

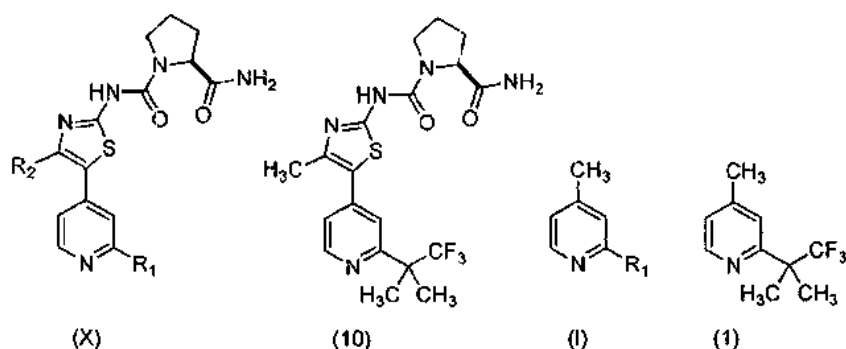
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения производных 2-карбоксамид циклоамино-мочевины, а также к их полезным промежуточным соединениям.

Уровень техники

Способ по настоящему изобретению полезен для получения селективных ингибиторов фосфатидилинозитол (PI) 3-киназы альфа-типа формулы (X), а также их промежуточных соединений. Фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K) включают семейство липидных киназ, которые катализируют перенос фосфатной группы в D-3' позицию содержащих инозитол липидов с получением фосфоинозитол-3-фосфата (PIP), фосфоинозитол-3,4-дифосфата (PIP2) и фосфоинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), который, в свою очередь, действует в качестве вторичного посредника в сигнальных каскадах, направляя белки, содержащие плекстрин-гомологичный, FYVE, Phox и другие связывающие фосфолипиды домены, во множество сигнальных комплексов, часто расположенных на плазматической мембране.

В публикации PCT WO 2010/029082 раскрыты ингибиторы PI3K. Раскрытые в указанной заявке соединения включают 2-амид 1-(4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)пиридин-4-ил]тиазол-2-ил)амид (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты (т.е. соединение формулы (10)). Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения соединений формулы (X), конкретно - к соединению формулы (10), а также к полезным промежуточным соединениям, таким как соединения формулы (I), конкретно - к соединению формулы (1):

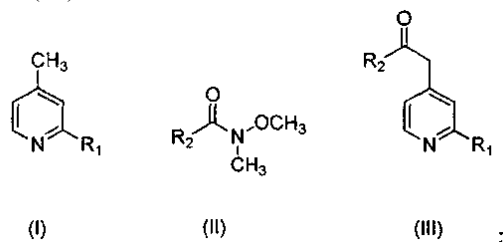


Сущность изобретения

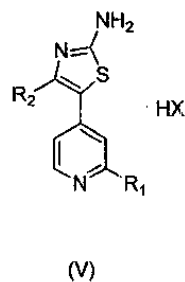
Предусмотрен способ получения соединений формулы (X). Также в настоящем документе предусмотрены промежуточные соединения, а также способы получения указанных промежуточных соединений, которые являются полезными для получения соединений формулы (X). Соединения формул (I)-(X) и соединения формул (1)-(8) и (10) относятся к соединениям, описанным в настоящем документе.

В одном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ получения соединения формулы (X), включающий следующие стадии:

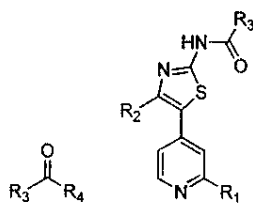
стадия А: взаимодействие соединения формулы (I) с растворителем тетрагидрофураном; и основанием диизопропиламидом лития и взаимодействие полученной смеси с соединением формулы (II) при внутренней температуре реакционной смеси примерно от менее -5 до примерно -15°C, что приводит к получению соединения формулы (III):



стадия В: взаимодействие соединения формулы (III) с тиомочевинной в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий толуол и этанол, и окислитель N-бромсукцинимид, что приводит к получению соединения формулы (V)

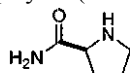


стадия С: взаимодействие соединения формулы (V) с соединением формулы (VII) в реакционной смеси, содержащей растворитель тетрагидрофуран и основание амин, что приводит к получению соединения формулы (VIII)



(VII) (VIII) ;

стадия D: взаимодействие соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX)



(IX)

в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий тетрагидрофуран и воду, что приводит к получению соединения формулы (X),

где R₁ представляет собой разветвленный или линейный C₁-C₇-алкил, который необязательно может быть замещенным один или более раз дейтерием, галогеном или C₃-C₅-циклоалкилом;

R₂ представляет собой метил;

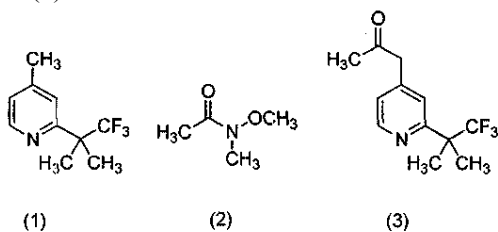
R₃ представляет собой C₆-C₁₄-арилокси;

R₄ представляет собой галоген и

X представляет собой галогенид.

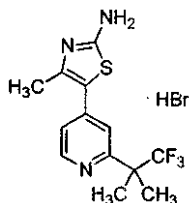
В еще одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения формулы (10), включающий следующие стадии:

стадия А: взаимодействие соединения формулы (1) с растворителем тетрагидрофураном и основанием диизопропиламидом лития и взаимодействие полученной смеси с соединением формулы (2) при внутренней температуре реакционной смеси примерно от менее -5 до примерно -15°C, что приводит к получению соединения формулы (3):



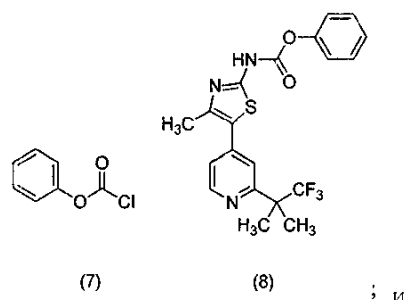
(1) (2) (3) ;

стадия В: взаимодействие соединения формулы (3) с тиомочевинной в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий толуол и этанол, и окислитель N-бромсукцинимид, что приводит к получению соединения формулы (5)

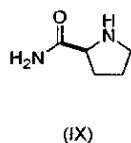


(5) ;

стадия С: взаимодействие соединения формулы (5) с соединением формулы (7) в реакционной смеси, содержащей растворитель тетрагидрофуран и основание амин, что приводит к получению соединения формулы (8):



стадия D: взаимодействие соединения формулы (8) с соединением формулы (IX)



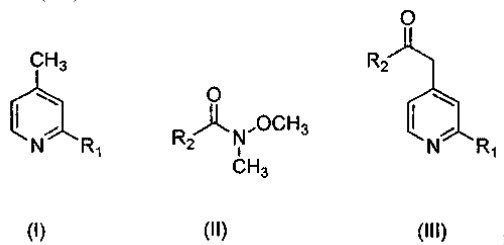
в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий тетрагидрофуран и воду, что приводит к получению соединения формулы (10).

