осуществлять при повышенной температуре в течение по меньшей мере части процесса взаимодействия. В некоторых вариантах воплощения изобретения температура представляет собой температуру кипения с обратным холодильником. В других вариантах осуществления изобретения реакцию осуществляют при температуре от около  $80$  до около  $120^\circ C$ . В следующих вариантах воплощения изобретения реакцию осуществляют при температуре от около  $80$  до около  $120^\circ C$  и затем полученную смесь охлаждают до температуры от около  $-20$  до около  $20^\circ C$ . Процесс охлаждения может быть относительно быстрым с охлаждением смеси в течение менее чем около 2, менее чем около 1 или менее чем около 0,5 ч.

Не желая быть связанным теорией, считается, что относительно быстрое охлаждение, по существу, препятствует или ингибирует гидролиз бициклического продукта II, который представляет собой конкурентную реакцию, которая, по всей видимости, благоприятно протекает при средних температурах (например, 70-80°C). Пример побочного продукта гидролиза соединения II представлен формулой IIb:



IIb.

В некоторых вариантах воплощения изобретения массовые образцы соединения формулы II, полученные способами, описанными в настоящем изобретении, могут содержать определяемое количество соединения формулы IIb. Количество соединения формулы IIb при получении соединения формулы II может составлять, например, менее чем около 5%, менее чем около 3%, менее чем около 2%, менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,05%, менее чем около 0,02% или менее чем около 0,01% в расчете на массу массового образца.

Поскольку побочный продукт формулы IIb может быть перенесен в способ получения соединения формулы I, массовые образцы соединения формулы I, полученные способами, описанными в настоящем изобретении, могут содержать определяемое количество соединения формулы IIb. Количество соединения формулы IIb при получении формулы I может составлять, например, меньше чем около 5%, меньше чем около 3%, меньше чем около 2%, меньше чем около 1%, меньше чем около 0,5%, меньше чем около 0,2%, меньше чем около 0,1%, меньше чем около 0,05%, меньше чем около 0,02% или меньше чем около 0,01% в расчете на массу.

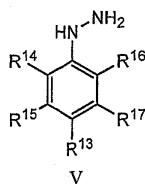
Детекцию и количественное определение соединения формулы IIb и других побочных продуктов можно осуществлять стандартными способами, включая, например, протонный ядерный магнитный резонанс, высокоэффективную жидкостную хроматографию, масс-спектрометрию и т.п. Количество соединения формулы IIb и других побочных продуктов в массовых образцах, полученных в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, можно сократить или, по существу, свести на нет стандартными способами, такими как методы перекристаллизации или хроматографии.

Термин "массовый образец" используется в настоящем изобретении согласно его значению, известному из уровня техники, которое, например, относится к количеству продукта, полученного в соответствии с данным способом или процедурой. Массовые образцы могут быть любого веса, но типично находятся в пределах от около 1 мг и до нескольких сотен килограмм или более.

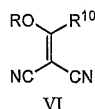
Взаимодействие соединения IV с кислотой  $R^5CO_2H$  также можно осуществить, когда  $R^5CO_2H$  вводят в молярном избытке по отношению к соединению формулы IV. В некоторых вариантах воплощения изобретения молярное отношение кислоты  $R^5CO_2H$  к соединению формулы IV составляет от около 100:1 до около 2:1; от около 70:1 до около 10:1; от около 50:1 до около 30:1, от около 45:1 до около 35:1 или от около 40:1. В некоторых вариантах воплощения изобретения кислоту  $R^5CO_2H$  добавляют в две или более порций. В некоторых случаях, когда, например, реакцию осуществляют при повышенной температуре, летучую кислоту или ее сложный эфир можно удалить отгонкой. Таким образом, периодически можно добавлять дополнительные количества кислоты для поддержания ее молярного избытка по отношению к соединению формулы IV.

При взаимодействии  $R^5CO_2H$  с соединением формулы IV реакцию можно осуществлять в течение времени, пока не обнаружат продукт формулы II. В некоторых вариантах воплощения изобретения реакцию осуществляют до тех пор, пока более чем около 50, более чем около 75, более чем около 80, более чем около 90, более чем около 95, более чем около 97, более чем около 98 или более чем около 99, более чем около 99,5% (например, мол.%) соединения формулы IV не преобразуется в соединение формулы II. Конверсию можно определить количественно и/или отслеживать любыми подходящими стандартными способами, известными из уровня техники, такими как ВЭЖХ.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ получения соединения формулы IV взаимодействием соединения формулы V



с соединением формулы VI



с получением, таким образом, соединения формулы IV.

Взаимодействие соединения формулы V с малонитрилом формулы VI, необязательно, можно осуществлять в растворителе. Любой подходящий растворитель может выбрать специалист в данной области. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель представляет собой спирт, такой как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол и т.п. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель представляет собой метанол.

Взаимодействие соединения формулы V с малонитрилом формулы VI, необязательно, можно осуществлять в отсутствие основания. Примеры оснований, которые могут отсутствовать, включают алкоксиды, такие как метоксид или этоксид (например, представленные в виде их солей со щелочными металлами или других солей).

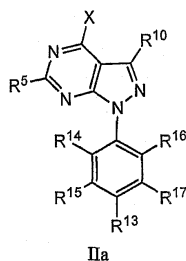
Кроме того, взаимодействие соединения формулы V с малонитрилом формулы VI можно осуществлять, когда молярное отношение соединения формулы V к малонитрилу формулы VI составляет от около 1:2 до около 1:1, от около 1:1,5 до около 1:1, от около 1:1,2 до около 1:1 или от около 1:1,1.

Реакцию между соединением формулы V и малонитрилом формулы VI можно осуществлять при любой подходящей температуре, которую может легко выбрать специалист в данной области. Например, реакцию можно осуществлять при температуре менее чем 0°C, такой как от около -20 до около 10°C или от около -10 до около 0°C.

Соединения формул III-V могут быть получены в соответствии со стандартными способами, известными из уровня техники. Примеры получения таких соединений представлены в патенте США № 10/890549, включенном в настоящее описание посредством ссылки во всей его полноте.

#### Варианты воплощения схемы II

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способы получения соединений формулы I взаимодействием соединения формулы IIa



с соединением формулы III в присутствии основания с получением соединения формулы I.

Основание может быть любым подходящим основанием, которое специалисту в данной области легко выбрать. Например, основание может представлять собой соль алкоксида. Можно использовать любую подходящую соль алкоксида, такую как, например, соли метоксидов, этоксидов, пропоксидов, изопроксидов, н-бутоксидов, изобутоксидов, трет-бутоксидов и т.п. щелочных металлов или другие соли. В некоторых вариантах воплощения изобретения соль алкоксида представляет собой алкоксид щелочного металла. В некоторых вариантах воплощения изобретения соль алкоксида представляет собой соль трет-бутоксид. В некоторых вариантах воплощения изобретения соль алкоксида представляет собой трет-бутоксид натрия. Другие подходящие основания включают, например, гидриды щелочных металлов (например, NaH), амиды щелочных металлов (например, амид натрия), карбонаты щелочных металлов (например, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.д.) и т.п.

Взаимодействие соединения формулы IIa с соединением формулы III, необязательно, можно осуществлять в растворителе. Подходящий растворитель может легко выбрать специалист в данной области. Например, растворитель может быть ароматическим растворителем, таким как бензол, толуол, нитробензол, хлорбензол и т.п. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель включает толуол. Другие подходящие растворители включают растворители от полярных до умеренно полярных или высококипящие растворители, такие как диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид (DMA), толуол, ацетонитрил, пропионитрил, тетрагидрофуран (ТГФ), N-метилпирролидин (NMP) или третичные амины,

включая циклические амины, такие как N-алкилированный морфолин (например, 4-метилморфолин).

Кроме того, взаимодействие соединения формулы IIa с соединением формулы III, необязательно, можно осуществлять в течение по меньшей мере части времени при температуре ниже чем около 40, ниже чем около 30, ниже чем около 20 или ниже чем около 15°C.

В некоторых вариантах воплощения изобретения молярное отношение соединения формулы III к соединению формулы II составляет от около 2:1 до около 1:1, от около 1,5:1 до около 1:1 или от около 1,2:1. В других вариантах осуществления изобретения молярное отношение соли алкоксида к соединению формулы II составляет от около 2:1 до около 1:1, от около 1,5:1 до около 1:1, от около 1,3:1 до около 1:1 или около 1,3:1.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способы получения соединений формулы IIa взаимодействием соединения формулы II с агентом галогенирования с получением соединения формулы IIa.

