

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032460

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.05.31

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)

(21) Номер заявки
201790343

(22) Дата подачи заявки
2015.02.13

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУЛЬФАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

(31) 14155137.4

(32) 2014.02.14

(33) EP

(43) 2017.06.30

(62) 201691618; 2015.02.13

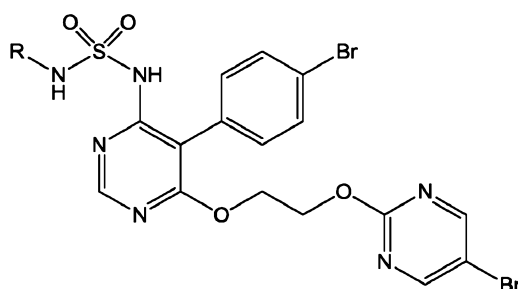
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ
ЛТД (CH)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A1-02053557
WO-A1-03055863
WO-A1-2009024906

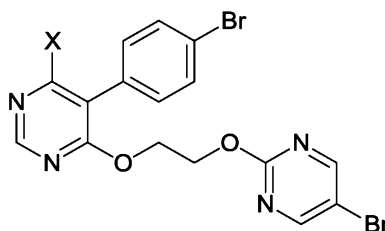
(72) Изобретатель:
Абеле Штефан, Фюнель Жак-Алексис,
Шиндельхольц Иван (CH)

(57) Изобретение относится к вариантам способа получения соединения формулы I



I

в которой R означает н-пропил, или его соли, включая взаимодействие соединения формулы I-1



I-1

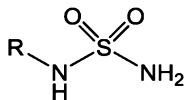
в которой X означает бром, хлор или фтор, с соединением формулы I-2

B1

032460

032460

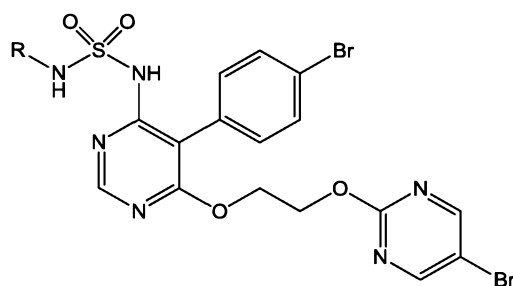
B1



I-2

в которой R означает н-пропил, или солью указанного соединения формулы I-2, причем данную реакцию осуществляют в присутствии основания в полярном апротонном органическом растворителе или полярной смеси апротонных органических растворителей, и если X означает бром или хлор, в присутствии гидрата фторида тетра-н-бутиламмония или фторида цезия. Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы I-1 в способе получения соединения формулы I.

Настоящее изобретение относится к вариантам способа получения сульфамидных производных пириимидина формулы I



I

в которой R представляет собой н-пропил, или его соли.

Соединения формулы I являются антагонистами эндотелиновых рецепторов, которые впервые были раскрыты в заявке WO 02/053557. Среди этих соединений мацитентан (соединение формулы I, в которой R означает н-пропил, химические названия N-[5-(4-бромфенил)-6-[2-[(5-бром-2-пиридинил)окси]этокси]-4-пиридинил]-N'-пропилсульфамид или диамид N-[5-(4-бромфенил)-6-{2-[(5-бромпиридин-2-ил)окси]этокси}пиридин-4-ил]-N'-пропилсерной кислоты) является антагонистом эндотелиновых рецепторов, который, в частности, одобрен Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным веществам и Европейской комиссией для лечения легочной артериальной гипертензии. Последняя стадия одного из возможных путей получения, описанная в WO 02/053557, именуемая "Возможность А" и "Возможность В", может быть резюмирована, как показано на схеме A1 ниже.

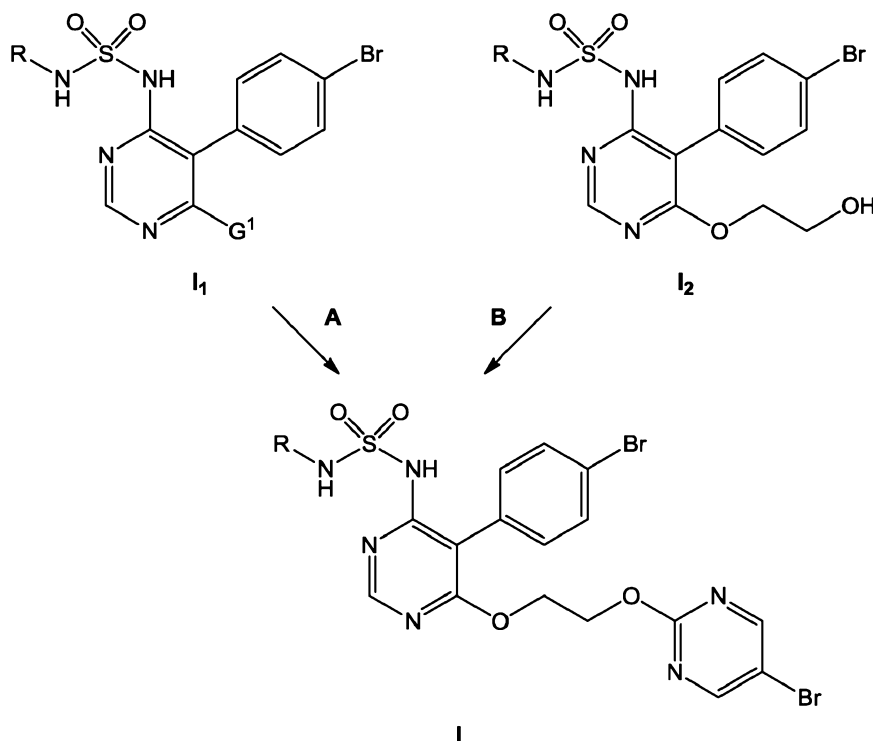


Схема A1

На схеме A1 G¹ представляет собой реакционноспособный остаток, и предпочтительно атом хлора. К тому же получение мацитентана в соответствии с "Возможностью В" из WO 02/053557 было описано в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

Таким образом,

KOtBu добавляли к раствору большого избытка этиленгликоля в диметоксиэтаноле и к нему добавляли соединение формулы I₁, в которой G¹ означает Cl (см. схему A1 выше), после нагревания при 100°C в течение 70 ч обработки, включающей в себя экстракцию и очищение колоночной хроматографией, получали соединение формулы I₂ с выходом 86%;

соединение формулы I₂ добавляли к суспензии NaN в ТГФ, смесь перемешивали и разбавляли с ДМФА до добавления 5-бром-2-хлорпиридина, после нагревания при 60°C и обработки, включающей в себя стадии экстракции и кристаллизации, получали мацитентан с выходом 88%.

Тем не менее, способ получения мацитентана, описанный выше, не пригоден для получения мацитентана с достаточной чистотой, если только для удаления примесей из соединения формулы I₂, включая этиленгликоль, не предпринять множество стадий очистки до того, как осуществлять стадию, соответствующую "Возможности В" из WO 02/053557. В этом отношении следует упомянуть, что этиленгликоль в действительности является вредным и его довольно трудно удалить дистилляцией вследствие высокой точки кипения.

Кроме того, соединение формулы I, в которой R означает H, было раскрыто в WO 2009/024906. Последние стадии возможных способов получения, описанные в WO 2009/024906, могут быть объединены, как показано в схеме A2, в дальнейшем.