Подробное описание

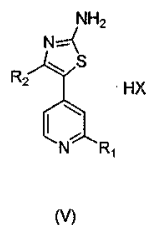
В настоящем документе предусмотрен способ и промежуточные соединения, полезные для получения ингибиторов Р13К. Указанный способ имеет несколько преимуществ перед ранее известными способами (см., например, публикацию РСТ WO 2010/029082). Например, в настоящем способе не используют катализируемые переходными металлами реакции, и поэтому не требуется стадий удаления побочных продуктов, остатков и примесей с переходными металлами. Кроме того, в настоящем способе отсутствуют реакции, которые необходимо проводить при очень низких температурах (например, при -78°C).

В одном из аспектов настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (X), включающий следующие стадии:

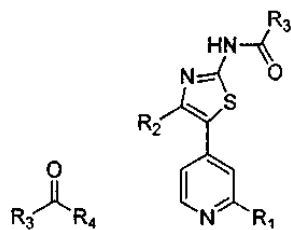
стадия А: взаимодействие соединения формулы (I) с растворителем тетрагидрофураном и основанием диизопропиламидом лития и взаимодействие полученной смеси с соединением формулы (II) при внутренней температуре реакционной смеси примерно от менее -5 до примерно -15°C , что приводит к получению соединения формулы (III):



стадия В: взаимодействие соединения формулы (III) с тиомочевинной в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий толуол и этанол, и окислитель N-бромсукцинимид, что приводит к получению соединения формулы (V)

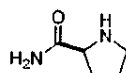


стадия С: взаимодействие соединения формулы (V) с соединением формулы (VII) в реакционной смеси, содержащей растворитель тетрагидрофуран и основание амин, что приводит к получению соединения формулы (VIII)



(VI) (VIII) ;

стадия D: взаимодействие соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX)



(IX)

в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий тетрагидрофуран и воду, что приводит к получению соединения формулы (X),

где R₁ представляет собой разветвленный или линейный C₁-C₇-алкил, который необязательно может быть замещенным один или более раз дейтерием, галогеном или C₃-C₅-циклоалкилом;

R₂ представляет собой метил;

R₃ представляет собой C₆-C₁₄-арилокси;

R₄ представляет собой галоген и

X представляет собой галогенид.

В соответствии с настоящим изобретением основание для стадии А является диизопропиламид лития. Способы получения диизопропиламида лития известны специалистам в данной области (см., например, Smith, A.P.; Lamba, J.J.S.; Fraser, C.L., Org. Syn. Col. Vol. 10: 107, (2004)). В одном варианте осуществления изобретения диизопропиламид лития получают путем депротонирования изопропиламина алкиллитием, таким как н-бутиллитий, н-гексиллитий или н-октиллитий. Безопасность и экономические соображения могут повлиять на выбор реагентов, используемых для получения диизопропиламида лития (см., например, главу 3: Выбор реагента, в "Practical Process Research and Development", Academic Press, 2000). В одном варианте осуществления изобретения диизопропиламид лития получают путем депротонирования диизопропиламина н-гексиллитием. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что растворы диизопропиламида лития в определенных растворителях, таких как ТГФ, следует хранить при температурах равных или ниже 0°C.

В одном варианте осуществления вышеописанных способов используемое для стадии С основание представляет собой амин. В некоторых вариантах осуществления изобретения основание для стадии С представляет собой пиридин.

В соответствии с настоящим изобретением окислитель для стадии В представляет собой N-бромсукцинимид.

В соответствии с настоящим изобретением X выбран из группы, состоящей из галогенида. В предпочтительном варианте X представляет собой бромид.


В предпочтительном варианте описанного выше способа растворитель для стадии А включает тетрагидрофуран и основание для стадии А представляет собой диизопропиламид лития, растворитель для стадии В включает толуол и этанол, окислитель для стадии В представляет собой N-бромсукцинимид, растворитель для стадии С включает тетрагидрофуран, основание для стадии С представляет собой пиридин, а растворитель для стадии D включает тетрагидрофуран и воду.

В различных вариантах описанного выше способа R₁ представляет собой разветвленный или линейный C₁-C₇-алкил, который необязательно может быть замещенным один или более раз дейтерием,

галогеном или C₃-C₅-циклоалкилом. В других вариантах осуществления R₁ представляет собой

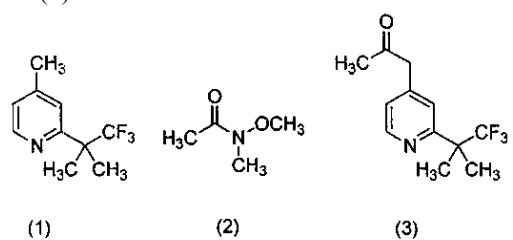
В различных вариантах осуществления указанных выше способов R₂ представляет собой метил.

В различных вариантах R₃ представляет собой C₆-C₁₄-арилокси и R₁ представляет собой галоген. В предпочтительном варианте R₃ представляет собой фенокси и R₄ представляет собой хлор.