Агент галогенирования может быть любым реагентом, способным к галогенированию соединения формулы IIa. Любые из многочисленных агентов галогенирования известны из уровня техники. В некоторых вариантах воплощения изобретения агент галогенирования представляет собой агент бромирования или хлорирования. Некоторые примеры агентов бромирования включают, например, Br<sub>2</sub>, N-бромсукцинимид (NBS), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, трибромид пиридиния (pyrHBr<sub>3</sub>), POBr<sub>3</sub> и т.п. В примере хлорирования реагенты включают N-хлорсукцинимид, POCl<sub>3</sub> и т.п. В некоторых вариантах воплощения изобретения агент галогенирования представляет собой POX<sub>3</sub>, где X представляет собой галоген, такой как Cl или Br. В некоторых вариантах воплощения изобретения агент галогенирования представляет собой POCl<sub>3</sub>.

Взаимодействие соединения формулы II с агентом галогенирования, необязательно, можно осуществлять в присутствии катализатора. В некоторых вариантах воплощения изобретения катализатор включает дизамещенный амид, такой как соединение формулы R<sup>cat</sup>C(O)N(R')(R''), где R<sup>cat</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, арил, гетероарил и т.п.; и каждый R' и R'' независимо представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил. В других вариантах осуществления изобретения дизамещенный амид представляет собой диметилформамид (ДМФА) или диметилацетамид (DMA). В некоторых вариантах воплощения изобретения дизамещенный амид представляет собой ДМФА.

Взаимодействие соединения формулы II с агентом галогенирования, необязательно, можно осуществлять при повышенной температуре. Например, реакцию смесь можно нагревать до температуры кипения с обратным холодильником. В некоторых вариантах воплощения изобретения температура в течение по меньшей мере части времени реакции может быть от около 80 до около 140°C.

В некоторых вариантах воплощения изобретения агент галогенирования можно вводить в молярном избытке по отношению к количеству соединения формулы II. Например, молярное отношение агента галогенирования к количеству соединения формулы II может составлять от около 50:1 до около 2:1, от около 25:1 до около 2:1 или от около 15:1 до около 7:1. В некоторых вариантах воплощения изобретения молярное отношение соединения формулы II к количеству катализатора составляет от около 2:1 до около 1:1, от около 1,5:1 до около 1:1 или от около 1,3:1 до около 1,2:1. В некоторых вариантах воплощения изобретения катализатор добавляют к реакционной смеси в две или более порций. В других вариантах осуществления изобретения порции катализатора являются, по существу, количественно равными.

#### Определения

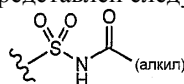
Должно быть понятно, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть представлены в сочетании в одном варианте осуществления изобретения. И, наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть представлены отдельно или в любом подходящем подсочетании.

Термин "C<sub>i-j</sub>" означает количество атомов углерода в группе, к которой относится этот термин. Например, C<sub>1-8</sub>алкил (где i имеет значение 1 и j имеет значение 8) относится к алкильной группе, содержащей 1 (C<sub>1</sub>), 2 (C<sub>2</sub>), 3 (C<sub>3</sub>), 4 (C<sub>4</sub>), 5 (C<sub>5</sub>), 6 (C<sub>6</sub>), 7 (C<sub>7</sub>) или 8 (C<sub>8</sub>) атомов углерода.

Термин "ацил" означает карбонил (C=O), замещенный алкильным радикалом, где определение алкила такое, как описано в настоящем изобретении. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются этим, ацетил, пропионил, н-бутаноил, изобутаноил, втор-бутаноил, трет-бутаноил (т.е. пивалоил), пентаноил и т.п.

Термин "ацилокси" означает -O-, замещенный ацильным радикалом, где ацил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются этим, ацетилокси, пропионилокси, бутаноилокси, изобутаноилокси, втор-бутаноилокси, трет-бутаноилокси и т.п.

Термин "ацилсульфонамид" относится к сульфонамиду, замещенному ацилом по N-атому сульфонамида, где определения ацила и сульфонамида имеют такое же значение, как описано в настоящем изобретении, и ацилсульфонамид может быть представлен следующей формулой:



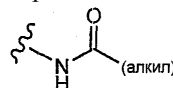
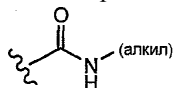
Некоторые варианты воплощения изобретения включают C<sub>1-5</sub>ацилсульфонамид, C<sub>1-4</sub>ацилсульфонамид, C<sub>1-3</sub>ацилсульфонамид или C<sub>1-2</sub>ацилсульфонамид. Примеры ацилсульфонамидов включают, но не ограничиваются этим, ацетилсульфамоил [-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)Me], пропионилсульфамоил [-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)Et], изобутирилсульфамоил, бутирилсульфамоил, 2-метилбутирилсульфамоил, 3-метилбутирилсульфамоил, 2,2-диметилпропионилсульфамоил, пентаноилсульфамоил, 2-метилпентаноилсульфамоил, 3-метилпентаноилсульфамоил, 4-метилпентаноилсульфамоил и т.п.

Термин "алкенил" означает алкильный радикал, содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкенильная группа представляет собой C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-5</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-3</sub>алкенил или C<sub>2</sub>алкенил. Как E-, так и Z-изомеры охвачены термином "алкенил". Более того, термин "алкенил" включает группы с 1, 2, 3, 4 или более двойными связями. Соответственно, когда присутствует более чем одна двойная связь, тогда эти связи, все, могут представлять собой E- или Z или смеси E- и Z-изомеров. Примеры алкенила включают винил, аллил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2,4-гексадиенил и т.п.

Термин "алкокси", как он используется в настоящем изобретении, означает радикал алкил, определенный в настоящем изобретении, присоединенный непосредственно к атому кислорода. Примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и т.п.

Термин "алкил" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода, 1 или 2 атома углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, 1-метилбутил [т.е. -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 2-метилбутил [т.е. -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], н-гексил и т.п.

Термин "алкилкарбоксамидо" или "алкилкарбоксамида" означает единственную алкильную группу, присоединенную к азоту или углероду амидной группы, где алкил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Алкилкарбоксамида может быть представлен следующими формулами:

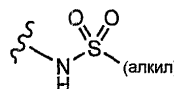
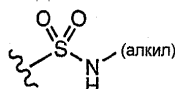


Примеры включают, но не ограничиваются этим, N-метилкарбоксамида, N-этилкарбоксамида, N-н-пропилкарбоксамида, N-изопропилкарбоксамида, N-н-бутилкарбоксамида, N-втор-бутилкарбоксамида, N-изобутилкарбоксамида, N-трет-бутилкарбоксамида и т.п.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкилен относится, например, к -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и т.п. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкилен относится к -CH-, -CHCH<sub>2</sub>-, -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и т.п., где эти примеры относятся в основном к "А".

Термин "алкилсульфинил" означает -S(O)-, замещенный алкилом, где алкильный радикал имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примеры включают, но не ограничиваются этим, метилсульфинил, этилсульфинил, н-пропилсульфинил, изопропилсульфинил, н-бутилсульфинил, втор-бутилсульфинил, изобутилсульфинил, трет-бутил и т.п.

Термин "алкилсульфонамид" относится к группам



где алкил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении.

Термин "алкилсульфонил" означает -S(O)<sub>2</sub>-, замещенный алкилом, где алкильный радикал имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примеры включают, но не ограничиваются этим, метилсульфонил, этилсульфонил, н-пропилсульфонил, изопропилсульфонил, н-бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил, изобутилсульфонил, трет-бутил и т.п.

Термин "алкилтио" означает -S-, замещенный алкилом, где алкильный радикал имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примеры включают, но не ограничиваются этим, метилсульфанил (т.е. CH<sub>3</sub>S-), этилсульфанил, н-пропилсульфанил, изопропилсульфанил, н-бутилсульфанил, втор-бутилсульфанил, изобутилсульфанил, трет-бутил и т.п.

Термин "алкилтиокарбоксамид" означает тиоамид, представленный следующими формулами:



где алкил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении.

Термин "алкилтиоуреил" означает группу формулы:  $-\text{NC}(\text{S})\text{N}-$ , где один или оба атома азота замещены одинаковыми или разными алкильными группами и алкил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примеры алкилтиоуреила включают, но не ограничиваются этим,  $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ ,  $\text{NH}_2\text{C}(\text{S})\text{NCH}_3-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NH}-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NH}-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NCH}_3-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NCH}_3-$  и т.п.