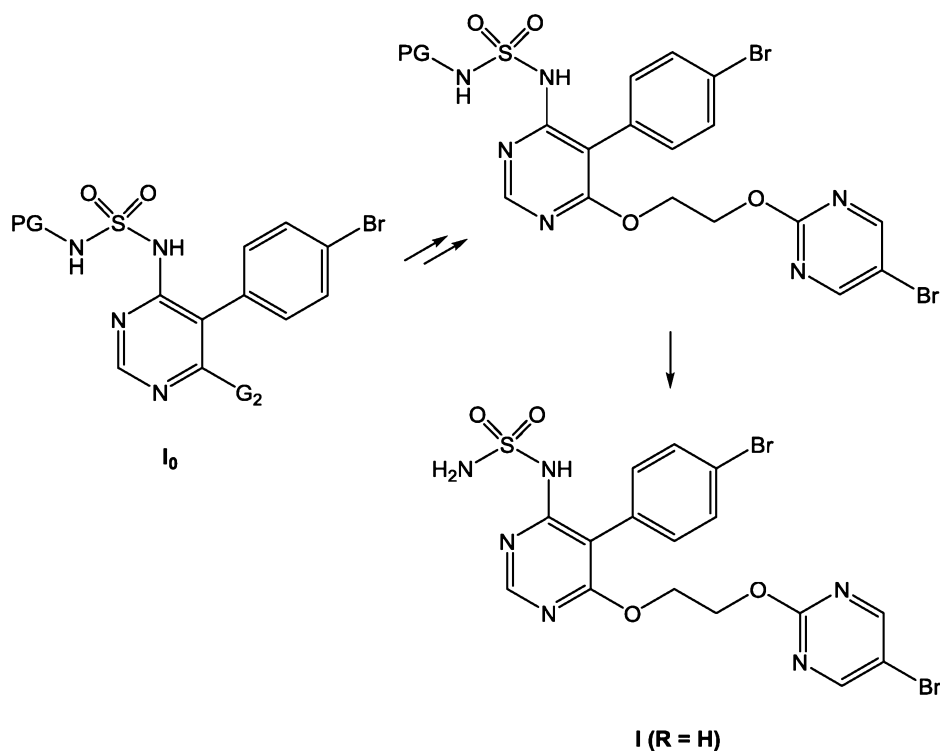


Схема A2

В схеме A2, G₂ представляет собой реакционноспособную группу, такую как атом галогена (предпочтительно атом хлора) и PG представляет собой защитную группу, такую как бензильная группа или 4-метокси- или 2,4-диметоксибензильная группа.

Согласно способу, описанному в WO 2009/024906 (см. схему A2), соединение формулы I₀ может вступать в реакцию с этиленгликолем в присутствии основания, в присутствии или при отсутствии дополнительного растворителя и предпочтительно при повышенных температурах. Полученное промежуточное соединение может вступать в реакцию с 5-бром-2-хлорпиримидином или эквивалентной реакционноспособной единицей в присутствии сильного основания в растворителе, таком как ТГФ, ДМФА, диоксан и т.д., или их смесях. Затем защитную группу PG можно удалить при помощи стандартных способов, чтобы получить соединение формулы I в которой R означает H.

Способ получения, раскрытый в WO 2009/024906, который также можно попробовать с PG=Fmoc или PG=Boc, также обладает недостатком, заключающимся в применении этиленгликоля в одной из его последних стадий.

Наряду с тем, что способы получения с применением этиленгликоля в одной из конечных стадий обладают известными недостатками, тем не менее, специалисту в данной области техники не будет известен любой действительно альтернативный способ, предлагающий приемлемый ожидаемый результат. В частности, специалист в данной области техники будет предполагать, что реакция, представленная на схеме 0 ниже, в которой X представляет собой атом галогена, такой как фтор, бром или хлор, и R представляет собой водород или алкил, скорее всего не будет протекать, потому что пиримидиновая кольцевая система соединения формулы I-1 дезактивирована электронными воздействиями, делая, таким образом, нуклеофильное ароматическое замещение маловероятным.

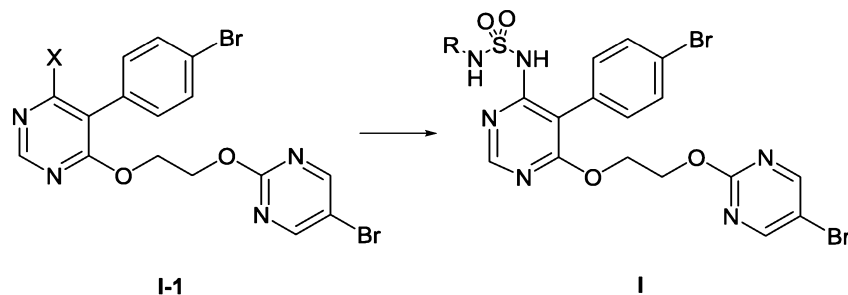


Схема 0

В этом отношении можно сослаться, например, на руководство March's Advanced Organic Chemistry (см. раздел "Reactivity" главы "Aromatic Substitution, Nucleophilic and Organometallic" в March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structures, шестое издание (2007), 864-867). Таким образом, специалисту в данной области техники известно, что соединение формулы I-1 деактивируется в отношении нуклеофильного ароматического замещения благодаря его алкокси боковой цепи. Кроме этого, специалисту в данной области техники в то же самое время также известно, что сульфамид или н-пропиламиносульфонамид являются бедными нуклеофилами (мезомерный эффект приводит к делокализации N-неподеленной пары с серой).

В соответствии с ожидаемой неудачей осуществления реакции нуклеофильного ароматического замещения изобретатели смогли, таким образом, экспериментально обнаружить, что реакция соединения формулы I-1, в которой X означает хлор со стандартными фторирующими средствами, такими как KF или NaF, не обеспечивала фторированное промежуточное соединение с достаточной чистотой и выходом. Кроме того, было также исследовано, что реакция соединения формулы I-1, в которой X означает хлор, с сульфамидом не происходила при 70°C в ДМСО. Эти полученные данные подтверждают факт того, что соединение формулы I-1 не пригодно для нуклеофильного замещения, в особенности если нуклеофил, который собираются использовать в нуклеофильном ароматическом замещении, представляет собой бедный нуклеофил, такой как сульфамид.

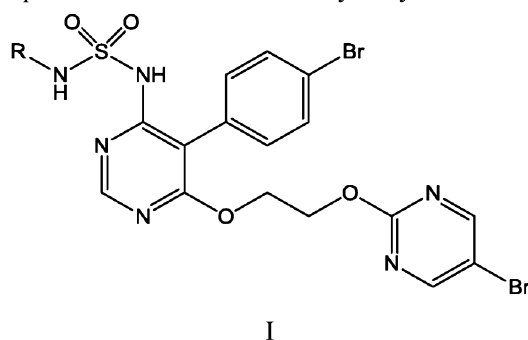
В настоящее время неожиданно было обнаружено, что все же был возможен альтернативный способ получения соединений формулы I, в котором сульфамидная функция будет введена в последней стадии нуклеофильным замещением на пиридиноловом ядре. Тем не менее, введение сульфамидной функции вследствие нуклеофильного замещения на пиридиноловом ядре удовлетворительным образом возможно только при применении определенных условий реакции, обнаруженных изобретателями и описанных в дальнейшем.

Таким образом, указан альтернативный способ, требуемый получения фторированного промежуточного соединения с высокой чистотой, которой можно достичь надлежащим образом только используя фторирующее средство гидрат фторида тетра-н-бутиламмония или фторид цезия.

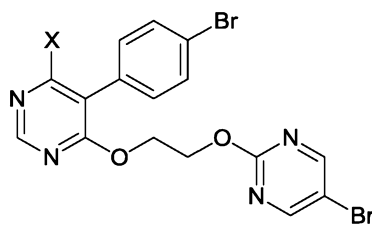
Существенное преимущество этого альтернативного способа состоит в том, что в последней стадии в нем допускается применение производного пиридина, уже имеющего функционализированную боковую цепь в положении 6 (т.е. боковую цепь 2-(5-бром-пиридин-2-илокси)-этокси), что позволяет избежать применения избытка этиленгликоля (требуемого в определенное время для получения боковой цепи 2-(5-бром-пиридин-2-илокси)этокси, см., например, WO 02/053557 или Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861) в последней стадии способа получения. Кроме того, в этом способе допускается применение одного промежуточного соединения для получения за одну стадию любого соединения формулы I, в которой R представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или бензил.