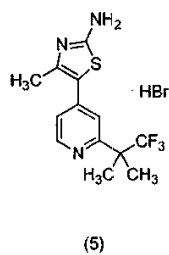
В предпочтительном варианте осуществления указанных выше способов R_1 представляет собой , R_2 представляет собой метил, R_3 представляет собой фенокси, R_4 представляет собой хлор и X представляет собой бромид.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (10), включающий следующие стадии:

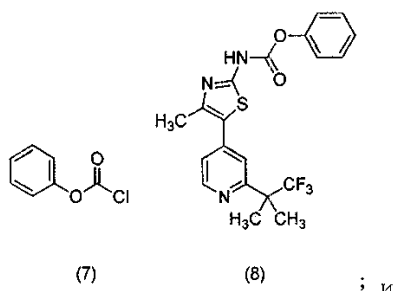
стадия А: взаимодействие соединения формулы (1) с растворителем тетрагидрофураном и основанием диизопропиламидом лития и взаимодействие полученной смеси с соединением формулы (2) при внутренней температуре реакционной смеси примерно от менее -5 до примерно -15°C , что приводит к получению соединения формулы (3):



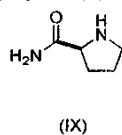
стадия В: взаимодействие соединения формулы (3) с тиомочевинной в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий толуол и этанол, и окислитель N-бромсукцинимид, что приводит к получению соединения формулы (5)



стадия С: взаимодействие соединения формулы (5) с соединением формулы (7) в реакционной смеси, содержащей растворитель тетрагидрофуран и основание амин, что приводит к получению соединения формулы (8):



стадия D: взаимодействие соединения формулы (8) с соединением формулы (IX)



в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий тетрагидрофуран и воду, что приводит к получению соединения формулы (10).

В предпочтительном варианте растворитель для стадии А включает тетрагидрофуран.

В предпочтительном варианте растворитель для стадии В включает толуол и этанол. В предпочтительном варианте растворитель для стадии С включает тетрагидрофуран. В предпочтительном варианте растворитель для стадии D включает тетрагидрофуран и воду.

В соответствии с настоящим изобретением основанием для стадии А является диизопропиламид лития. Способы получения диизопропиламида лития известны специалистам в данной области (см., например, Smith, A.P.; Lamba, J.J.S.; Fraser, C.L., Org. Syn. Col. Vol. 10: 107 (2004)). В одном варианте осуществления изобретения диизопропиламид лития получают путем депротонирования изопропиламина алкиллитием, таким как *n*-бутиллитий, *n*-гексиллитий или *n*-октиллитий. Безопасность и экономические соображения могут повлиять на выбор реагентов, используемых для получения диизопропиламида лития (см., например, главу 3: Выбор реагента, в "Practical Process Research and Development", Academic Press,

2000). В одном варианте осуществления изобретения диизопропиламид лития получают путем депротонирования диизопропиламина *n*-гексиллитием. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что растворы диизопропиламида лития в определенных растворителях, таких как ТГФ, следует хранить при температурах равных или ниже 0°C.

В одном варианте осуществления вышеописанных способов используемое для стадии С основание представляет собой амин. В некоторых вариантах осуществления изобретения основание для стадии С представляет собой пиридин.

В одном варианте осуществления вышеуказанного способа настоящего изобретения окислитель для стадии В представляет собой *N*-бромсукцинимид.

В предпочтительном варианте синтеза соединения формулы (10) растворитель для стадии А включает тетрагидрофуран и основание для стадии А представляет собой диизопропиламид лития, растворитель для стадии В включает толуол и этанол, окислитель для стадии В представляет собой *N*-бромсукцинимид, растворитель для стадии С включает тетрагидрофуран, основание для стадии С представляет собой пиридин, а растворитель для стадии D включает тетрагидрофуран и воду.

Специалист в данной области сможет определить несколько параметров указанных процессов, которые могут быть изменены для получения желаемого результата. Эти параметры включают, например, способы и средства очистки компонентов реакций и растворителей; порядок добавления указанных компонентов реакций и растворителей к реакционной смеси; продолжительность реакции указанных реакционных компонентов и растворителей и температуру и скорость перемешивания, смешивания или взбалтывания компонентов реакции и растворителей во время проведения указанных реакций.

Определения

В настоящем документе термин "низший" или " C_1 - C_7 " означает радикал, имеющий максимум до 7 включительно, в особенности максимум до 4 включительно атомов углерода, причем указанный радикал может быть либо линейным, либо разветвленным с одним или несколькими разветвлениями.

В настоящем документе термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, предпочтительно представляет собой неразветвленный или разветвленный C_1 - C_{12} -алкил, особенно предпочтительно представляет собой линейный или разветвленный C_1 - C_7 -алкил, например метил, этил, *n*- или изопропил, *n*-, изо-, втор- или трет-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил, *n*-ундецил, *n*-додецил, причем особенно предпочтителен метил, этил, *n*-пропил, изопропил и *n*-бутил и изобутил. Алкил может быть незамещенным или замещенным. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются, дейтерий, гидроксильная группа, алкокси, галоген и аминогруппу. Примером замещенного алкила является трифторметил. Циклоалкил также может быть заместителем для алкила. Примером такого случая может служить фрагмент (алкил)-циклопропил или алкандиил-циклопропил, например, $-CH_2$ -циклопропил. C_1 - C_7 -Алкил предпочтительно представляет собой алкил, содержащий от 1 включительно до 7 включительно, предпочтительно от 1 включительно до 4 включительно атомов углерода, и является линейным или разветвленным; предпочтительно низший алкил представляет собой бутил, такой как *n*-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пропил, такой как *n*-пропил или изопропил, этил или предпочтительно метил.

Каждая алкильная часть других групп, таких как "алкокси", "алкоксиалкил", "алкоксикарбонил", "алкоксикарбонилалкил", "алкилсульфонил", "алкилсульфоксил", "алкиламино", "галогеналкил", имеет то же значение, как раскрыто в приведенном выше определении "алкил".

В настоящем документе термин "алкандиил" относится к неразветвленной или разветвленной алкандиильной группе, связанной с двумя различными атомами углерода в группе, и она предпочтительно представляет собой неразветвленный или разветвленный C_1 - C_{12} -алкандиил, особенно предпочтительно представляет собой неразветвленный или разветвленный C_1 - C_6 -алкандиил; например метандиил ($-CH_2-$), 1,2-этандиил ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-этандиил ($(-CH(CH_3)-)$), 1,1-, 1,2-, 1,3-пропандиил и 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-бутандиил, при этом особенно предпочтительно представляет собой метандиил, 1,1-этандиил, 1,2-этандиил, 1,3-пропандиил, 1,4-бутандиил.

В настоящем документе термин "циклоалкил" относится к насыщенному или частично насыщенному моноциклическому, конденсированному полициклическому или спирополициклическому карбоциклу, содержащему от 3 до 12 атомов в кольце на карбоцикл. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают следующие фрагменты: циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкил может быть незамещенным или замещенным; примеры заместителей представлены выше в определении алкила и также включают собственно алкил (например, метил). Такой фрагмент, как $-(CH_3)$ циклопропил, считается замещенным циклоалкилом.