Термин "алкилурил" означает группу формулы  $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ , где один или оба атома азота замещены одинаковыми или разными алкильными группами и алкил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примеры алкилурила включают, но не ограничиваются этим,  $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NCH}_3-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NCH}_3-$  и т.п.

Термин "алкинил" означает алкильную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкинильная группа содержит от 2 до 8 атомов углерода, от 2 до 7 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода, от 2 до 5 атомов углерода, от 2 до 4 атомов углерода, от 2 до 3 атомов углерода или 2 атома углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются этим, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и т.п. Кроме того, алкинильная группа может содержать 1, 2, 3, 4 или более тройных связей, образуя, например, ди- и триины.

Термин "амино" означает группу  $-\text{NH}_2$ .

Термин "алкиламино" означает амино, замещенный алкилом, где алкильный радикал имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются этим, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, втор-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино и т.п.

Термин "арил" означает моноциклические или полициклические ароматические углеводороды, такие как, например, фенил, нафтил, антраценил, фенентренил, инданил, инденил и т.п. В некоторых вариантах воплощения изобретения арильные группы содержат от 6 до около 20 атомов углерода.

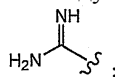
Термин "арилалкил" означает алкил, замещенный арильной группой. Примеры "арилалкила" включают бензил, фенетилен и т.п.

Термин "арилкарбоксамидо" означает амидную группу, замещенную арильной группой по N-атому, где арил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примером является N-фенилкарбоксамид.

Термин "арилуреил" означает группу  $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ , где один из атомов азота замещен арилом.

Термин "бензил" означает группу  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

Термин "карбамимидоил" относится к группе следующей химической формулы:



и в некоторых вариантах воплощения изобретения один или оба атома водорода замещены другой группой.

Например, один атом водорода может быть замещен гидроксильной группой с получением N-гидроксикарбамимидоильной группы, или один атом водорода может быть замещен алкильной группой с получением N-метилкарбамимидоила, N-этилкарбамимидоила, N-пропилкарбамимидоила, N-бутилкарбамимидоила и т.п.

Термин "карбоалкокси" относится к алкиловому эфиру карбоновой кислоты, где алкильная группа определена в настоящем изобретении. Примеры включают, но не ограничиваются этим, карбометокси, карбоэтокси, карбопропокси, карбоизопропокси, карбобутокси, карбо-втор-бутокси, карбоизобутокси, карбо-трет-бутокси, карбо-н-пентокси, карбоизопентокси, карбо-трет-пентокси, карбонеопентокси, карбо-н-гексилокси и т.п.

Термин "карбоксамид" относится к группе  $-\text{CONH}_2$ .

Термин "карбокси" или "карбоксил" означает группу  $-\text{CO}_2\text{H}$ , также называемую карбоновокислотной группой.

Термин "циано" означает группу  $-\text{CN}$ .

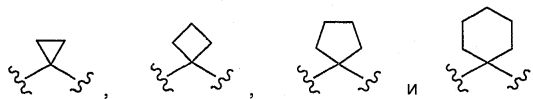
Термин "циклоалкенил" означает неароматический кольцевой радикал, содержащий от 3 до 6 кольцевых атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь; некоторые варианты воплощения изобретения содержат от 3 до 5 атомов углерода; некоторые варианты воплощения изобретения содержат от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопенте-

нил, циклогексенил и т.п.

Термин "циклоалкил" означает насыщенный, циклический углеводород, содержащий, например, от 3 до 14, от 1 до 10, от 3 до 8, от 3 до 7, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

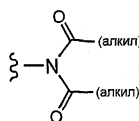
Термин "циклоалкилалкил" означает алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой.

Термин "циклоалкилен" относится к двухвалентному циклоалкильному радикалу. В некоторых вариантах воплощения изобретения две связывающиеся группы расположены по одному и тому же атому углерода, например



В некоторых вариантах воплощения изобретения две связывающиеся группы расположены по разным атомам углерода.

Термин "диациламино" означает аминогруппу, замещенную двумя ацильными группами, где ацильные группы могут быть одинаковыми или отличными друг от друга, такую как



Примеры диациламиногрупп включают, но не ограничены этим, диацетиламино, дипропиониламино, ацетилпропиониламино и т.п.

Термин "диалкиламино" означает аминогруппу, замещенную двумя одинаковыми или отличными друг от друга алкильными радикалами, где алкил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются этим, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, метилизопропиламино, этилпропиламино, этилизопропиламино, дипропиламино, пропилизопропиламино и т.п.

Термин "диалкилкарбоксамидо" или "диалкилкарбоксамида" означает амид, замещенный двумя алкильными радикалами, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга. Диалкилкарбоксамидогруппы могут быть представлены следующими группами:



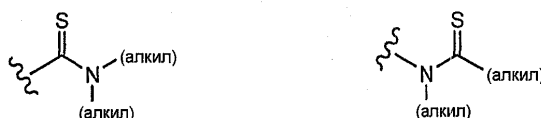
Примеры диалкилкарбоксамидных групп включают, но не ограничиваются этим, N,N-диметилкарбоксамида, N-метил-N-этилкарбоксамида, N,N-диэтилкарбоксамида, N-метил-N-изопропилкарбоксамида и т.п.

Термин "диалкилсульфонамид" относится к одной из следующих групп, представленных ниже:



Примеры включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, n-пропил, изопропил и т.п.

Термин "диалкилтиокарбоксамидо" или "диалкилтиокарбоксамида" означает тиоамид, замещенный двумя алкильными радикалами, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга, где алкил имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Пример диалкилтиокарбоксамидогрупп может быть представлен следующими группами:



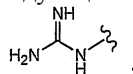
Примеры диалкилтиокарбоксамидных групп включают, но не ограничиваются этим, N,N-диметилтиокарбоксамида, N-метил-N-этилтиокарбоксамида и т.п.

Термин "диалкилсульфониламино" относится к аминогруппе, замещенной двумя алкилсульфонильными группами, определенными в настоящем изобретении.

Термин "этинилен" относится к  $-C\equiv C-$ .

Термин "формил" относится к группе  $-CHO$ .

Термин "гуанидин" относится к группе следующей химической формулы:



Термин "галогеналкокси" означает -O-, замещенный галогеналкилом. Примеры включают, но не ограничиваются этим, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси и т.п.

Термин "галогеналкил" означает алкильную группу, определенную в настоящем изобретении, где алкил замещен одним или несколькими галогенами. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются этим, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил и т.п.

Термин "галогеналкилкарбоксамид" означает алкилкарбоксамидную группу, определенную в настоящем изобретении, замещенную одним или несколькими галогенами.

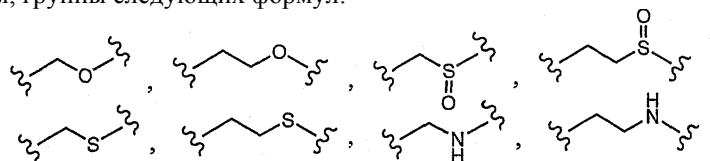
Термин "галогеналкилсульфинил" означает сульфоксид -S(O)-, замещенный галогеналкильным радикалом, где галогеналкильный радикал имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примеры включают, но не ограничиваются этим, трифторметилсульфинил, 2,2,2-трифторэтилсульфинил, 2,2-дифторэтилсульфинил и т.п.

Термин "галогеналкилсульфонил" означает -S(O)<sub>2</sub>-, замещенный галогеналкильным радикалом, где галогеналкильный радикал имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примеры включают, но не ограничиваются этим, трифторметилсульфонил, 2,2,2-трифторэтилсульфонил, 2,2-дифторэтилсульфонил и т.п.

Термин "галогеналкилтио" означает -S-, замещенный галогеналкильным радикалом, где галогеналкильный радикал имеет такое же значение, как описано в настоящем изобретении. Примеры включают, но не ограничиваются этим, трифторметилтио (т.е. CF<sub>3</sub>S-), 1,1-дифторэтилтио, 2,2,2-трифторэтилтио и т.п.

Термин "галоген" или "галоген" означает группу фтора, хлора, брома или йода.

Термин "гетероалкилен" относится алкилену, который прерывается или к которому добавлена гетероатомсодержащая группа, выбранная из O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> и NH. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются этим, группы следующих формул:



и т.п.