В дальнейшем представлены различные варианты осуществления изобретения.

1) В первую очередь изобретение относится к способу получения соединения формулы I

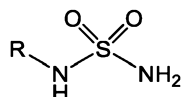


в которой R означает н-пропил, или его соли, включая взаимодействие соединения формулы I-1



I-1

в которой X означает бром, хлор или фтор (и в особенности хлор или фтор), с соединением формулы I-2



I-2

в которой R означает n-пропил, или соль указанного соединения формулы I-2, причем реакцию осуществляют в присутствии основания в полярном апротонном органическом растворителе или полярной смеси апротонных органических растворителей, и если X означает бром или хлор, в присутствии гидрата фторида тетра-n-бутиламмония или фторида цезия.

2) Предпочтительно основание, используемое в способе в соответствии с вариантом осуществления 1), будет выбрано из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na₂CO₃, K₂CO₃ и Cs₂CO₃, а именно из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na₂CO₃ и K₂CO₃.

3) В особенности основание, используемое в способе в соответствии с вариантом осуществления 1), будет представлять собой K₂CO₃.

4) Предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 3) следует осуществлять при температуре от 20 до 140°C.

5) Более предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 3) следует осуществлять при температуре от 60 до 80°C.

6) Также предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 5) будет таким, что от 0,9 до 4 эквивалентов (и в особенности от 0,9 до 1,5 эквивалентов) соединения формулы I-2 используют на эквивалент соединения формулы I-1.

7) Более предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 5) будет таким, что от 1 до 3 эквивалентов (например, от 1 до 1,5 эквивалентов, а именно от 1 до 1,2 эквивалентов) соединения формулы I-2 используют на эквивалент соединения формулы I-1.

8) Кроме того, взаимодействие соединения формулы I-1, в которой X означает хлор, с соединением формулы I-2 в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 7) предпочтительно будет таким, что от 1,1 до 10 эквивалентов гидрата фторида тетра-n-бутиламмония или фторида цезия используют на эквивалент соединения формулы I-1.

9) В особенности взаимодействие соединения формулы I-1, в которой X означает хлор с соединением формулы I-2, в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 7) будет таким, что от 2 до 4 эквивалентов гидрата фторида тетра-n-бутиламмония или фторид цезия используют на эквивалент соединения формулы I-1.

10) Также предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 9) будет таким, что от 1,5 до 10 эквивалентов (а именно от 1,5 до 5 эквивалентов) основания используют на эквивалент соединения формулы I-1.

11) Более предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 9) будет таким, что от 2 до 7 эквивалентов (а именно от 2 до 4 эквивалентов) K₂CO₃ используют на эквивалент соединения формулы I-1.

12) В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе согласно одному из вариантов осуществления от 1) до 11) будет таким, что полярный апротонный органический растворитель или полярную смесь апротонных органических растворителей выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAc, DME, ДМФА, ДМСО, сульфолан и смесь из двух растворителей, причем первый из этих двух растворителей выбирают из группы, которая включает

толуол и ДХМ, и второй из этих двух растворителей выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAc, DME, ДМФА, ДМСО, сульфолан и смесь толуола, ДХМ, и третий растворитель выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAc, DME, ДМФА, ДМСО и сульфолан.

13) Предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе в соответствии с вариантом осуществления 12) будет таким, что полярный апротонный органический растворитель или полярная смесь апротонных органических растворителей содержит диметилсульфоксид.

14) Более предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в способе в соответствии с вариантом осуществления 12) следует осуществлять с применением диметилсульфоксида в качестве растворителя.

15) Предпочтительно, если соединение формулы I-1 является таким, что X означает бром или хлор, способ вариантов осуществления с 1) по 14) следует осуществлять в присутствии гидрата фторида тетра-н-бутиламмония.

16) В другом предпочтительном варианте осуществления способ вариантов осуществления с 1) по 15) будет таким, что X означает хлор, и взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 осуществляют в присутствии гидрата фторида тетра-н-бутиламмония и используя диметилсульфоксид в качестве растворителя.

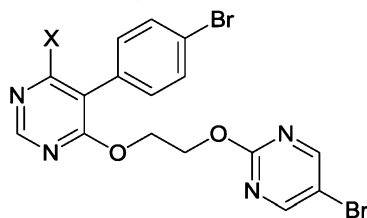
17) Альтернативно если соединение формулы I-1 является таким, что X означает бром или хлор, способ вариантов осуществления с 1) по 14) предпочтительно следует осуществлять в присутствии фторида цезия.

18) Предпочтительно способ варианта осуществления 16) будет таким, что от 1.1 до 4 эквивалентов (а именно от 1.1 до 1.5 эквивалентов или от 1.1 до 1.3 эквивалентов) фторида цезия используют на эквивалент соединения формулы I-1.

19) В особенности способ варианта осуществления 16) будет таким, что от 2.5 до 3.5 эквивалентов фторида цезия используют на эквивалент соединения формулы I-1.

22) Предпочтительно в способе в соответствии с вариантом осуществления 21) соединение формулы I или его соль будет таким, что R означает н-пропил.

27) Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы I-1



I-1

в которой X означает бром, хлор или фтор, и его соли в способе получения соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1), или его соли.

28) В соответствии с одним вариантом варианта осуществления 27) соединение формулы I-1 или его соль в применении варианта осуществления 27) будет таким, что X означает хлор.

29) В соответствии с другим вариантом варианта осуществления 27), соединение формулы I-1 или его соль в применении варианта осуществления 27) будет таким, что X означает фтор.

35) Предпочтительно применение в соответствии с вариантом осуществления 26) будет включать в себя взаимодействие соединения формулы I-1 или его соли с гидратом фторида тетра-н-бутиламмония.

36) В соответствии с одним вариантом применения в соответствии с вариантом осуществления 35) взаимодействие соединения формулы I-1 в соответствии с вариантом осуществления 26) или его соли с гидратом фторида тетра-н-бутиламмония следует осуществлять в присутствии основания.

37) Предпочтительно применение в соответствии с вариантом осуществления 36) будет таким, что основание выбирают из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na₂CO₃, K₂CO₃ и Cs₂CO₃ (и в особенности так, что основание выбирают из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na₂CO₃ и K₂CO₃).

38) Более предпочтительно применение в соответствии с вариантом осуществления 36) будет таким, что основание представляет собой K₂CO₃.

39) В соответствии с другим вариантом применения в соответствии с вариантом осуществления 35) взаимодействие соединения формулы I-1 в соответствии с вариантом осуществления 26) или его соли с гидратом фторида тетра-н-бутиламмония следует осуществлять при отсутствии основания.

40) Кроме того, изобретение относится к применению, как определено в одном из вариантов осуществления с 35) по 39), причем полученное таким образом соединение формулы I-1 затем применяют для получения соединения формулы I как определено в варианте осуществления 1).

41) Предпочтительно применение варианта осуществления 40) будет таким, что получение соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1), следует осуществлять путем взаимодействия полученного таким образом соединения формулы I-1 или его соли с соединением формулы I-2, как определено в варианте осуществления 2), или его соли в присутствии основания в полярном апротонном органическом растворителе или полярной смеси апротонных органических растворителей.

42) Предпочтительно основание, используемое в способе в соответствии с вариантом осуществления 41), будет выбрано из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 и K_2CO_3 .

43) В особенности основание, используемое в способе в соответствии с вариантом осуществления 41), будет представлять собой K_2CO_3 .

