



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126345** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 15/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

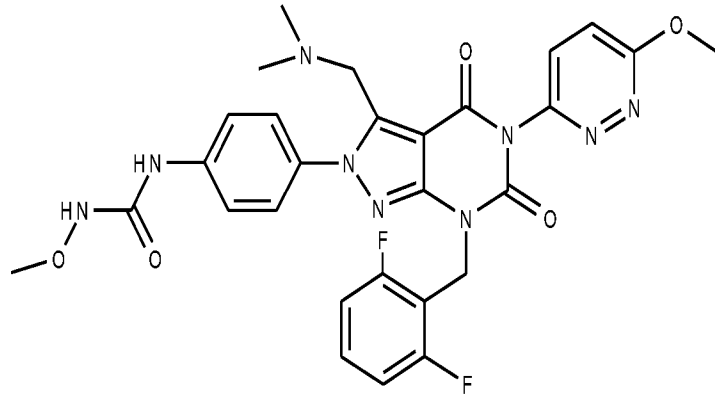
<p>(21) Номер заявки: a 2020 01046</p> <p>(22) Дата подання заявки: 27.07.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 22.09.2022</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 201710631867.0</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.07.2017</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 27.04.2020, Бюл.№ 8</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 21.09.2022, Бюл.№ 38</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/CN2018/097365, 27.07.2018</p>	<p>(72) Винахідник(и): Джіа Джунлей (CN), Ліу Бінг (CN), Гао Сяохуї (CN)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ДЖЯНГСУ ХЕНГРУЙ МЕДІСІН КО., ЛТД., No. 7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone, Lianyungang, Jiangsu 222047, China (CN)</p> <p>(74) Представник: Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/062391 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD [CN]; JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO [CN]), 07.05.2015 MANOJ P. SAMANT ET AL., "Novel Analogues of Degarelix Incorporating Hydroxy-, Methoxy-, and Pegylated-Urea Moieties at Positions 3, 5, 6 and the N-Terminus. Part III 1,2", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (20060601), vol. 49, no. 12, doi:10.1021/jm060240a, ISSN 0022-2623, pages 3536 - 3543 WO 2013/071169 A1 (NIMBUS APOLLO INC [US]), 16.05.2013 WO 2013/129879 A1 (SK CHEMICALS CO LTD [KR]), 06.09.2013</p>
---	--

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПОХІДНОЇ ГЕТЕРОАРИЛПІРИМІДОНУ ТА ГЕТЕРОАРИЛПІРИМІДОНОВОЇ ПРОМІЖНОЇ ПОХІДНОЇ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується отримання похідної гетероарилпіримідону та проміжної сполуки гетероарилпіримідонової похідної. Зокрема, в представленому винаході похідну гетероарилпіримідону отримують шляхом заміни вихідної сировини та проміжної сполуки. Спосіб скорочує кількість стадій взаємодії, покращує вихід реакції, є простим у використанні та сприяє впровадженню у промислове виробництво.

UA 126345 C2



(I-1)

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

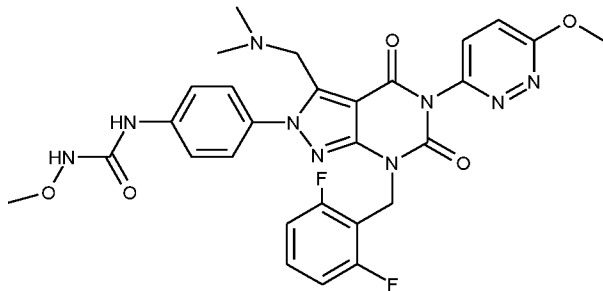
Представлений винахід стосується способу отримання похідної гетероарилпіримідону та проміжної сполуки для отримання похідної гетероарилпіримідону.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

5 Ендометріоз є розповсюдженим естроген-залежним гінекологічним захворюванням, яке часто зустрічається у жінок дітородного віку, хоча механізм його дії залишається незрозумілим. Складний діагноз та незрозумілий патогенез ендометріозу сильно ускладнюють відкриття ефективних методів лікування. На даний час ендометріоз в основному діагностується лапароскопічним способом та лікується хірургічним шляхом або контролюється прийомом контрацептивів, агоністів рецептора GnRH або прогестагену для зниження рівня естрогену в організмі.