Термин "гетероарил" означает ароматическую кольцевую систему, которая может представлять собой одно кольцо, два конденсированных кольца или три конденсированных кольца, где по меньшей мере один кольцевой атом углерода является гетероатомом, выбранным, но не ограничиваясь этим, из группы, состоящей из O, S и N, где атом N необязательно может быть замещен H, O, C<sub>1-4</sub>ацилом или C<sub>1-4</sub>алкилом. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, пиридил, бензофуранил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, хинолин, бензоксазол, бензотиазол, 1H-бензимидазол, изохинолин, хиназолин, хиноксалин и т.п. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероатом представляет собой O, S, NH, примеры включают, но не ограничиваются этим, пиррол, индол и т.п.

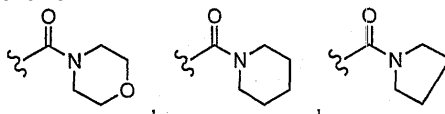
Термин "гетероарилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероарильной группой.

Термин "гетероциклический" означает неароматический циклический углеводород (т.е. циклоалкил или циклоалкенил, определенный в настоящем изобретении), где один или несколько (например, один, два или три) кольцевых атомов углерода замещены гетероатомом, выбранным, но не ограничиваясь этим, из группы, состоящей из O, S, N, где атом N необязательно может быть замещен H, O, C<sub>1-4</sub>ацилом или C<sub>1-4</sub>алкилом, и кольцевые атомы углерода необязательно замещены оксо или сульфидо, образуя, таким образом, карбонильную или тиокарбонильную группу. Гетероциклическая группа может представлять собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо. Примеры гетероциклической группы включают, но не ограничиваются этим, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-3-ил, [1,3]-диоксолан-2-ил и т.п.

Термин "гетероциклилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероциклической группой.

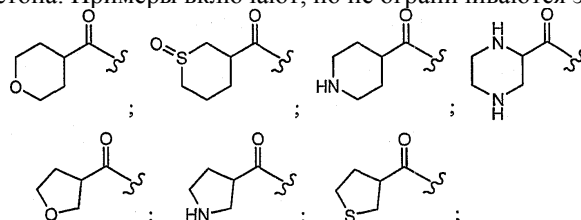


Термин "гетероциклилкарбонил" означает карбонильную группу, замещенную гетероциклической группой, определенной в настоящем изобретении. В некоторых вариантах воплощения изобретения кольцевой атом азота гетероциклической группы связан с карбонильной группой, образуя амид. Примеры включают, но не ограничиваются этим



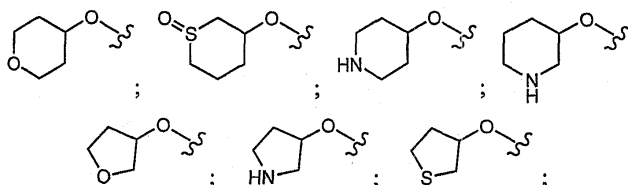
и т.п.

В некоторых вариантах воплощения изобретения кольцевой атом углерода связан с карбонильной группой, образуя группу кетона. Примеры включают, но не ограничиваются этим



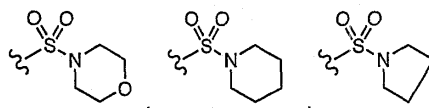
и т.п.

Термин "гетероциклилокси" относится к -O-, замещенному гетероциклической группой, определенной в настоящем изобретении. Примеры включают следующие группы:



и т.п.

Термин "гетероциклилсульфонил" означает  $\text{SO}_2$ , замещенный гетероциклической группой, содержащей кольцевой атом азота, где кольцевой атом азота связан непосредственно с  $\text{SO}_2$ -группой, образуя сульфонамид. Примеры включают, но не ограничиваются этим



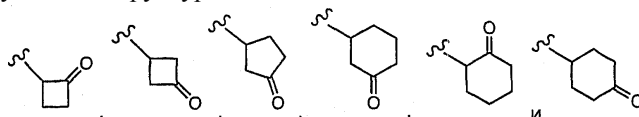
и т.п.

Термин "гидроксил" относится к группе -ОН.

Термин "гидроксиламино" относится к группе -NHOH.

Термин "нитро" относится к группе -NO<sub>2</sub>.

Термин "оксоциклоалкил" относится к циклоалкилу, определенному в настоящем изобретении, где один из кольцевых атомов углерода замещен карбонилем. Примеры оксоциклоалкила включают, но не ограничиваются этим, 2-оксоциклобутил, 3-оксоциклобутил, 3-оксоциклопентил, 4-оксоциклогексил и т.п. и представлены следующими структурами соответственно:

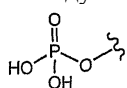


Термин "перфторалкил" означает группу формулы  $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ . Примеры перфторалкилов включают  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$  и т.п.

Термин "фенокси" относится к группе  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ .

Термин "фенил" относится к группе  $\text{C}_6\text{H}_5-$ .

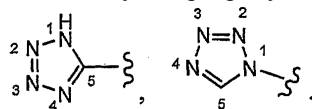
Термин "фосфонокси" относится к группе следующей химической структуры:



Термин "сульфонамид" относится к группе  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

Термин "сульфовая кислота" относится к группе  $-\text{SO}_3\text{H}$ .

Термин "тетразолил" относится к 5-членному гетероарилу следующей формулы:



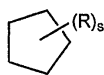
В некоторых вариантах воплощения изобретения тетразолильная группа является, кроме того, замещенной либо в 1-, либо в 5-положении соответственно группой, выбранной из группы, включающей алкил, галогеналкил и алкокси.

Термин "тиол" означает группу  $-\text{SH}$ .

Как использовано в настоящем изобретении, термин "взаимодействие" используется в значении, известном из уровня техники, и, как правило, относится к приведению в контакт химических реагентов таким образом, чтобы было возможно их взаимодействие на молекулярном уровне с достижением химического или физического преобразования по меньшей мере одного химического реагента.

Как использовано в настоящем изобретении, термин "замещенный" относится к замещению водородного фрагмента неводородным фрагментом в молекуле или группе.

Для соединений, в которых определенная переменная появляется более чем один раз, каждая переменная может представлять собой отличную от другой группу, выбранную из группы Маркуша, определяющей эту переменную. Например, когда структура описана как содержащая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, эти две группы R могут быть отличными друг от друга группами, выбранными из группы Маркуша, определенной для R. В другом примере, когда заместитель, необязательно, присутствующий более чем один раз, обозначен как



тогда подразумевается, что заместитель R может присутствовать в кольце s количество раз, и в каждом случае R может иметь отличное от другого значение.

Как использовано в настоящем изобретении, термин "удаляемая группа" относится к фрагменту, который может быть замещен другим фрагментом, например путем нуклеофильной атаки, в процессе химической реакции. Удаляемые группы хорошо известны из уровня техники и содержат, например, галоген, включая хлор, бром, йод и т.п.

Способы, описанные в настоящем изобретении, можно отслеживать любым подходящим методом, известным из уровня техники. Например, образование продукта можно отслеживать такими спектроскопическими методами, как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая) или масс-спектрометрия, или такой хроматографией, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

В некоторых вариантах воплощения изобретения получение соединений может включать введение защиты и удаление защиты различных химических групп. Необходимость защиты и удаления защиты и выбор подходящих защитных групп может легко определить специалист в данной области. Информацию о химии защитных групп можно найти, например, в Greene and Wuts, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., Wiley&Sons, 1999, который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей его полноте.

Реакции способов, описанных в настоящем изобретении, можно осуществлять в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут, по существу, не реагировать с исходными веществами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых осуществляют реакции, например при температурах, которые могут находиться в пределах от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Реакцию можно осуществлять в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции можно выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции. В некоторых вариантах воплощения изобретения реакции можно осуществлять в отсутствие растворителя, когда, например, по меньшей мере один из реагентов представляет собой жидкость или газ.

Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как тетрахлорид углерода, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромоформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан, тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, о-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, фтортрихлорметан, хлортрифторметан, бромтрифторметан, тетрафторид углерода, дихлорфторметан, хлордифторметан, трифторметан, 1,2-дихлортetraфторэтан и гексафторэтан.

Подходящие эфирные растворители включают диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, диэтиловый эфир, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля, диэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир триэтиленгликоля, анизол или трет-бутилметиловый эфир.

Подходящие протонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, трет-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин.