В настоящем документе термин "арил" относится к ароматической гомоциклической системе циклов (т.е. только атомы углерода формируют цикл) с 6 или более атомами углерода; арил предпочтительно представляет собой ароматическую группу, включающую от 6 до 14 атомов углерода в циклах, более предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода в циклах, такую как фенил или нафтил, предпочтительно фенил. Арил может быть незамещенным или замещен одним или более, предпочтительно вплоть до трех, более предпочтительно вплоть до двух заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из незамещенного или замещенного гетероцикла, как описано ниже, особенно пирролидинила, например

пирролидино, оксопирролидинила, например оксопирролидино, C₁-C₇-алкилпирролидинила, 2,5-ди(C₁-C₇-алкил)пирролидинила, например 2,5-ди(C₁-C₇-алкил)пирролидино, тетрагидрофуранила, тиофенила, C₁-C₇-алкилпиразолидинила, пиридинила, C₁-C₇-алкилпиперидинила, пиперидино, пиперидино, замещенного amino или N-моно- или N,N-ди[низший алкил, фенил, C₁-C₇-алканоил и/или фенил-низший алкил]амино, незамещенного или N-низший алкил замещенного пиперидинила, связанного через атом углерода цикла, пиперазино, низшего алкилпиперазино, морфолино, тиоморфолино, S-оксотiomорфолино или S,S-диоксотiomорфолино; C₁-C₇-алкила, amino-C₁-C₇-алкила, N-C₁-C₇-алканоиламино-C₁-C₇-алкила, N-C₁-C₇-алкансульфониламино-C₁-C₇-алкила, карбамоил-C₁-C₇-алкила, [N-моно- или N-ди(C₁-C₇-алкил)карбамоил]-C₁-C₇-алкила, C₁-C₇-алкансульфинил-C₁-C₇-алкила, C₁-C₇-алкансульфонил-C₁-C₇-алкила, фенила, нафтила, от моно- до три-[C₁-C₇-алкил, галоген и/или циано]фенила или от моно- до три-[C₁-C₇-алкил, галоген и/или циано]нафтила, C₃-C₈-циклоалкила, от моно- до три-[C₁-C₇-алкил и/или гидрокси]-C₃-C₈-циклоалкила; галогена, гидрокси, низшего алкокси, низшего алкокси-низшего алкокси, (низшего алкокси)-низшего алкокси-низшего алкокси, галоген-C₁-C₇-алкокси, фенокси, нафтилокси, фенил- или нафтил-низшего алкокси, amino-C₁-C₇-алкокси, низшего алканоилокси, бензоилокси, нафтоилокси, формила (CHO), amino, N-моно- или N,N-ди(C₁-C₇-алкил)амино, C₁-C₇-алканоиламино, C₁-C₇-алкансульфониламино, карбоксы, низшего алкоксикарбонила, например фенил- или нафтил-низшего алкоксикарбонила, такого как бензилоксикарбонил; C₁-C₇-алканоила, такого как ацетил, бензоил, нафтоил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенного карбамоила, такого как N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, где заместители выбраны из низшего алкила, (низшего алкокси)-низшего алкила и гидрокси-низшего алкила; амидино, гуанидино, уреидо, меркапто, низшего алкилтио, фенил- или нафтилтио, фенил- или нафтил-низшего алкилтио, низшего алкилфенилтио-, низшего алкилнафтилтио, галоген-низшего алкилмеркапто, сульфо(-SO₃H), низшего алкансульфонила, фенил или нафтилсульфонила-, фенил или нафтил-низшего алкилсульфонила, алкилфенилсульфонила, галоген-низшего алкилсульфонила, такого как трифторметансульфонил; сульфонамидо, бензосульфонамидо, азидо, азидо-C₁-C₇-алкила, особенно азидометила, C₁-C₇-алкансульфонила, сульфамоида, N-моно- или N,N-ди(C₁-C₇-алкил)сульфамоида, морфолинсульфонила, тиоморфолинсульфонила, циано и нитро; где каждый фенил или нафтил (также фенокси или нафтокси), упомянутый выше в качестве заместителя или части заместителя замещенного алкила (или также замещенного арила, гетероциклила и т.п., упомянутых здесь), является незамещенным или замещенным одним или более, например вплоть до трех, предпочтительно 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, галоген-низшего алкила, такого как трифторметил, гидрокси, низший алкокси, азидо, amino, N-моно- или N,N-ди(низший алкил и/или C₁-C₇-алканоил)амино, нитро, карбоксы, низший алкоксикарбонил, карбамоил, циано и/или сульфамойл.

Термин "арилокси" означает группу, содержащую атом кислорода, который замещен арильной группой, как определено выше.

Термин "гетероарил", используемый в настоящем документе, означает стабильную моноциклическую или бициклическую систему циклов, содержащую вплоть до 7 атомов в каждом цикле, где по меньшей мере один цикл является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Гетероарильные группы в рамках данного определения включают, но не ограничиваясь этим, акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пирразолил, индолил, бензотриазолил, фуранил, тиенил, бензотиенил, бензофуранил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетрагидрохинолин. Как и в случае определения гетероцикла, приведенного ниже, "гетероарил" также охватывает N-оксидные производные любого азотсодержащего гетероарила. В тех случаях, когда гетероарильный заместитель является бициклическим и один цикл является неароматическим или не содержит гетероатомов, следует понимать, что присоединение происходит через ароматический цикл или через содержащий гетероатом цикл соответственно.

В настоящем документе термин "гетероцикл" или "гетероциклил" относится к гетероциклическому радикалу, который является ненасыщенным (=включающим максимально возможное количество сопряженных двойных связей в цикле(ах)), насыщенным или частично насыщенным и предпочтительно является моноциклическим или в более широком воплощении изобретения является бициклическим, или трициклическим, или спироциклическим и содержит от 3 до 24, более предпочтительно от 4 до 16, наиболее предпочтительно от 5 до 10 и в наиболее предпочтительном варианте от 5 до 6 атомов в цикле, где один или более, предпочтительно от одного до четырех, особенно предпочтительно один или два атома в цикле представляют собой гетероатомы (остальные атомы цикла представляют собой атомы углерода). Связующий цикл (т.е. цикл, непосредственно присоединенный к молекуле) предпочтительно включает от 4 до 12, особенно предпочтительно от 5 до 7 атомов в цикле. Термин "гетероциклил" также включает гетероарил. Гетероциклический радикал (гетероциклил) может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими, предпочтительно от 1 до 3, заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из заместителей, определенных выше для замещенного алкила, и/или одним или более из следующих заместителей: оксо (=O), тиокарбонил (=S), имино (=NH), amino-низший алкил. Кроме того, гетероциклил, в частности, представляет собой гетероциклильный радикал, выбранный из группы, состоящей из оксиранила, азиридила, азиридинила, 1,2-оксапиоланила, тиенила (=тиофенила), фуранила,