44) В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления применения вариантов осуществления с 41) по 43) взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 будет таким, что полярный апротонный органический растворитель или полярную смесь апротонных органических растворителей выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО, сульфолан и смесь из двух растворителей, причем первый из этих двух растворителей выбирают из группы, которая включает толуол и ДХМ, и второй из этих двух растворителей выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО, сульфолан и смесь толуола, ДХМ, и третий растворитель выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО и сульфолан.

45) Предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в применении в соответствии с вариантом осуществления 44) будет таким, что полярный апротонный органический растворитель или полярная смесь апротонных органических растворителей содержит диметилсульфоксид.

46) Более предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в применении в соответствии с вариантом осуществления 44) следует осуществлять, используя диметилсульфоксид в качестве растворителя.

47) В качестве альтернативного предпочтительного варианта осуществления применение в соответствии с вариантом осуществления 34) будет таким, что способ получения соединения формулы I-1, как определено в варианте осуществления 26), будет включать в себя взаимодействие соединения формулы I-1 или его соли с фторидом цезия в присутствии основания.

48) Предпочтительно применение в соответствии с вариантом осуществления 47) будет таким, что основание выбирают из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 и Cs_2CO_3 .

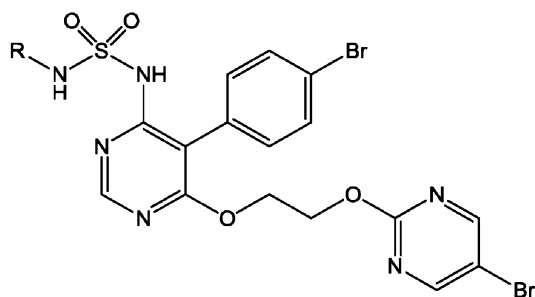
49) Более предпочтительно применение в соответствии с вариантом осуществления 47) будет таким, что основание представляет собой K_2CO_3 .

50) В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления применения вариантов осуществления с 47) по 49) взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 будет таким, что полярный апротонный органический растворитель или полярную смесь апротонных органических растворителей выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО, сульфолан и смесь из двух растворителей, причем первый из этих двух растворителей выбирают из группы, которая включает толуол и ДХМ, и второй из этих двух растворителей выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО, сульфолан и смесь толуола, ДХМ, и третий растворитель выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО и сульфолан.

51) Предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в применении в соответствии с вариантом осуществления 50) будет таким, что полярный апротонный органический растворитель или полярная смесь апротонных органических растворителей содержит диметилсульфоксид.

52) Более предпочтительно взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 в применении в соответствии с вариантом осуществления 50) следует осуществлять, используя диметилсульфоксид в качестве растворителя.

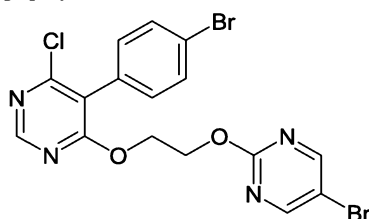
53) Помимо этого настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I



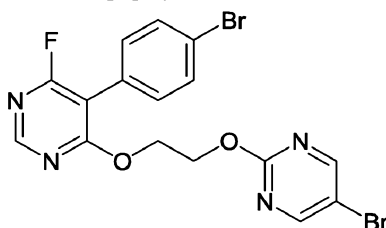
I

в которой R означает н-пропил или его соли, включающему следующие стадии:

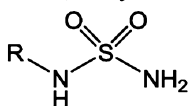
а) взаимодействие соединения формулы I-1_{Cl}

I-1_{Cl}

или его соли с гидратом фторида тетра-н-бутиламмония или фторидом цезия в присутствии основания в полярном апротонном органическом растворителе или полярной смеси апротонных органических растворителей, чтобы получить соединение формулы I-1_F

I-1_F

б) взаимодействие соединения формулы I-1_F, полученного в стадии а), с соединением формулы I-2



I-2

в которой R означает н-пропил, или его соль в полярном апротонном органическом растворителе или полярной смеси апротонных органических растворителей с получением соединения формулы I или его соли.

54) Предпочтительно стадию а) способа получения варианта осуществления 53) следует осуществлять путем реакции соединения формулы I-1_{Cl} с фторидом цезия.

55) Предпочтительно основание, используемое в стадии а) способа получения варианта осуществления 53) или 54), будет выбрано из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na₂CO₃, K₂CO₃ и Cs₂CO₃.

56) Более предпочтительно основание, используемое в стадии а) способа получения варианта осуществления 53) или 54), будет представлять собой K₂CO₃.

57) Предпочтительно основание, используемое в стадии б) способа получения одного из вариантов осуществления с 53) по 56), будет выбрано из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na₂CO₃, K₂CO₃ и Cs₂CO₃.

58) Более предпочтительно основание, используемое в стадии б) способа получения одного из вариантов осуществления с 53) по 56), будет представлять собой K₂CO₃.

59) В особенности K₂CO₃ будет использоваться в качестве основания в обеих стадиях а) и б) способа получения варианта осуществления 53) или 54).

60) В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления способа согласно одному из вариантов осуществления с 53) по 59) каждый из полярных апротонных органических растворителей или полярная смесь апротонных органических растворителей, используемых в стадии а) и стадии б), незави-

симо будут выбраны из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО, сульфолан и смесь из двух растворителей, причем первый из этих двух растворителей выбирают из группы, которая включает толуол и ДХМ, и второй из этих двух растворителей выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО, сульфолан и смесь толуола, ДХМ, и третий растворитель выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО и сульфолан.

61) Предпочтительно способ в соответствии с вариантом осуществления 60) будет таким, что каждый из полярных апротонных органических растворителей или полярных смесей апротонных органических растворителей, используемых в стадии а) и стадии б), будет содержать диметилсульфоксид.

62) Более предпочтительно стадию а) и стадию б) способа в соответствии с вариантом осуществления 60) будут осуществлять, используя диметилсульфоксид в качестве растворителя.

63) В особенности способ в соответствии с вариантом осуществления 53) будет таким, что стадию а) способа получения следует осуществлять путем реакции соединения формулы I-1_{Cl} с фторидом цезия,

диметилсульфоксид будет использован в качестве растворителя в обеих стадиях а) и б).

64) Предпочтительно в каждой из стадий а) и б) способа получения варианта осуществления 63) основание независимо будет выбрано из группы, которая включает NaOH, KOH, 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na₂CO₃, K₂CO₃ и Cs₂CO₃.

65) Более предпочтительно основание будет представлять собой Cs₂CO₃ в стадии а) способа получения варианта осуществления 63) или 64).

Таким образом, настоящее изобретение в особенности относится к способам получения, к применению, как определено в одном из вариантов осуществления 1), 27) и 53), или к этим способам получения и к применению, далее ограниченным при рассмотрении их соответствующих зависимостей характеристиками любого одного из вариантов осуществления от 2) до 22), от 28) до 29), от 35) до 39) и от 54) до 65).

Способы получения исходного соединения, т.е. соединения формул I-1 и I-2, как определено в варианте осуществления 1), в дальнейшем описаны в разделе "получение исходных веществ", тогда как способы получения соединения формулы I из соединения формулы I-1 и соединения формулы I-2, как определено в варианте осуществления 1), в дальнейшем описаны в разделе "Применения соединений формулы I-1".

Получение исходных веществ
Соединение формулы I-1 может быть получено, как представлено на схеме 1 ниже.