Подходящие апротонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения тетрагидрофуран (ТГФ), диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид (DMAC), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метиладель, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропионамид, тетраметилмочевину, нитрометан, нитробензол или гексаметилфосфорамид.

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, m-, o- или p-ксилол, октан, индан, нонан или нафталин.

Сверхкритический диоксид углерода также можно использовать в качестве растворителя.

Реакции способов, описанных в настоящем изобретении, можно осуществлять при подходящих температурах, которые может легко определить специалист в данной области. Температуры реакций зависят, например, от температур плавления и кипения реагентов и растворителя, если таковой присутствует; термодинамики реакции (например, может возникнуть необходимость осуществления сильно экзотермических реакций при пониженных температурах) и кинетики реакции (например, энергетический барьер высокой активации требует повышенных температур).

"Повышенная температура" относится к температурам выше комнатной температуры (около 25°C), а "пониженная температура" относится к температурам ниже комнатной температуры.

Реакции способов, описанных в настоящем изобретении, можно осуществлять на воздухе или в инертной атмосфере. Типично, реакции, включающие реагенты или продукты, которые являются, по существу, реактивными с воздухом, можно осуществлять с использованием чувствительных к воздуху приемов синтеза, которые хорошо известны специалистам в данной области.

В некоторых вариантах воплощения изобретения получение соединений может включать добавление кислот или оснований, например, для катализа желаемой реакции или для образования таких солевых форм, как кислотно-аддитивные соли.

Примерами кислот могут быть неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту. Органические кислоты включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бутановую кислоту, метансульфоновую кислоту, p-толуолсульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, пропиоловую кислоту, масляную кислоту, 2-бутиновую кислоту, винилуксусную кислоту, пентановую кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту и деановую кислоту.

Примеры оснований включают гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия и карбонат калия. Некоторые примеры сильных оснований включают, но не ограничиваются этим, гидроксид, алкоксиды, амиды металлов, гидриды металлов, диалкиламиды металлов и ариламины, где алкоксиды включают литиевые, натриевые и калиевые соли метил-, этил- и трет-бутилоксидов; амиды металлов включают амид натрия, амид калия и амид лития; гидриды металлов включают гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития и диалкиламиды металлов включают натриевые и калиевые соли метил-, этил-, n-пропил-, изопропил-, n-бутил-, трет-бутил-, триметилсилил- и циклогексилзамещенных амидов.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть асимметричными (например, содержащими один или несколько стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы, при помощи которых можно получить оптически активные формы из оптически активных исходных веществ, известны из уровня техники, например, путем разделения рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза.

Способы, описанные в настоящем изобретении, могут быть стереоселективными, так чтобы любая определенная реакция, исходящая из одного или нескольких хиральных реагентов, обогащенных одним стереоизомером, давала продукт, который также обогащен одним стереоизомером. Реакцию можно осуществлять таким образом, чтобы продукт реакции, по существу, сохранял один или несколько хиральных центров, присутствующих в исходных веществах. Реакцию также можно осуществлять таким образом,

чтобы продукт реакции содержал хиральный центр, являющийся, по существу, инвертированным по отношению к соответствующему хиральному центру, присутствующему в исходных веществах.

Разделение рацемических смесей соединений можно осуществить любым из различных способов, известных из уровня техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием "хиральной разделяющей кислоты", которая является оптически активной, солеобразующей органической кислотой. Подходящие агенты разделения для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как  $\alpha$ -камфорсульфоновая кислота. Другие агенты разделения для способов фракционной перекристаллизации включают стереоизомерно чистые формы  $\alpha$ -метилбензиламина (например, S и R формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

Разделение рацемических смесей, а также соединений можно осуществить элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящую композицию элюирующего растворителя может определить специалист в данной области.

Соединения по настоящему изобретению также могут включать все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных соединениях или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разное массовое число. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Соединения по настоящему изобретению также могут включать таутомерные формы, такие как кетоенольные таутомеры. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или могут быть пространственно замкнуты в одной форме путем подходящего замещения.

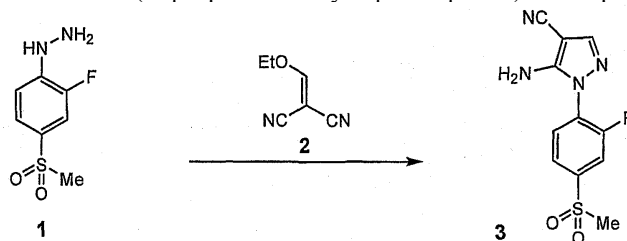
Настоящее изобретение также включает солевые формы соединений, описанных в настоящем изобретении. Примеры солей (или солевых форм) включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и т.п. Как правило, солевые формы могут быть получены взаимодействием свободного основания или кислоты со стехиометрическими количествами или с избыточным количеством желаемых солеобразующих неорганических или органических кислот или оснований в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 198.5, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки во всей его полноте.

Осуществив получение соединений в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, для выделения желаемого продукта можно использовать обычные процедуры выделения и очистки, такие как концентрирование, фильтрация, экстракция, твердофазная экстракция, перекристаллизация, хроматография и т.п.

Изобретение будет описано более подробно при помощи конкретных примеров. Представленные ниже примеры приведены в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалист в данной области легко определит различные некритические параметры, которые можно изменить или модифицировать с достижением по существу одинаковых результатов.

### Примеры

Пример 1. Получение 5-амино-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (3)

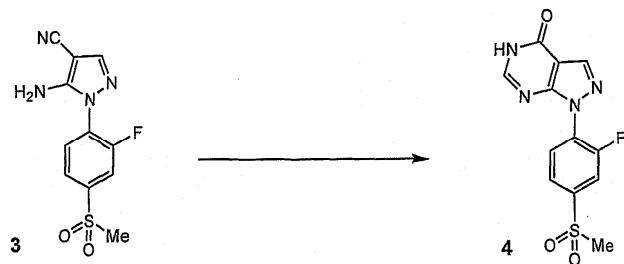


К перемешиваемой суспензии 2-фтор-4-метилсульфонилфенилгидразина (1) (4,0336 кг; 1 экв.) (коммерчески доступна, например, от Peakdale Molecular, Ltd.) в метаноле (12,7723 кг) медленно добавляли суспензию этоксиметиленмалононитрила (2,6564 кг, 1,101 экв.) в метаноле (11,212 кг), поддерживая реакционную смесь при температуре от -10 до 0°C с использованием охлаждающей рубашки. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре -6°C и затем нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 5 ч, к этому времени реакционная смесь давала отношение площадей пиков ВЭЖХ пиразол (3):гидразин (1)=105:1. Растворитель (20,5153 кг) затем отгоняли из реакционной смеси при атмосферном давлении, оставляя остаток, составляющий менее чем 20% от исходного объема. Полученную смесь использовали непосредственно на сле-

дующей стадии.

Пример 2.

Пример 2А. Получение 1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (4)

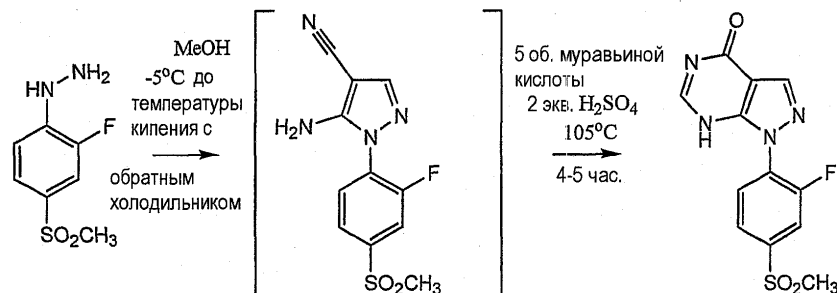


К концентрированной реакционной смеси из примера 1, содержащей пиразол (3), добавляли муравьиную кислоту (36,3924 кг, 40,0 экв.), а затем воду (2,832 кг) со скоростью, достаточно медленной для поддержания реакционной смеси при температуре от 25 до 35°C, с использованием охлаждающей рубашки. После отгонки дополнительных 6,345 кг растворителя к перемешиваемой реакционной смеси при атмосферном давлении снова добавляли муравьиную кислоту (1,8245 кг) и затем снова медленно добавляли воду (0,564 кг), поддерживая реакционную смесь при температуре от 25 до 35°C, с использованием охлаждающей рубашки. Небольшое количество оставшихся летучих веществ затем отгоняли из перемешиваемой реакционной смеси при атмосферном давлении до достижения температуры кипения с обратным холодильником 100°C. После 6 ч кипячения с обратным холодильником реакционная смесь давала отношение площадей пиков ВЭЖХ продукт (4):пиразол (3)=670:1. Единственный другой определяемый компонент имел площадь пика ВЭЖХ, составляющую 0,41% от площади пика продукта (4). После охлаждения реакционной смеси от температуры кипения с обратным холодильником до 0°C в течение 70 мин добавляли воду (10,0 кг) и осажденный продукт фильтровали, промывали 20°C водой (около 40 кг) до тех пор, пока pH образованного в результате промывки фильтрата не достигал по меньшей мере 5, и затем сушили до достижения постоянной массы при температуре от 45°C, ≤40 мм рт.ст. с получением продукта (4).