тетрагидрофуранила, пиранила, тиопиранила, тиантренила, изобензофуранила, бензофуранила, хроменила, 2Н-пирролила, пирролила, пирролинила, пирроллидинила, имидазолила, имидазолидинила, бензимидазолила, пиразолила, пиразинила, пиразолидинила, тиазолила, изстиазолила, дитиазолила, оксазолила, изоксазолила, пиридила, пиразинила, пиримидинила, пиперидинила, пиперазинила, пиридазинила, морфолинила, тиоморфолинила, (S-оксо- или S,S-диоксо)тиоморфолинила, индолизинила, азепанила, диазепанила, особенно 1,4-дiazепанила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолила, бензимидазолила, кумарила, индазолила, триазолила, тетразолила, пуридила, 4Н-хинолизинила, изохинолила, хинолила, тетрагидрохинолила, тетрагидроизохинолила, декагидрохинолила, октагидроизохинолила, бензофуранила, дибензофуранила, бензотиофенила, дибензотиофенила, фталазинила, нафтиридинила, хиноксалила, хиназолинила, хиназолинила, цкннолинила, птеридинила, карбазолила, бета-карболинила, фенантридинила, акридинила, перимидинила, фенантролинила, фуразанила, феназинила, фенотиазинила, феноксазинила, хроменила, изохроманила, хроманила, бензо[1,3]диоксол-5-ила и 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ила, где каждый из этих радикалов является незамещенным или замещенным одним или более, предпочтительно вплоть до трех, заместителями, выбранными из указанных выше для замещенного арила, и/или одним или более из следующих заместителей: оксо (=O), тиокарбонил (=S), имино (=NH)-, имино-нижний алкил.

Термин "гетероатомы" относится к атомам, отличным от углерода и водорода, предпочтительно к азоту (N), кислороду (O) или сере (S), в частности к азоту.

Кроме того, алкильная, алкокси, арильная, арилокси и гетероарильная группы, описанные выше, могут быть "незамещенными" или "замещенными". Термин "замещенный" предназначен для описания фрагментов, имеющих заместители, замещающие водород у одного или более атомов, например С, О или N, в молекуле. Такие заместители могут независимо включать, например, один или более из следующих заместителей: линейный или разветвленный алкил (предпочтительно C₁-C₅), циклоалкил (предпочтительно C₃-C₈), алкокси (предпочтительно C₁-C₆), тиаалкил (предпочтительно C₁-C₆), алкенил (предпочтительно C₂-C₆), алкинил (предпочтительно C₂-C₆), гетероциклический, карбоциклический, арил (например, фенил), арилокси (например, фенокси), аралкил (например, бензил), арилоксиалкил (например, фенилоксиалкил), арилацетамидоил, алкиларил, гетероаралкил, алкилкарбонил и арилкарбонил или другие подобные ацильные группы, гетероарилкарбонил или гетероарильную группу, ((CR'R'')₀₋₃NR'R'') (например, -NH₂); ((CR'R'')₀₋₃CN (например, -CN), -NO₂, галоген (например, -F, -Cl, -Br или -I), ((CR'R'')₀₋₃C(галоген)₃ (например, -CF₃), ((CR'R'')₀₋₃CH(галоген)₂, ((CR'R'')₀₋₃CH₂(галоген), (CR'R'')₀₋₃CONR'R'', ((CR'R'')₀₋₃(CNH)NR'R'', ((CR'R'')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R'', ((CR'R'')₀₋₃CHO, ((CR'R'')₀₋₃O((CR'R'')₀₋₃H, ((CR'R'')₀₋₃S(O)₀₋₃R' (например, -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R'')₀₋₃O((CR'R'')₀₋₃H (например, -CH₂OCH₃ и -OCH₃), ((CR'R'')₀₋₃S((CR'R'')₀₋₃H (например, -SH и -SCH₃), (CR'R'')₀₋₃OH (например, -OH), ((CR'R'')₀₋₃COR', (CR'R'')₀₋₃ (замещенный или незамещенный фенил), ((CR'R'')₀₋₃(C₃-C₈циклоалкил), ((CR'R'')₀₋₃CO₂R' (например, -CO₂H) или ((CR'R'')₀₋₃OR' группу или боковую цепь любой встречающейся в природе аминокислоты; где R' и R'' независимо представляют собой водород, C₁-C₅-алкил, C₂-C₅-алкенил, C₂-C₅-алкинил или арильную группу.

В настоящем документе термин "галоген" или "гало" относится к фтору, бром, хлору или йоду, в частности фтору, хлору. Галогензамещенные группы и фрагменты, такие как алкил, замещенный галогеном (галогеналкил), могут быть моно-, поли или пергалогенированными.

Термин "амин" или "амино" следует понимать широко применительно к молекулам, фрагментам или функциональным группам, как обычно применяется в данной области, и он может относиться к первичным, вторичным или третичным аминам. Термин "амин" или "амино" включает соединения, в которых атом азота ковалентно связан по меньшей мере с одним атомом углерода, атомом водорода или гетероатомом. Термин включает, например, "алкиламино", "ариламино", "диариламино", "алкилариламино", "алкиламиноарил", "ариламиноалкил", "алкаминоалкил", "амид", "амидо" и "аминокарбонил", но не ограничивается ими. Термин "алкиламино" включает группы и соединения, в которых азот связан по меньшей мере с одной дополнительной алкильной группой. Термин "диалкиламино" включает группы, в которых атом азота связан по меньшей мере с двумя дополнительными алкильными группами. Термины "ариламино" и "диариламино" включают группы, в которых азот связан по меньшей мере с одной или двумя арильными группами соответственно. Термины "алкилариламино", "алкиламиноарил" или "ариламиноалкил" относятся к аминогруппе, которая связана по меньшей мере с одной алкильной группой и по меньшей мере одной арильной группой. Термин "алкаминоалкил" относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, связанной с атомом азота, который также связан с алкильной группой.

Примеры

Сокращения.