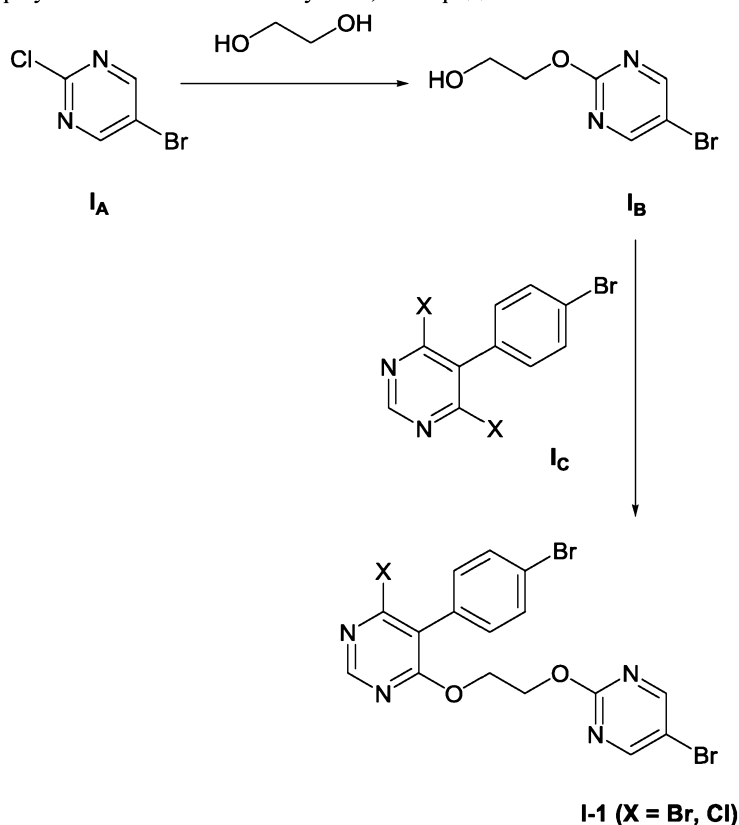


Схема 1

5-бром-2-хлорпиримидин (соединение I_A) может вступать в реакцию (схема 1) с этиленгликолем в

присутствии основания (например, *t*BuOK или DBU), с получением 2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этанола (соединение I_B). Другой способ получения соединения I_B будет заключаться в осуществлении реакции 5-бром-2-хлорпиримидина с 2-(трет-бутокс)этанолом в присутствии основания, такого как *t*BuOK, и затем следует удаление защитной группы трет-бутил, или используя конц. водн. HCl, или используя муравьиную кислоту с последующим водн. NaOH. Еще один другой способ получения соединения I_B можно осуществлять так, как описано в Kokatla and Lakshman, Org. Lett. (2010), 12, 4478-4481. Соединение I_B затем может вступать в реакцию в полярном апротонном растворителе в присутствии основания с 5-(4-бромфенил)-4,6-дихлорпиримидином или 5-(4-бромфенил)-4,6-дибромпиримидином (соединение формулы I_C, в которой X означает Br или Cl), таким образом обеспечивая соединение формулы I-1, в которой X означает Br или Cl. Для получения соединения формулы I-1, в которой X означает F, соединение формулы I-1, в которой X означает Br или Cl, может вступать в реакцию с гидратом TBAF в присутствии или при отсутствии основания в полярном апротонном растворителе. Соединение формулы I_C, в которой X означает Br или Cl, может быть получено способами, подобными или тем, которые описаны в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861, или тем, которые описаны в WO 2010/091824.

Соединение формулы I-2 является или коммерчески доступным (если R означает H), или может быть получено способами, подобными описанным в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861 для получения соединения формулы I-2, в которой R означает *n*-пропил (если R означает (C₁-C₆)алкил или бензил).

Применения соединений формулы I-1

Соединение формулы I-1, в которой X означает Br или Cl, в особенности можно применять или для получения непосредственно соединения формулы I (см., например, вариант осуществления 1) выше), или для получения соединения формулы I при отсутствии основания. Соединение формулы I-1, в которой X означает F, в особенности можно применять для получения соединения формулы I (см., например, вариант осуществления 1) выше).

Сокращения и термины, применяемые в настоящем тексте

Сокращения:

По всему описанию и в примерах используют нижеследующие сокращения:

Ac ацетил

прибл. приблизительно

водн. водный

BOP гексафторфосфат 1*H*-бензотриазол-1-илокси-
трис(диметиламино)фосфония

DAD детектирование на диодной матрице

DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХМ	дихлорметан
DMAC	диметилацетамид
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ЭА	этилацетат
экв.	эквивалент(ы)
Fmoc	9-фторенилметоксикарбонил
ГХ	газовая хроматография
Hept	гептан
iPrOH	изопропанол
iPrOAc	изопропилацетат
BT	внутренняя температура
ЖХ-МС	жидкостная хроматография - масс-спектроскопия
MeCN	ацетонитрил
МС	масс-спектроскопия
NMP	N-метил-2-пирролидон
орг.	органический
КТ	комнатная температура
% a/a	процент, определяющий отношение площадей
TBAF	фторид <i>тетра-н</i> -бутиламмония
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
Ву	время удерживания

Определения отдельных терминов, используемых в данном контексте

В нижеследующих параграфах представлены определения различных химических фрагментов для соединений в соответствии с изобретением и предназначены для применения равным образом по всему описанию и в формуле изобретения, если только иное прямо изложенное определение не предусматривает более широкое или более узкое определение.

Понятие "алкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести атомов углерода. Понятие "(C₁-C_x)алкил" (x означает целое число) относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до x атомов углерода. Например, (C₁-C₆)алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Показательные примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил и трет-бутил.

Понятие "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду и предпочтительно к фтору или хлору.

Выражение "полярный апротонный растворитель" относится к растворителю, который не имеет кислотного водорода и имеет электрический дипольный момент по меньшей мере в 1.5 Дебай. Типичные примеры полярных апротонных растворителей включают MeCN, хлорбензол, ЭА, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО или сульфолан.

Выражение "полярная смесь апротонных растворителей" относится к смеси растворителей, которые не имеют кислотного водорода, причем указанная смесь имеет электрический дипольный момент по меньшей мере в 1,5 Дебай. Типичные примеры смесей апротонных растворителей включают (но не ограничиваются) смесь из двух растворителей, причем первый из этих растворителей выбирают из группы, которая включает толуол и ДХМ, а второй из этих растворителей выбирают из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, ЭА, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО и сульфолан, или смесь толуола, ДХМ и растворитель, выбранный из группы, которая включает MeCN, хлорбензол, ЭА, iPrOAc, ТГФ, NMP, диоксан, DMAC, DME, ДМФА, ДМСО и сульфолан.

Выражение "комнатная температура", применяемое в данном контексте, относится к температуре от 20 до 30°C и предпочтительно к 25°C.

Понятие "приблизительно", которое находится перед числовым значением "X", если только оно не использовано в отношении температур, в настоящей заявке относится к интервалу, простирающемуся от X минус 10 % X до X плюс 10 % X, предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5 % X до X плюс 5 % X. В конкретном случае температур понятие "около", которое находится перед температурой "Y", в данной заявке относится к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 5°C до Y плюс 5°C.

Конкретные варианты осуществления изобретения описаны в нижеследующих примерах, которые служат для иллюстрации изобретения более подробно, никоим образом не ограничивая объем его притязаний.

Примеры

Все указанные температуры являются внешними температурами и заданы в °C. Соединения были охарактеризованы посредством ¹H-ЯМР (400 МГц) или ¹³C-ЯМР (100 МГц) (Bruker; химические сдвиги δ приведены в ч./млн. Относительно применяемого растворителя мультиплетности: s = синглет, d = дублет, t = триплет; p = пентет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, шир. = широкий, константы взаимодействия приведены в Гц); посредством ГХ-МС; посредством ЖХ-МС (Finnigan Navigator с HP 1100 Biopump и DAD).

Параметры ЖХ-МС метода 1.