Пример 2В. Получение 1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (4).

Осуществляли аналогичное получение (4), где реакционную смесь, которую кипятили с обратным холодильником, выдерживали при температуре около 70-80°C в течение ночи после достижения полной конверсии в соединение (4) (>99%). В этом получении была обнаружена примесь, идентифицированная как амид 5-амино-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, в количестве около 30% (% площади пика ВЭЖХ). Такой полученный неочищенный продукт 4, содержащий соединение 4а (5,01 г), очищали дополнительным кипячением с обратным холодильником в муравьиной кислоте (25 мл) в течение примерно 7 ч. После каждого часа кипячения с обратным холодильником отбирали образец. Каждый образец показывал присутствие соединения 4а, а также примерно равное количество амида 1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-5-формиламино-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты; однако общее количество примеси уменьшалось в процессе кипячения с обратным холодильником до тех пор, пока не достигалась, по существу, полная конверсия через 7 ч.

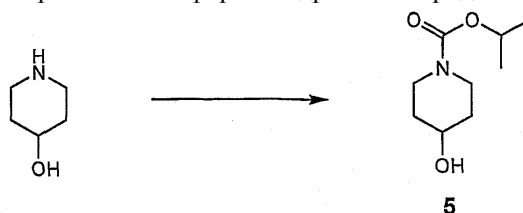
Пример 2С. Получение 1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1,7-дигидропиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (4)



В однолитровый, разгружаемый снизу стеклянный реактор с рубашкой, снабженный подвесной мешалкой, обратным холодильником и барботером для продувки сверху азотом, добавляли (2-фтор-4-метансульфонилфенил)гидразин (50,0 г, 0,244 моль) при помощи метанола (200 мл, 4 об.экв.). Полученная реакционная смесь представляла собой светлую суспензию и затем ее охлаждали до -5°C. В отдельном сосуде получали суспензию этоксиметилмалонитрила (ЕММ) (32,9 г, 0,270 моль) в метаноле (205 мл, 4,1 об.экв.). Полученную ЕММ/MeOH суспензию добавляли по каплям к реакционной смеси, содержащей (2-фтор-4-метансульфонилфенил)гидразин, со скоростью, поддерживающей температуру

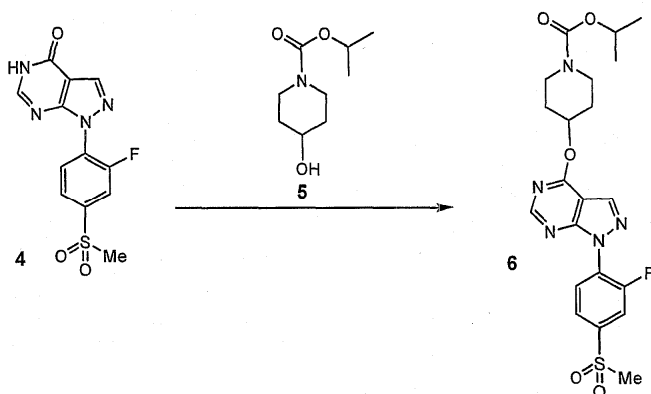
реакции на уровне около  $-5^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь затем выдерживали при температуре около  $-5^{\circ}\text{C}$  до тех пор, пока не было израсходовано все исходное вещество ((2-фтор-4-метансульфонилфенил)гидразин), типично около 2-4 ч. Полученную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение примерно 2-4 ч до достижения полной конверсии в промежуточное соединение 5-амино-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил (представлен в скобках выше), которая составила более чем 99%. Реакционную смесь затем упаривали почти досуха под вакуумом ( $<20$  мм рт.ст.) с максимальной температурой рубашки  $65^{\circ}\text{C}$  с получением мягкого твердого вещества оранжевого цвета. Это твердое вещество затем растворяли в муравьиной кислоте (250 мл, 5 об.экв.) и серной кислоте (24,0 г, 0,245 моль) с получением темно-красного прозрачного раствора. Полученный раствор нагревали до температуры кипения с обратным холодильником ( $105-110^{\circ}\text{C}$ ) и выдерживали до завершения реакции (около 4-5 ч). Добавление серной кислоты показало почти полную конверсию промежуточного соединения 5-амино-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила в другое промежуточное соединение амид 5-амино-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, а также указанное в заголовке соединения через 1 ч, при отсутствии неизвестных промежуточных соединений ( $m/z$  327 ( $m+H$ )<sup>+</sup>). Затем следовало исчезновение амида 5-амино-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты и появление указанного в заголовке соединения до тех пор, пока реакция не завершалась. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до  $65^{\circ}\text{C}$  и медленно добавляли воду (100 мл, 2 об.экв.), что способствовало осаждению продукта. Воду добавляли медленно, поскольку реакция была слабо экзотермической, также быстрое добавление делает реакционную смесь очень вязкой. Более медленное добавление поддерживает способность реакционной смеси к перемешиванию. Добавление при более высоких температурах может облегчить любые проблемы перемешивания. Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1-2 ч при температуре от  $20-25^{\circ}\text{C}$  и фильтровали. Фильтрация была достаточно быстрой. Охлаждение до  $0-5^{\circ}\text{C}$  может способствовать дополнительному выходу продукта. Лепешку промывали водой ( $2 \times 100$  мл), а затем бикарбонатом натрия (5% водный раствор,  $1 \times 150$  мл) для нейтрализации остаточной кислоты. Лепешку снова промывали водой ( $1 \times 150$  мл) и сушили в течение ночи при  $65^{\circ}\text{C}$  и в вакууме ( $<20$  мм рт.ст.) с получением 67,4 г сухого указанного в заголовке соединения светло-рыжевато/белого цвета с чистотой по ВЭЖХ около 100,0%. Общий молярный выход составил 89,2%.

Пример 3. Получение изопропилового эфира 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (5)



К перемешиваемой смеси 4-гидроксипиперидина (53,8 г, 1,000 экв.), триэтиламина (71,8 г, 1,334 экв.) и этилацетата (498,8 г) медленно добавляли чистый изопропилхлороформиат (78,0 г, 1,1966 экв.) для поддержания реакционной смеси при температуре  $10-17^{\circ}\text{C}$  с использованием охлаждающей рубашки. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при температуре  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Затем добавляли воду (100 г) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин перед разделением фаз. Органическую фазу промывали двумя порциями по 100 г 20 мас.% водного раствора NaCl путем перемешивания в течение 15 мин при 150 об/мин, а затем водную промывку отделяли. После конечной промывки водой (100 г) органическую фазу концентрировали путем перегонки с использованием ротормного испарителя при пониженном давлении с получением продукта (2) (91,1 г, выход 92,0%) в виде масла светло-янтарного цвета с чистотой 96,8% по данным ГХ. Перегонка этого неочищенного продукта при  $117-120^{\circ}\text{C}$  и 0,3-1,0 мм рт.ст. давала 95,7% выход продукта (2) в виде бесцветного масла, которое собирали при температуре  $112-119^{\circ}\text{C}$ .