На фигурах и в тексте используются следующие сокращения:

ТГФ - тетрагидрофуран;

RT - комнатная температура;

$i\text{Pr}_2\text{NH}$ - диизопропиламин;

$i\text{Pr}_2\text{NLi}$ - диизопропиламид лития;

LDA - диизопропиламид лития;

H_2SO_4 - серная кислота;

H_2O - вода;

IPA - изопропил ацетат;

NaCl - хлорид натрия;

MsCl - метансульфонилхлорид;

NaH - гидрид натрия;

$n\text{-BuLi}$ - n -бутиллитий;

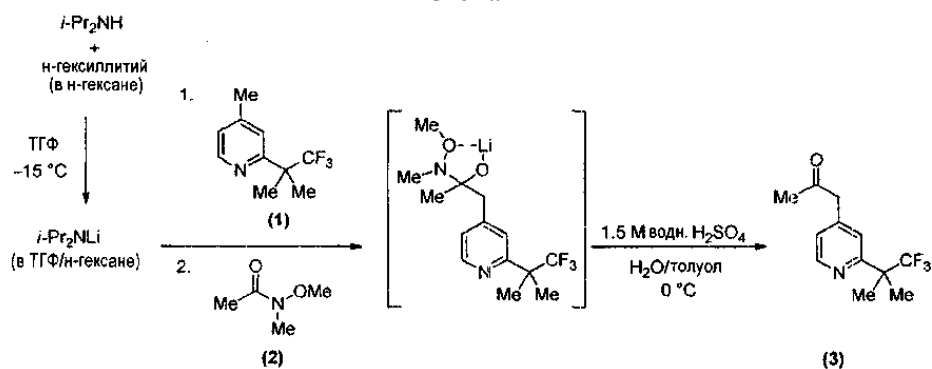
SF_4 - тетрафторид серы;

HCl - соляная кислота;

HF - фтористо-водородная кислота.

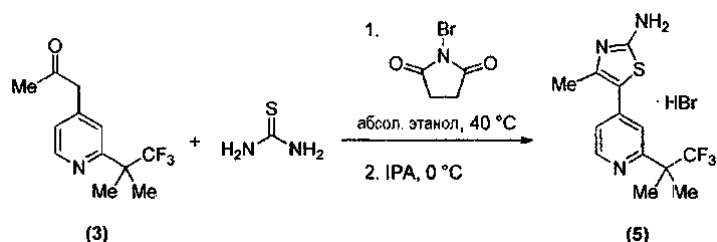
Процедуры синтеза.

Схема 1

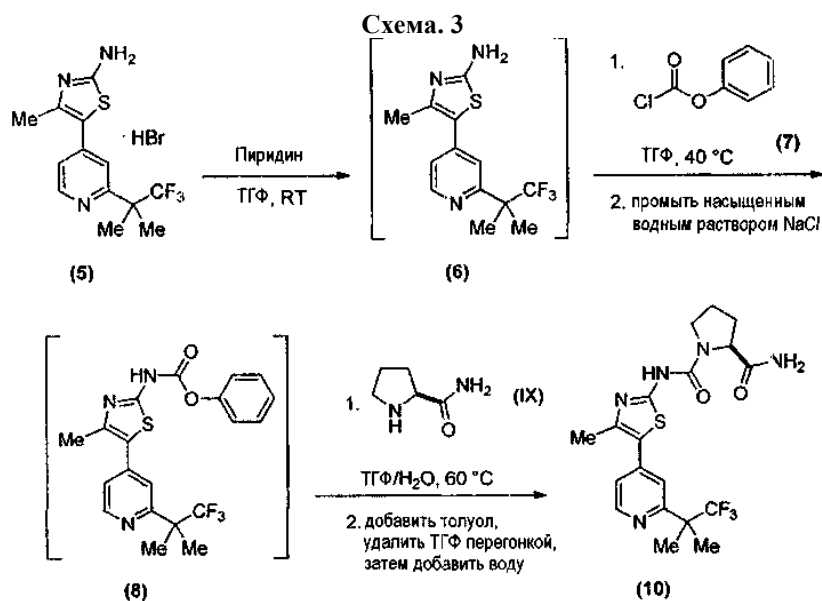


К раствору 1,5 экв. диизопропиламида лития в ТГФ при -15°C , свежеприготовленного из n -гексиллития и диизопропиламина, в течение 30 мин добавляли раствор 1,0 экв. структурного блока (1) в ТГФ. Затем полученный темно-коричнево-красный раствор перемешивали при -15°C в течение 30 мин. Затем в течение 30 мин добавляли раствор 1,15 экв. амида Вейнреба (2) в ТГФ и реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч, а затем приливали к смеси 1,5 М водного раствора серной кислоты и толуола при 10°C . Двухфазную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин. Значение pH водного слоя составляло $2 < \text{pH} < 4$, предпочтительно pH 3. После разделения фаз органический слой промывали водой, а затем концентрировали при 50°C в вакууме до приблизительно 15-20% от первоначального объема, получая раствор неочищенного кетона (3) в толуоле.

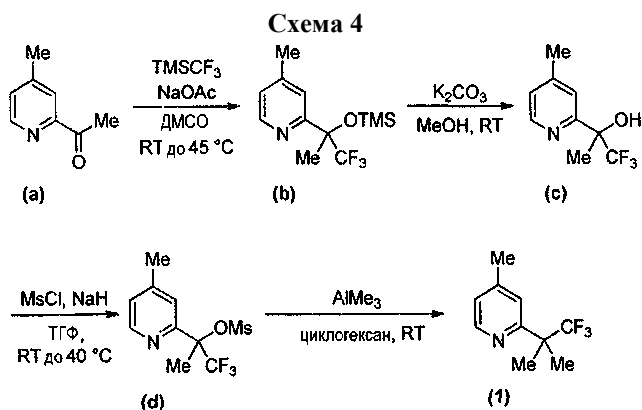
Схема 2



Раствор 1,0 экв. неочищенного (3) в толуоле разбавляли абсолютным этанолом при комнатной температуре, затем добавляли 1,10 экв. тиомочевину. Желтую суспензию нагревали до 40°C и в течение 30 мин порциями добавляли приблизительно 1,01 экв. твердого N -бромсукцинимид. После завершения добавления полученный красный прозрачный раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли изопропилацетатом (IPA) и мелкодисперсную желто-оранжевую суспензию охлаждали до 0°C в течение 1,5 ч. После фильтрации через пористый стеклянный фильтр и последующей промывки был получен влажный продукт реакции (5), который был окончательно высушен при 50°C в вакууме.