Объем впрыскивания:	2 мкл	
Колонка:	Kinetex C18, 2.6 мкм, 2.1 x 50 мм	
Скорость потока в колонке:	1 мл/мин	
Элюенты:	Элюент А: вода + 0.08% TFA	
	Элюент В: MeCN + 0.012% TFA	
Градиент:	2.0 мин	95% В
	2.8 мин	95% В
	3.0 мин	5% В
Температура:	40°C	
Длина волны детектора	210 нм	

Параметры ЖХ-МС метода 2:

Объем впрыскивания:	0.40 мкл	
Колонка:	Hypersil Gold, 1.7 мкм, 3.0 x 50 мм	
Скорость потока в колонке:	1.2 мл/мин	
Элюенты:	Элюент А: вода + 0.04% TFA	
	Элюент В: MeCN	
Градиент:	0.0 мин	2% В
	4.5 мин	90% В
	5.7 мин	90% В
	6.0 мин	2% В
Температура:	40°C	
Длина волны детектора	210 нм	

Параметры ЖХ-МС метода 3.

Оборудование	Система ВЭЖХ, Acquity UPLC Waters с системой сбора данных (т.е. Empower)
Неподвижная фаза	Waters Acquity UPLC BEH C18 (кат. № 186002350)
Колонка	50 мм x 2.1 мм, 1.7 мкм

Температура колонки	20°C			
Температура автодозатора	5°C			
Длина волны детектирования	260 нм, разрешение 1.2 нм			
Подвижная фаза	Градиентный режим Подвижная фаза А: H ₂ O/ACN/TFA (95/5/0,1% об./об.) Подвижная фаза В: ACN/H ₂ O/TFA (95/5/0,1% об./об.)			
Давление (для сведения)	прибл. 580 бар			
Композиция градиента	Время (мин)	%А	%В	Поток (мл/мин)
	0	90	10	0.6
	5	40	60	0.6
	7	0	100	0.6
	7.5	0	100	0.6
	7.6	90	10	0.6
	9	90	10	0.6
Объем впрыскивания	1 мкл			
Продолжительность	9 мин			
Время хроматограммы	9 мин			

Пример 1. 5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6-хлорпиримидин.

Вариант I.

5-(4-бромфенил)-4,6-дихлорпиримидин (26.7 г; 88.0 ммоль) и 2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этанол (20 г; 91.3 ммоль; 1.04 экв., полученный, как описано в Kokatla and Lakshman, Org. Lett. (2010), 12, 4478-4481) суспендировали в толуоле (266 мл). KOtBu (11.3 г, 101 ммоль, 1.15 экв.) добавляли порциями при 10-20°C. Полученную смесь (белая суспензия к оранжевой смеси) перемешивали при 20-25°C. Через 1.5 ч добавляли 40% водн. лимонную кислоту (100 мл) до pH около 2-3. Слои разделяли. Орг. фазу промывали 3 раза водой (100 мл) и концентрировали досуха с получением сырого соединения, указанного в заголовке, в виде масла оранжевого цвета (46 г). Добавляли MeOH (65 мл), и образовывался осадок желтого цвета. Добавляли еще MeOH (160 мл) и полученную суспензию суспендировали в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин. Ее охлаждали до 20-25°C. Отфильтровывали, ополаскивали посредством MeOH и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета (36.3 г; 85% выход).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8.54 (s, 1H); 8.50 (s, 2H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.22-7.18 (m, 2H); 4.78-4.74 (m, 2H); 4.66-4.64 (m, 2H).

[M+1]⁺ = 485 и 487.

ЖХ-МС (метод 1): Bu = 1.97 мин; 96.5% a/a.

Вариант II.

5-(4-бромфенил)-4,6-дихлорпиримидин (100 г; 329 ммоль) и 2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этанол (72.1 г; 329 ммоль; 1 экв., полученный, как описано в Kokatla and Lakshman, Org. Lett. (2010), 12, 4478-4481) суспендировали в толуоле (1 л). 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (73.6 мл; 493 ммоль; 1.5 экв.) добавляли по каплям при 20-40°C. Полученную смесь перемешивали при 80-85°C в течение 5 ч. Ее оставляли охладиться до 20-25°C. Добавляли воду (1 л). Слои разделяли. Орг. фазу промывали посредством 10% водн. раствора лимонной кислоты (1 л). Слои разделяли и водн. фазу обратно экстрагировали толуолом (500 мл). Объединенные орг. экстракты промывали посредством воды. Толуол обменивали с iPrOH под вакуумом при 50-55°C. Полученную смесь перемешивали при 50-55°C в течение 2 ч. Ее охлаждали до 20-25°C в течение 2 ч, отфильтровывали и ополаскивали посредством iPrOH с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета (136 г; 85% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, полученным для продукта из варианта I.

Пример 2. 5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6-фторпиримидин.

Вариант I.

Соединение из примера 1 (20.0 г; 41.1 ммоль; 1.0 экв.) и фторид цезия (7.5 г; 49.3 ммоль; 1.2 экв.) суспендировали в ДМСО (200 мл). Его нагревали до 70-75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь коричневого цвета охлаждали до 20-25°C. Ее разбавляли с ЭА (140 мл), промывали посредством воды (140 мл), 10% водн. раствора лимонной кислоты (140 мл) и рассола (140 мл). Ее концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде сырого твердого вещества желтого цвета. Это вещество суспендировали в iPrOH (40 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 мин. Добавляли ТГФ (5 мл) и полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 мин, причем получали светлый раствор.

Его оставляли охладиться до 20-25°C, в то время как затравливали при ВТ = 43°C. Его отфильтровывали, ополаскивали посредством iPrOH (5 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в за-

головке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (17.9 г, 93% выход).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8.52 (s, 2H); 8.47 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.36-7.33 (m, 2H); 4.84-4.82 (m, 2H), 4.72-4.70 (m, 2H).

$[\text{M}+1]^+ = 471$ и 473.

ЖХ-МС (метод 1): $\text{Bu} = 1.92$ мин; 100% а/а.

Вариант II.

Соединение из примера 1 (5.0 г; 10.3 ммоль; 1.0 экв.) и $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5.4 г; 17.0 ммоль; 1.7 экв.) суспендировали в ДМСО (50 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 6 ч. Добавляли ЭА (50 мл), после чего следовал нас. водн. раствор CaCl_2 (10 мл). Слои разделяли и орг. фазу промывали 3 раза рассолом (50 мл каждый раз), затем один раз водой (25 мл). Орг. фазу концентрировали под сниженным давлением досуха. Остаток перекристаллизовывали из $i\text{PrOH}$ (10 мл) и ТГФ (1.25 мл) с получением указанного в заголовке продукта в виде порошка белого цвета (3.2 г, 66% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, полученным для продукта из варианта I.

ЖХ-МС (метод 1): $\text{Bu} = 1.92$ мин; 88% а/а.

Вариант III.

Реактор заполняли соединением из примера 1 (600 г; 1.23 моль; 1.0 экв.), фторидом цезия (562 г; 3.69 моль; 3.0 экв.), ДМСО (3 л) и толуолом (1.2 л). Толуол отгоняли и оставшуюся смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ добавляли ЭА (2.4 л) и воду (2.4 л). Слои разделяли и орг. слой последовательно промывали при помощи 7.5% мас./об. CaCl_2 раствора (2.4 л), рассола (2.4 л) и воды (3 л). Растворитель заменяли на $i\text{PrOH}$ (2.4 л), добавляли ТГФ (150 мл) и суспензию нагревали с обратным холодильником. Полученный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры. После фильтрации, промывания при помощи $i\text{PrOH}$ (0.6 л) и сушки получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета (526 г, 91% выход).

ЖХ-МС (метод 3): $\text{Bu} = 5.27$ мин; 99.3% чистота.

Пример 3. Получение {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)этокси]пиримидин-4-ил}сульфамида:

Вариант I.