Пример 4. Получение изопропилового эфира 4-[1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты (6)

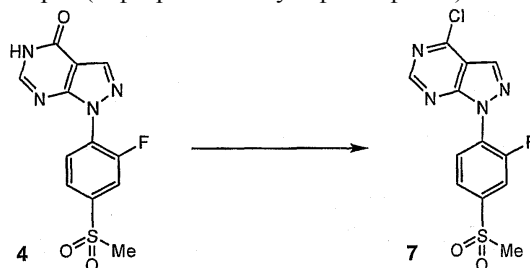


Диизопропилазодикарбоксилат (2,9812 кг, 1,1713 экв.) медленно добавляли к перемешиваемой суспензии соединения (4) (3,8806 кг, 1,000 экв.), трифенилфосфина (3,8532 кг, 1,1671 экв.) и 4-метилморфолина (24,7942 кг) со скоростью для поддержания реакционной смеси при температуре 20-30°C с использованием охлаждающей рубашки. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин при температуре около 25°C и затем нагревали до 50-55°C в течение примерно 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли раствор изопропилового эфира 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (5) (2,7164 кг, 1,15255 экв.) в 4-метилморфолине (3,0302 кг) со скоростью, достаточно медленной для поддержания реакционной смеси при температуре 45-55°C. Примерно через 1,5 ч после завершения добавления соединения (5), а затем еще через 1,5 ч к перемешиваемой реакционной смеси добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (1,4856 кг, 0,4500 экв., а затем 0,8897 кг, 0,2695 экв.) и дополнительное количество диизопропилазодикарбоксилата (1,1445 кг, 0,4497 экв., а затем 0,6894 кг, 0,2709 экв.), при этом продолжая поддерживать ее при температуре 50-55°C. Еще примерно через 6 ч при указанной температуре отношение площадей пиков ВЭЖХ (6):(4) было более чем 9:1 и продукт получался путем охлаждения реакционной смеси до 0-5°C и перемешивания при этой температуре примерно в течение 4 ч. Кристаллизованный продукт фильтровали, промывали 4-метилморфолином (4,3802 кг, 2°C) и затем водой (10,4754 кг, температура окружающей среды) и затем перекристаллизовывали из 4-метилморфолина (20,7215 кг, около 75°C) путем охлаждения до 2°C и перемешивания при этой температуре примерно в течение 2 ч.

Перекристаллизованный продукт фильтровали, промывали 4-метилморфолином (4,5893 кг, 2°C), а затем водой (10,4955 кг, температура окружающей среды) и затем перекристаллизовывали из кипящего абсолютного этанола (35 кг) путем охлаждения до 25°C и перемешивания при этой температуре примерно в течение 18 ч. Перекристаллизованный продукт собирали фильтрованием, промывали 2°C смесью абсолютного этанола (7,657 кг) и воды (3,8276 кг) и сушили до достижения постоянной массы при 70°C и <40 мм рт.ст. с получением продукта (6) (3,4269 кг, выход 57,0%).

Аналогичную реакцию осуществляли аналогичным способом, как описано в этом примере, за исключением использования ТГФ в качестве растворителя и добавления по порциям трифенилфосфина, DIAD и изопропилового эфира 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (5), что улучшало способность к перемешиванию и молярную эффективность. Несколько стадий кристаллизации, которые указаны выше в качестве технологического примера, заменяли одной стадией кристаллизации в смеси спиртового и водного растворителей, что давало более высокий общий выход и постоянную чистоту продукта (6).

## Пример 5. Получение 4-хлор-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидина (7)



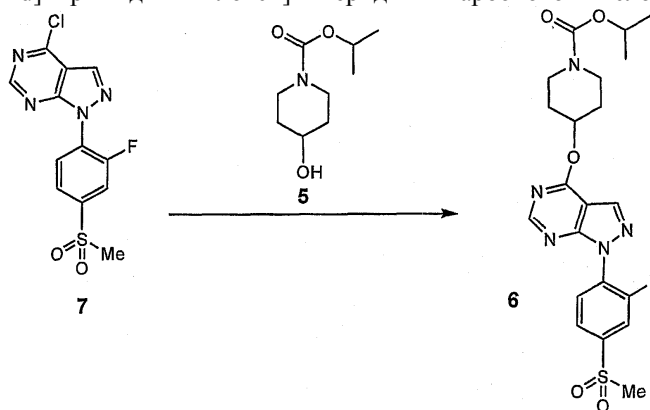
$\text{POCl}_3$  (379,1 г, 2,59 моль) переносили в атмосфере азота в 1-литровую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, холодильником и трубкой, подсоединенной над холодильником, заполненной осушителем (драйерит). В реакционный сосуд добавляли 1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (4) (100 г, 0,324 моль), содержимое сосуда перемешивали и получали суспензию. Добавляли диметилформамид (ДМФА; 9,43 г, 0,129 моль) и реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (масляная баня, установленная на 130°C). После кипячения с обратным холодильником в течение 3 ч добавляли дополнительное количество ДМФА (9,43 г, 0,129 моль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником еще в течение 2 ч и затем постепенно охлаждали до 55°C. Затем добавляли ацетон (270 мл). Смесь далее охлаждали до 23°C и получали осадок, который отделяли фильтрованием. Фильтрат гасили медленным добавлением (по каплям) в ледяную воду (1,5 л) при перемешивании. В процессе гашения внутреннюю температуру поддерживали на уровне 0°C или ниже охлаждением на бане лед-соль. Продукт 4-хлор-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин (7) выкристаллизовывали, гашеные смеси отделяли фильтрованием. Твердые вещества от обеих фильтраций объединяли и промывали водой (2×500 мл), 10%-ным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×500 мл) и водой (2×500 мл) до тех пор, пока фильтрат не становился нейтральным. Промытые твердые вещества сушили в вакууме в течение ночи при комнатной температуре и растворяли в метиленхлориде (600 мл). Полученную смесь фильтровали для удаления какого-либо остаточного количества исходного вещества (4). К фильтрату добавляли гексан (200 мл) и метиленхлорид удаляли при помощи роторного испарителя при пониженном давлении. Продукт кристаллизовали из раствора в гексане и фильтровали с получением соединения (7) (95 г; 90%).

Анализ ВЭЖХ: 99,26% (чистота, определенная по площади пика);

$^1\text{H}$  ЯМР (Bruker 400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (с, 1H, Ar-H), 8,46 (с, 1H, Ar-H), 7,96 (м, 3H, Ar-H), 3,14 (с, 3H,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ );

масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  327 (M+H).

## Пример 6. Альтернативное получение изопропилового эфира 4-[1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты (6)



Толуол (1,6 л) переносили в 4-литровый реакционный сосуд с рубашкой, снабженный механической мешалкой, отверстием для ввода азота и датчиком температуры. В реакционный сосуд добавляли при перемешивании в атмосфере азота 4-хлор-1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин (7) (97,0 г, 0,297 моль) и получали суспензию. Добавляли при комнатной температуре карбаматизопропиловый эфир 4-гидрокси-1-пиперидин-1-карбоновой кислоты (5) (66,57 г, 0,356 моль). Реактор охлаждали до 12°C и добавляли при перемешивании трет-бутоксид натрия (37,09 г, 0,386 моль). Внутренняя температура постепенно повышалась до 34°C, поскольку реакция была экзотермической. Затем внутреннюю температуру понижали до 23-25°C. Реакционную смесь превращали в густую суспензию и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Образовавшийся из реакционной смеси осадок фильтровали, промывали толуолом (250 мл), а затем водой (3×500 мл) и сушили в вакууме в течение ночи при комнатной температуре. Высушенный твердый продукт суспендировали в EtOH (500 мл)



при комнатной температуре, фильтровали и промывали водой (2,5 л) до тех пор, пока фильтрат не становился нейтральным. Промытый твердый продукт растворяли в кипящем EtOH (1,3 л) и полученный прозрачный раствор постепенно охлаждали до комнатной температуры.

Выкристаллизовывался продукт (6) и его выделяли фильтрованием и сушили в течение ночи в вакуумной печи при 40°C и 20 мм рт.ст. с получением 105,5 г продукта (6) (74%).

Анализ ВЭЖХ: >99% (чистота, определенная по площади пика);

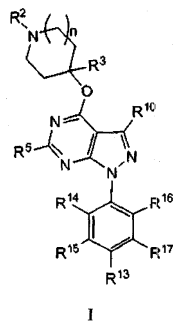
<sup>1</sup>H ЯМР (Bruker 400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (с, 1H, Ar-H), 8,32 (с, 1H, Ar-H), 7,93 (м, 3H, Ar-H), 5,62 (м, 1H, -O-CH-), 4,95 (м, 1H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 3,91 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,37 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,12 (с, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,09 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,87 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,27 (д, 6H, J=8 Гц, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>);

масс-спектр (электроспрей) m/z 478 (M+H).