К желтой суспензии 1,0 экв. соединения (5) в ТГФ при комнатной температуре добавляли 2,0 экв. пиридина. Реакционную смесь нагревали до 40°C, затем в течение 30 мин добавляли раствор 1,0 экв. фенолхлорформиата (7) в ТГФ. После перемешивания при 40°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия и перед разделением фаз двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Органический слой нагревали до 60°C, затем в течение 30 мин добавляли раствор 1,0 экв. L-пролинамида (IX) в воде. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, затем реакционную смесь охлаждали до 50°C, затем добавляли толуол, после чего удаляли ТГФ с помощью перегонки в вакууме. Полученную суспензию обрабатывали водой и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 10°C в течение 2 ч. После перемешивания при 10°C в течение еще 30 мин не совсем белую суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали толуолом, и затем сушили при 50°C в вакууме с получением (10).



4-Метил-2-(2,2,2-трифтор-1-метил-1-триметилсиланилксиэтил)пиридин (b).

К мелкодисперсной белой суспензии ацетата натрия (96,0 г, 117 ммоль, 1,0 экв.) в 1 л ДМСО добавляли 2-ацетил-4-метилпиридин (158 г, 117 ммоль, 1,0 экв.). После дополнительного разбавления 0,5 л ДМСО в течение 75 мин добавляли триметилтрифторметилсилан (375 г, 2,64 ммоль, 2,2 экв.). Во время добавления реагента реакционный сосуд помещали в охлаждающую баню с температурой 10°C, чтобы поддерживать внутреннюю температуру в интервале 20-25°C. Полученную темную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем реакцию останавливали осторожным добавлением 1,5 л воды в течение 20 мин. Во время добавления воды реакционный сосуд помещали в охлаждающую баню с температурой -5°C, чтобы поддерживать внутреннюю температуру в интервале 10-25°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 мин смесь разбавляли 3 л этилацетата и перемешивали в течение еще 15 мин. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали 2 л этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 3 л насыщенного водного NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 346 г (106%, 88,6% по площади ВЭЖХ) несущего трифторметильную группу соединения (b) в виде коричневого сильно пахнущего масла.

1,1,1-Трифтор-2-(4-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ол (c).

К раствору 4-метил-2-(2,2,2-трифтор-1-метил-1-триметилсиланилксиэтил)пиридина (b) (346 г, 125 ммоль, 1,0 экв.) в 1,5 л метанола при комнатной температуре добавляли твердый K₂CO₃ (344 г,

249 ммоль, 2,0 экв.). Полученную суспензию бежевого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали через фильтровальную бумагу. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением твердого интенсивно пахнущего остатка. Остаток растворяли в 1 л этилацетата и промывали водой (2×1 л). После сушки над $MgSO_4$ и фильтрации концентрирование в вакууме давало 252 г (98%) спирта (с) в виде масла.

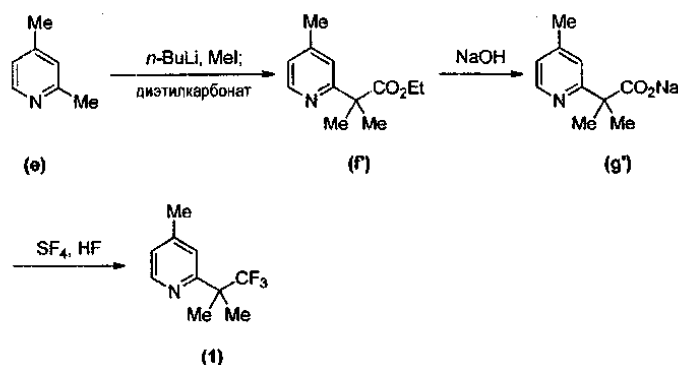
1,1,1-Трифтор-2-(4-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ил метансульфонат (d).

К суспензии $NaNH$ (60% в минеральном масле, 23,4 г, 585 ммоль, 1,5 экв.) в 1 л ТГФ при $0^\circ C$ в течение 34 мин по каплям добавляли раствор 1,1,1-трифтор-2-(4-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ола (с) (80 г, 390 ммоль, 1,0 экв.) в 200 мл ТГФ. Происходило выделение газа, реакционная смесь становилась коричневатой. Реакционную смесь нагревали до $40^\circ C$ и перемешивали при $40^\circ C$ в течение 45 мин до прекращения выделения газа. После охлаждения до комнатной температуры в течение 30 мин по каплям добавляли раствор метансульфонилхлорида (45,6 мл, 585 ммоль, 1,5 экв.) в 50 мл ТГФ. Внутреннюю температуру поднимали до $36^\circ C$ и реакционная смесь превращалась в светло-коричневую суспензию. Реакционную смесь нагревали до $40^\circ C$ и перемешивали при этой температуре в течение 15 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение ночи. Реакцию осторожно останавливали добавлением 750 мл воды при охлаждении на бане со льдом. Полученную коричневую двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем фазы разделяли. Водный слой экстрагировали 750 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. После сушки над $MgSO_4$, фильтрации и концентрирования в вакууме получали твердое вещество бежевого цвета. Остаток повторно растворяли в 300 мл этилацетата, получая мутный раствор, затем фильтровали через слой силикагеля (120 г) и элюировали 600 мл этилацетата. Концентрирование в вакууме давало бежевое твердое вещество, которое растворяли в 400 мл гептана и 150 мл этилацетата при кипячении с обратным холодильником. После горячей фильтрации через фильтровальную воронку продукт кристаллизовали при $0^\circ C$. Кристаллы собирали фильтрованием, промывали холодным гептаном/этилацетатом 8:3 (2×80 мл) и сушили ($50^\circ C$, 10 мбар) в течение ночи с получением 94,0 г (85%) мезилата (d) в виде белых кристаллов.

4-Метил-2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин (1).

К суспензии 1,1,1-трифтор-2-(4-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ил метансульфоната (d) (5,68 г, 20,1 ммоль, 1,0 экв.) в 60 мл циклогексана при $10^\circ C$ по каплям в течение 15 мин добавляли $AlMe_3$ в гексане (2,0 М, 15,0 мл, 30 ммоль, 23,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали осторожным добавлением 100 мл воды при $0^\circ C$ и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После фильтрации через слой материала Cellflock с элюцией этилацетатом фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором $NaCl$. После сушки над Na_2SO_4 , фильтрации и концентрирования в вакууме получали слегка коричневатое масло, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ТВМЕ, 9:1), что давало 1,15 г (28%) требуемого соединения (1) в виде бесцветного масла.