Соединение из примера 1 (25 г; 51.4 ммоль), сульфамид (5.4 г; 56.5 ммоль; 1.1 экв.), $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (48.6 г; 154 ммоль, 3 экв.) и карбонат калия (21.3 г, 154 ммоль, 3 экв.) суспендировали в ДМСО (250 мл) при 20-25°C. Смесь нагревали до 70-75°C в течение 1 ч. На этой стадии ЖХ-МС указывала полное превращение. Реакционную смесь охлаждали до 10-15°C. Добавляли воду (200 мл) и ДХМ (350 мл) (предупреждение: экзотермический эффект). Слои разделяли и орг. фазу промывали два раза водой (200 мл). Ее промывали посредством 20% водн. лимонной кислоты (200 мл) и воды (200 мл; pH около 3-4). Орг. фазу концентрировали досуха с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде масла оранжевого цвета. Это вещество адсорбировали на Isolute (30 г) с ДХМ. Этот остаток очищали через силикагель (300 г), используя ЭА в качестве растворителя (600 мл) с получением пены белого цвета (26 г). Ее растворяли в ЭА (50 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Наблюдали самопроизвольную кристаллизацию. Нагревали это с обратным холодильником в течение 10 мин. Добавляли еще ЭА (50 мл). Ее оставляли охладиться до 20-25°C, фильтровали, ополаскивали посредством ЭА и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета (12.6 г; 45% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в подтверждающих сведениях, связанных с Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

Вариант II.

Соединение примера 1 (10 г; 20.6 ммоль), сульфамид (2.2 г; 56.5 ммоль; 1.1 экв.), $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (16.2 г, 51.4 ммоль, 2.5 экв.) и карбонат калия (7.1 г; 51.4 ммоль; 2.5 экв.) суспендировали в ДМСО (50 мл) при 20-25°C. Смесь нагревали до 70-75°C в течение 1 ч. На этой стадии ЖХ-МС указывала полное превращение. Реакционную смесь охлаждали до 10-15°C. Добавляли воду (100 мл) и ДХМ (100 мл) (предупреждение: экзотермический эффект). Слои разделяли и орг. фазу промывали посредством рассола (до pH = 11; 100 мл) с 40% водн. лимонной кислоты (до pH = 3; 100 мл), два раза рассолом (100 мл) и в заключение водой (50 мл). Смесь концентрировали до остаточного объема приблизительно в 50 мл. Ее затравливали при 20-25°C. Кристаллизация происходила медленно при 20-25°C. Ее охлаждали до 4°C и перемешивали в течение 1 ч. Отфильтровывали, промывали посредством холодного ДХМ (10 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (7.1 г, 63% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в подтверждающих сведениях, связанных с Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

Вариант III.

Соединение из примера 1 (100 г; 206 ммоль), сульфамид (21.7 г; 226 ммоль; 1.1 экв.), $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (162 г; 514 ммоль; 2.5 экв.) и карбонат калия (71 г; 514 ммоль; 2.5 экв.) суспендировали в ДМСО (500 мл) при 20-25°C. Смесь нагревали до 70-75°C в течение 2 ч. На этой стадии, ЖХ-МС указывала полное превращение. Реакционную смесь охлаждали до 10-15°C. Добавляли воду (1 л) и ЭА (1 л) (предупреждение:

экзотермический эффект). Слои разделяли и орг. фазу промывали посредством рассола (1 л). Промывали это посредством нас. раствора CaCl_2 (1 л), после чего следовала 40% водн. лимонная кислота (1 л), 3 раза рассолом (1 л) и в заключение водой (0.5 л). Смесь затравливали при КТ и оставляли охладиться до 0°C в течение 15 ч. Ее отфильтровывали, промывали посредством холодного ЭА (100 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (52 г; 46% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в подтверждающих сведениях, связанных с Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

ЖХ-МС (метод 2): $\text{Bu} = 2.80$ мин; 98.5% a/a.

Вариант IV.

Соединение из примера 2 (2 г; 4.25 ммоль), сульфамид (0.45 г; 4.68 ммоль; 1.1 экв.) и карбонат калия (1.5 г; 10.6 ммоль; 2.5 экв.) суспендировали в ДМСО (10 мл). Нагревали это до 70°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до 20-25°C. 40% водн. раствор лимонной кислоты добавляли по каплям (20 мл), после чего следовал ДХМ (20 мл). Слои разделяли и орг. фазу промывали посредством рассола (20 мл) и воды (10 мл). Объединенные орг. слои концентрировали под сниженным давлением до остаточного объема приблизительно 20 мл. Охлаждали это до 0-5°C, промывали посредством холодного ДХМ (5 мл), фильтровали и сушили под сниженным давлением (40°C, 10 мбар) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (1.51 г, 65% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в подтверждающих сведениях, связанных с Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

ЖХ-МС (метод 1): $\text{Bu} = 1.59$ мин; 99.0% a/a.

Вариант V.

Соединение из примера 2 (2 г; 4.25 ммоль), сульфамид (0.58 г; 6.0 ммоль; 1.4 экв.), фторид цезия (1.6 г; 10.4 ммоль; 1.5 экв.) и карбонат калия (1.8 г; 12.7 ммоль; 3 экв.) суспендировали в ДМСО (10 мл) при 20-25°C. Смесь нагревали до 70-75°C в течение 15 ч. На этой стадии ЖХ-МС (метод 1) указывала полное превращение. Реакционную смесь охлаждали до 10-15°C, ДХМ (20 мл) и добавляли 30% водн. раствор лимонной кислоты (20 мл). Слои разделяли и орг. фазу промывали два раза при помощи 30% водн. лимонной кислоты до концентрации досуха. Остаток ресуспендировали в ДХМ (10 мл), суспендировали в течение 30 мин и отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. (400 мг; 17% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в подтверждающих сведениях, связанных с Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

ЖХ-МС (метод 1): $\text{Bu} = 1.57$ мин; 98.4% a/a.

Вариант VI.

Смесь соединения из примера 2 (100 г; 0.213 моль; 1.0 экв.), сульфамид (40.9 г; 0.425 моль; 2.0 экв.), K_2CO_3 (147 г) и ДМСО (500 мл) нагревали до 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали посредством ЭА/ iPrOAc 1:1 (300 мл). Раствор обрабатывали углем и промывали посредством ЭА/ iPrOAc 1:1 (300 мл), после чего добавляли раствор 1М водн. NaOAc (500 мл). Водн. фазу промывали посредством $\text{EtOAc}/\text{iPrOAc}$ 1:1 (500 мл). Медленное добавление 1М H_2SO_4 (200 мл) привело к кристаллизации сырого продукта, который промывали два раза водой (2×1 л). Сырое вещество суспендировали в воде (1 л) при КТ в течение 3 ч. После фильтрации и промывания водой (1 л), вещество сушили до получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества не совсем белого цвета (75 г, 65% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в подтверждающих сведениях, связанных с Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

ЖХ-МС (метод 3): $\text{Bu} = 3.77$ мин; 99.5% чистота.

Вариант VII.

Смесь соединения из примера 1 (10.00 г; 20.6 ммоль; 1.0 экв.), фторида цезия (9.378 г; 61.7 ммоль; 3.0 экв.) и ДМСО (25 мл) перемешивали при 70°C в течение 2.5 ч. Добавляли карбонат калия (14.2 г; 103 ммоль; 5.0 экв.) и сульфамид (3.95 г; 41.1 ммоль; 2.0 экв.) и нагревание продолжали в течение еще 3 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали посредством ЭА/ iPrOAc 1:1 (50 мл). Объединенный фильтрат подкисляли при помощи 1М H_2SO_4 (10 мл) с получением мутного раствора. Добавление воды (50 мл) привело к образованию суспензии. Твердое вещество фильтровали, два раза промывали водой (2×100 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета (8.6 г; 77% выход).

Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в подтверждающих сведениях, связанных с Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

Пример 4. Получение {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)этокси]пиримидин-4-ил}амида пропил-сульфаминовой кислоты (мацитентан).

Вариант I.