На основании представленного выше описания специалистам в данной области должны быть очевидны различные модификации настоящего изобретения, помимо тех, которые описаны в настоящем изобретении. Такие модификации также попадают в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждый ссылочный документ, приведенный в настоящем изобретении, полностью включен в описание в качестве ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Способ получения соединения формулы I



где R<sup>2</sup> представляет собой -C(O)O-R<sup>24</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой H;

R<sup>5</sup> представляет собой H;

R<sup>10</sup> представляет собой H;

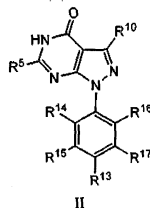
R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub>ацил, C<sub>1-6</sub>ацилсульфонамид, C<sub>1-5</sub>ацилокси, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-6</sub>алкилкарбоксамид, C<sub>1-4</sub>алкилтиокарбоксамид, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонамид, C<sub>1-4</sub>алкилсульфинил или C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил;

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup>, каждый независимо, представляют собой H, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-8</sub>алкил, циано, галоген, гидроксил или нитро;

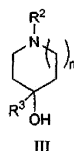
R<sup>24</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>3-7</sub>циклоалкил и

n имеет значение 1;

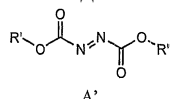
при этом указанный способ включает взаимодействие соединения формулы II



с соединением формулы III

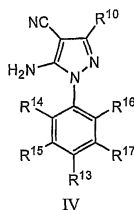


в присутствии тризамещенного фосфина и соединения формулы A'

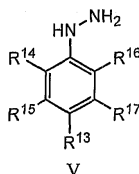


где R' и R'', каждый независимо, представляют собой C<sub>1-10</sub>алкил или C<sub>3-7</sub>циклоалкил; с получением соединения формулы I.

2. Способ по п.1, где указанный тризамещенный фосфин представляет собой трифенилфосфин.
3. Способ по п.1, где R' и R'', оба, представляют собой проп-2-ил.
4. Способ по п.1, где указанный фосфин добавляют в две или более порций.
5. Способ по п.1, где указанное соединение формулы A' добавляют в две или более порций.
6. Способ по п.1, где указанное взаимодействие осуществляют при температуре от около 35 до около 65°C.
7. Способ по п.1, где указанное взаимодействие осуществляют в растворителе.
8. Способ по п.7, где указанный растворитель выбирают из диметилформамида (ДМФА), диметил-ацетамида (DMA), толуола, ацетонитрила, пропионитрила, тетрагидрофурана (ТГФ), N-метилпирролидина (NMP) или третичного амина.
9. Способ по п.8, где указанный третичный амин представляет собой 4-метилморфолин.
10. Способ по п.8, где указанный растворитель представляет собой ТГФ.
11. Способ по п.1, где молярное отношение соединения формулы A' к соединению формулы II составляет от около 2:1 до около 1:1.
12. Способ по п.1, где молярное отношение тризамещенного фосфина к соединению формулы II составляет от около 2:1 до около 1:1.
13. Способ по п.1, где молярное отношение соединения формулы II к соединению формулы III составляет около 1:1.
14. Способ по п.1, где  
 $R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$ ,  
 $R^3$  представляет собой H;  
 $R^5$  представляет собой H;  
 $R^{10}$  представляет собой H;  
 $R^{13}$  представляет собой метилсульфонил;  
 $R^{14}$  представляет собой фтор;  
 $R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый, представляют собой H;  
 $R^{24}$  представляет собой проп-2-ил;  
n имеет значение 1 и  
m имеет значение 0.
15. Способ по п.1, где указанное соединение формулы II получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы IV



- с  $R^5CO_2H$  с получением указанного соединения формулы II.
16. Способ по п.15, кроме того, включающий серную кислоту.
17. Способ по п.15, где указанное взаимодействие указанного соединения формулы IV осуществляют в присутствии водного растворителя.
18. Способ по п.15, где указанное взаимодействие указанного соединения формулы IV осуществляют при температуре от около 80 до около 120°C.
19. Способ по п.15, где  $R^5CO_2H$  обеспечивают в молярном избытке по отношению к указанному соединению формулы IV.
20. Способ по п.15, где указанное соединение формулы IV получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы V



с соединением формулы VI



где R представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

с получением указанного соединения формулы IV.

21. Способ по п.20, где указанное взаимодействие соединения формулы V осуществляют в спирте.
22. Способ по п.21, где указанный спирт представляет собой метанол.

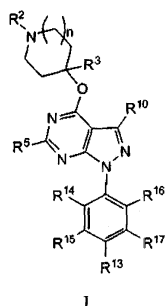
23. Способ по п.20, где указанное взаимодействие указанного соединения формулы V осуществляют в отсутствие основания.

24. Способ по п.20, где молярное отношение указанного соединения формулы V к указанному соединению формулы VI составляет около 1:1.

25. Способ по п.20, где указанное соединение формулы V и указанное соединение формулы VI химически соединяют при температуре от около -20 до около 10°C.

26. Способ по п.20, где R представляет собой метил или этил.

27. Способ получения соединения формулы I



где R<sup>2</sup> представляет собой -C(O)O-R<sup>24</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой H;

R<sup>5</sup> представляет собой H;

R<sup>10</sup> представляет собой H;

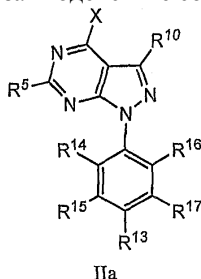
R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub>ацил, C<sub>1-6</sub>ацилсульфонамид, C<sub>1-5</sub>ацилокси, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-6</sub>алкилкарбоксамид, C<sub>1-4</sub>алкилтиокарбоксамид, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонамид, C<sub>1-4</sub>алкилсульфинил или C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил;

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup>, каждый независимо, представляют собой H, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-8</sub>алкил, циано, галоген, гидроксил или нитро;

R<sup>24</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>3-7</sub>циклоалкил и

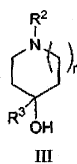
n имеет значение 1;

при этом указанный способ включает взаимодействие соединения формулы IIa



где X представляет собой галоген;

с соединением формулы III



в присутствии соли алкоксида,

с получением указанного соединения формулы I.

28. Способ по п.27, где указанная соль алкоксида представляет собой соль метоксида, этоксида, пропоксида, изопропоксида, н-бутоксида, изобутоксида или трет-бутоксида.

29. Способ по п.27, где указанная соль алкоксида представляет собой соль трет-бутоксида натрия.

30. Способ по п.27, где указанное взаимодействие осуществляют в растворителе.

31. Способ по п.30, где указанным растворителем является толуол.

32. Способ по п.27, где указанное взаимодействие осуществляют при температуре ниже чем около 30°C.

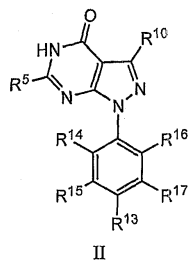
33. Способ по п.27, где молярное отношение указанного соединения формулы III к указанному соединению формулы IIa составляет от около 2:1 до около 1:1.

34. Способ по п.27, где молярное отношение соли алкоксида к указанному соединению формулы IIa составляет от около 2:1 до около 1:1.

35. Способ по п.27, где X представляет собой Cl.

36. Способ по п.27, где  
 $R^2$  представляет собой  $-C(O)O-R^{24}$ ;  
 $R^3$  представляет собой H;  
 $R^5$  представляет собой H;  
 $R^{10}$  представляет собой H;  
 $R^{13}$  представляет собой метилсульфонил;  
 $R^{14}$  представляет собой F;  
 $R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , каждый, представляют собой H;  
 $R^{24}$  представляет собой проп-2-ил;  
n имеет значение 1 и  
m имеет значение 0.

37. Способ по п.27, где указанное соединение формулы II получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы II



с агентом галогенирования с получением указанного соединения формулы IIa.

38. Способ по п.37, где указанный агент галогенирования представляет собой агент хлорирования.  
39. Способ по п.37, где указанный агент галогенирования представляет собой  $POCl_3$ .  
40. Способ по п.37, где указанное взаимодействие указанного соединения формулы II с агентом галогенирования осуществляют в присутствии катализатора.  
41. Способ по п.40, где указанный катализатор представляет собой диметилформамид.  
42. Способ по п.37, где указанное взаимодействие указанного соединения формулы II осуществляют при температуре от около 80 до около 140°C.  
43. Способ по п.37, где молярное отношение агента галогенирования к количеству соединения формулы II составляет от около 50:1 до около 2:1.  
44. Способ по п.37, где молярное отношение соединения формулы II к количеству катализатора составляет от около 1,3:1 до около 1,2:1.