Схема 5



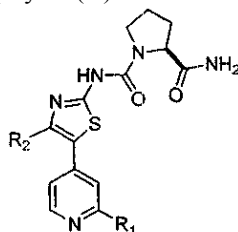
К раствору n -бутиллития (2,04 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране максимум при $-40^\circ C$ в течение 60 мин добавляли раствор 2,4-диметилпиридина (e) (2,02 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране, поддерживая температуру ниже $-30^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при максимальной температуре $-30^\circ C$. В течение 60 мин при поддержании температуры ниже $-30^\circ C$ добавляли раствор диэтилкарбоната (1,00 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране.

Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. После охлаждения до $0^\circ C$ в течение 40 мин добавляли метилиодид (2,15 экв.), поддерживая температуру ниже $25^\circ C$. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 1 М HCl и доводили pH до значения pH 8-9. После перемешивания в течение 15 мин фазы разделяли и органическую фазу промывали водой. Перегонка при $35^\circ C$ в вакууме давала сырой диметилированный эфир (f). Эфир (f) затем в течение 2 ч добавляли к раствору

гидроксида натрия (1,05 экв.) в этаноле при 78°C. Затем дополнительно добавляли этанол, и реакционную смесь перемешивали при 78°C в течение 2 ч. Объем уменьшали приблизительно до 50% путем перегонки при нормальном давлении. После охлаждения до комнатной температуры добавляли трет-бутилметилловый эфир, и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После охлаждения до 5-10°C проводили фильтрацию и осадок на фильтре промывали дихлорметаном. Влажный продукт сушили при 60-70°C в вакууме с получением натрия карбоксилата (g'). Соединение (g') подвергали взаимодействию с тетрафторидом серы и фтористо-водородной кислотой с получением соединения (1).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

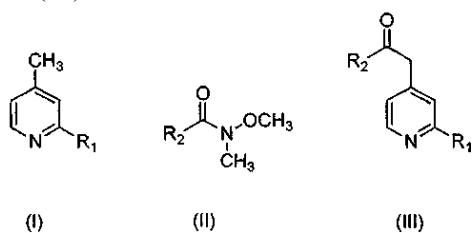
1. Способ получения соединения формулы (X)



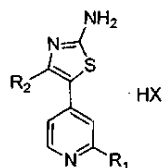
(X)

включающий следующие стадии:

стадия А: взаимодействие соединения формулы (I) с растворителем тетрагидрофураном и основанием диизопропиламидом лития и взаимодействие полученной смеси с соединением формулы (II) при внутренней температуре реакционной смеси примерно от менее -5 до примерно -15°C, что приводит к получению соединения формулы (III):

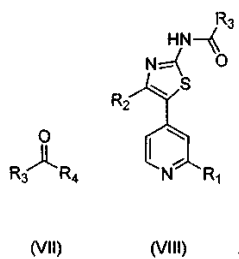


стадия В: взаимодействие соединения формулы (III) с тиомочевинной в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий толуол и этанол, и окислитель N-бромсукцинимид, что приводит к получению соединения формулы (V)

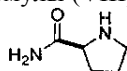


(V)

стадия С: взаимодействие соединения формулы (V) с соединением формулы (VII) в реакционной смеси, содержащей растворитель тетрагидрофуран и основание амин, что приводит к получению соединения формулы (VIII):



стадия D: взаимодействие соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX)



(IX)

в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий тетрагидрофуран и воду, что приводит к получению соединения формулы (X),

где R₁ представляет собой разветвленный или линейный C₁-C₇-алкил, который необязательно может быть замещенным один или более раз дейтерием, галогеном или C₃-C₅-циклоалкилом;

R₂ представляет собой метил;

R₃ представляет собой C₆-C₁₄-арилокси;

R₄ представляет собой галоген и

X представляет собой галогенид.

2. Способ по п.1, где полученная смесь соединения формулы (I) и растворителя тетрагидрофурана и основания диизопропиламида лития стадии А взаимодействует с соединением формулы (II) при внутренней температуре около -15°C.

3. Способ по п.1, где основание для стадии С представляет собой пиридин.

4. Способ по любому из пп.1-3, где



R₁ представляет собой H₃C

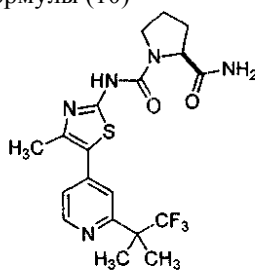
R₂ представляет собой метил;

R₃ представляет собой фенокси;

R₄ представляет собой хлор и

X представляет собой бромид.

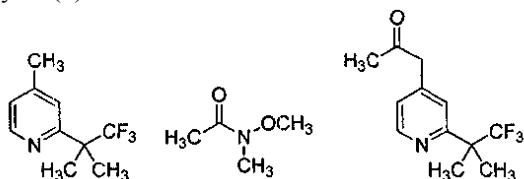
5. Способ получения соединения формулы (10)



(10)

включающий следующие стадии:

стадия А: взаимодействие соединения формулы (1) с растворителем тетрагидрофураном и основанием диизопропиламидом лития и взаимодействие полученной смеси с соединением формулы (2) при внутренней температуре реакционной смеси примерно от менее -5 до примерно -15°C, что приводит к получению соединения формулы (3):



(1)

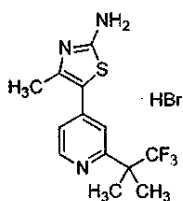
(2)

(3)

;

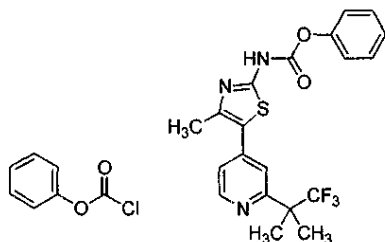
стадия В: взаимодействие соединения формулы (3) с тиомочевинной в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий толуол и этанол, и окислитель N-бромсукцинимид, что приводит к получению соединения формулы (5):

025381



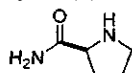
(5) ;

стадия С: взаимодействие соединения формулы (5) с соединением формулы (7) в реакционной смеси, содержащей растворитель тетрагидрофуран и основание амин, что приводит к получению соединения формулы (8):



(7) (8) ; и

стадия D: взаимодействие соединения формулы (8) с соединением формулы (IX)



(IX)

в реакционной смеси, содержащей растворитель, включающий тетрагидрофуран и воду, что приводит к получению соединения формулы (10).

6. Способ по п.5, где полученная на стадии А смесь, содержащая соединение формулы (1), растворитель тетрагидрофуран и основание диизопропиламид лития, взаимодействует с соединением формулы (2) при внутренней температуре реакционной смеси около -15°C .

7. Способ по п.5 или 6, где основание для стадии С представляет собой пиридин.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2