Соединение из примера 1 (10 г; 20.6 ммоль), пропилсульфамид (3.1 г; 22.6 ммоль; 1.1 экв., полу-

ченный, как описано в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861), TBAF.3H₂O (19.5 г; 61.7 ммоль; 3 экв.) и карбонат калия (8.5 г; 61.7 ммоль; 3 экв.) суспендировали в ДМСО (100 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч и затем охлаждали до 20-25°C. Добавляли воду (100 мл) и ДХМ (100 мл). Орг. слой промывали 3 раза водой (100 мл каждый раз), 20% водн. лимонной кислотой (100 мл) и водой (100 мл) до концентрации под сниженным давлением досуха. Остаток суспендировали в ЭА (15 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Добавляли Непт (30 мл). Смесь оставляли охладиться до 20-25°C саму по себе. Осадок отфильтровывали и ополаскивали посредством Непт (10 мл). Собранное таким образом твердое вещество бежевого цвета (11.0 г) перекристаллизовывали из ЭА (30 мл) и Непт (25 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (6.4 г; 53% выход).

Продукт имел данные МС и ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

ЖХ-МС (метод 1): В_y = 1.89 мин; 100% а/а.

Вариант II.

Соединение примера 2 (2 г; 4.25 ммоль), пропилсульфамид (735 мг; 5.32 ммоль; 1.2 экв., полученный, как описано в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861), фторид цезия (2.0 г; 12.8 ммоль; 3 экв.) и карбонат калия (1.7 г; 12.8 ммоль; 3 экв.) суспендировали в ДМСО (20 мл) при 20-25°C. Смесь нагревали до 70-75°C в течение 15 ч. Добавляли воду (20 мл) и ДХМ (20 мл). Слои разделяли и орг. фазу промывали посредством 30% водн. лимонной кислоты (20 мл) до концентрации досуха. Остаток перекристаллизовывали из толуола с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета (600 мг; 24% выход).

Продукт имел данные МС и ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

ЖХ-МС (метод 1): В_y = 1.83 мин; 96.7% а/а.

Пример 5. Получение {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)этокси]пиримидин-4-ил}амида бензил-сульфаминовой кислоты.

Соединение из примера 2 (14 г; 28.7 ммоль), бензилсульфамидная калиевая соль (7.09 г; 31.6 ммоль; 1.1 экв., полученная, как описано в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861), TBAF.3H₂O (27.2 г; 86.2 ммоль; 3 экв.) и карбонат калия (15.9 г; 115 ммоль; 4 экв.) суспендировали в ДМСО (140 мл) при 20-25°C. Смесь нагревали до 100-105°C в течение 1 ч. На этой стадии ЖХ-МС (метод 1) указывала полное превращение. Реакционную смесь охлаждали до 10-15°C. Добавляли воду (140 мл) и ДХМ (140 мл). Слои разделяли и орг. слой промывали два раза водой (140 мл), 10% водн. лимонной кислотой (140 мл) и водой (140 мл). Ее концентрировали под сниженным давлением. Маслянистый остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: Непт / ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (4.75 г, 26% выход).

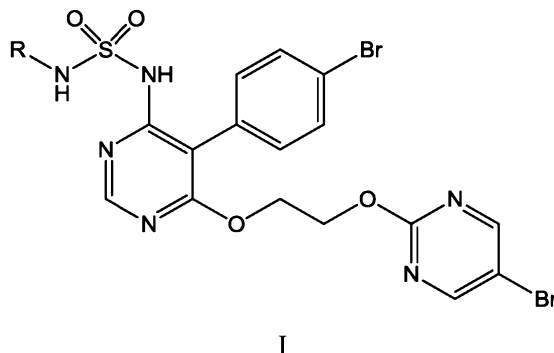
Продукт имел данные ЯМР, эквивалентные данным, о которых сообщалось в Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

[M+1]⁺ = 635 и 637.

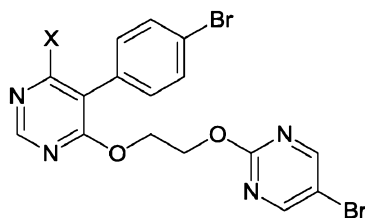
ЖХ-МС (метод 1): В_y = 1.94 мин; 81.0% а/а.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I

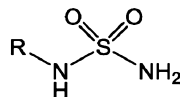


в которой R означает н-пропил, или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы I-



I-1

в которой X означает бром, хлор или фтор, с соединением формулы I-2



I-2

в которой R означает н-пропил, или солью указанного соединения формулы I-2, причем данную реакцию осуществляют в присутствии основания в полярном апротонном органическом растворителе или полярной смеси апротонных органических растворителей и, если X означает бром или хлор, в присутствии гидрата фторида тетра-н-бутиламмония или фторида цезия.

2. Способ по п.1, в котором основание выбирают из группы, включающей NaOH, KOH, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, трет-бутилат калия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 и Cs_2CO_3 .

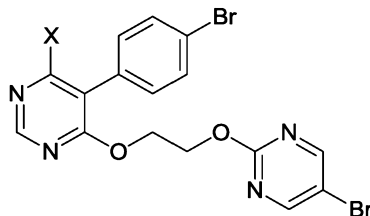
3. Способ по п.2, в котором основание представляет собой K_2CO_3 .

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором полярный апротонный органический растворитель или полярная смесь апротонных органических растворителей содержит диметилсульфоксид.

5. Способ по п.4, который осуществляют, используя диметилсульфоксид в качестве растворителя.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где X означает хлор и взаимодействие соединения формулы I-1 с соединением формулы I-2 осуществляют в присутствии гидрата фторида тетра-н-бутиламмония, используя диметилсульфоксид в качестве растворителя.

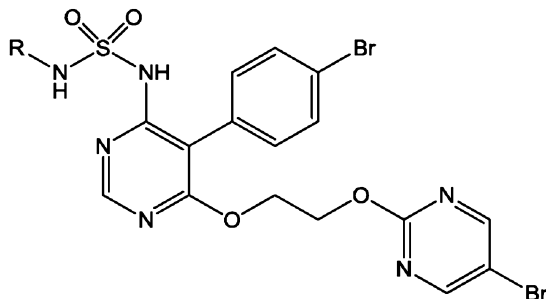
7. Применение соединения формулы I-1



I-1

в которой X означает бром, хлор или фтор, или его соли в способе получения соединения формулы I, как определено в п.1, или его соли.

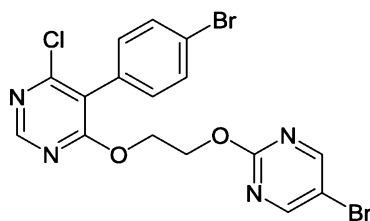
8. Способ получения соединения формулы I



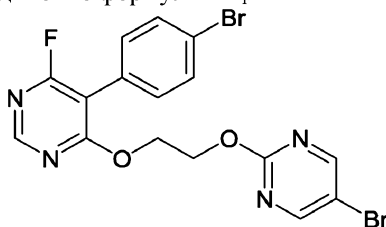
I

в котором R означает н-пропил, или его соли, включающий следующие стадии:

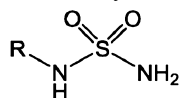
а) взаимодействие соединения формулы I-1_{Cl}

I-1_{Cl}

или его соли с гидратом фторида тетра-н-бутиламмония или фторидом цезия в присутствии основания в полярном апротонном органическом растворителе или полярной смеси апротонных органических растворителей, чтобы получить соединение формулы I-1_F

I-1_F

б) взаимодействие соединения формулы I-1_F, полученного на стадии а), с соединением формулы I-2



I-2

в которой R означает н-пропил, или его соль в присутствии основания в полярном апротонном органическом растворителе или полярной смеси апротонных органических растворителей с получением соединения формулы I или его соли.

9. Способ по п.8, в котором стадию а) осуществляют путем реакции соединения формулы I-1_{Cl} с фторидом цезия.