15 Гонадотропін-вивільняючий гормон (Гонадоліберин; GnRH), також відомий як гормон, що стимулює вивільнення лютеїнізуючого гормону (LHRH), це декапептидний гормон (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), що синтезується нейроендокринними клітинами гіпоталамусу та є центральним регуляторним фактором ендокринної та репродуктивної систем. GnRH відіграє важливу роль в гіпоталамус-гіпофіз-гонадальній системі осей, що транспортується у гіпофіз через гіпоталамусну-гіпофізну систему портального кровообігу, і потім зв'язується з рецепторними клітинами GnRH в передній долі гіпофіза, сприяючи секреції і вивільненню гормонів гонадотропіну, таких як лютеїнізуючий гормон (ЛГ) та фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), так і шляхом регулювання нормального розвитку яєчника і жовтого тіла. Рецептор GnRH відіграє свою регулюючу роль, зв'язуючись з G-протеїном, який може активувати вторинну систему обміну фосфатидилінозиту кальцію. ЛГ регулює вироблення статевих стероїдів, а ФСГ регулює сперматогенез у чоловіків та розвиток жіночих фолікулів.

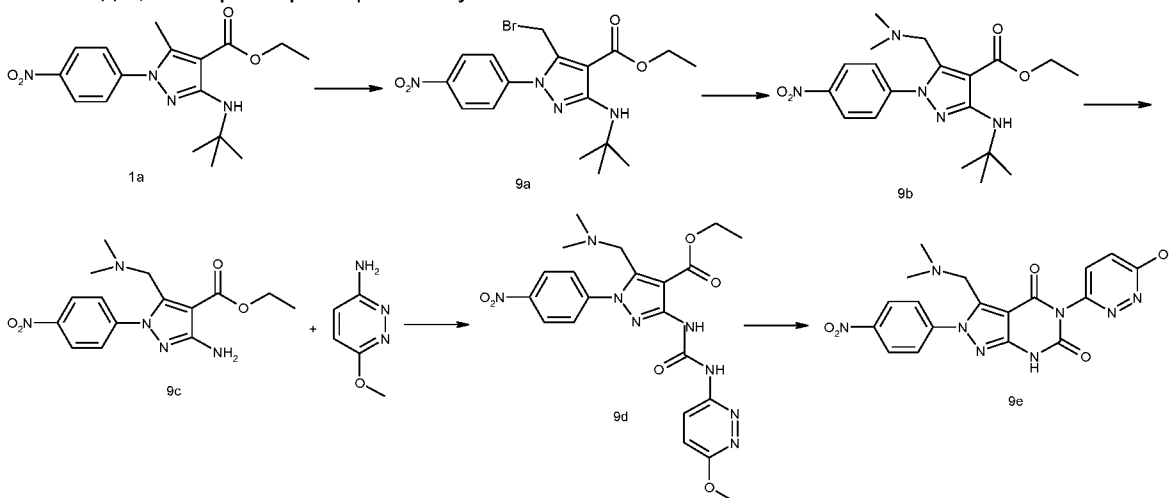
25 WO2015062391A1 (дата публікації: 7 травня 2015) розкриває клас низькомолекулярних антагоністів рецептора GnRH, корисних для лікування ендометріозу, міоми матки та раку простати, і його хімічною назвою є 1-(4-(7-(2,6-дифторбензил)-3-((диметиламіно)метил)-5-(6-метоксипіридазин-3-іл)-4,6-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл)феніл)-3-метоксисечовина. Ця сполука має гарну активність та може ефективно лікувати захворювання ендокринної та репродуктивної систем, та її структура показана у формулі (I-1),



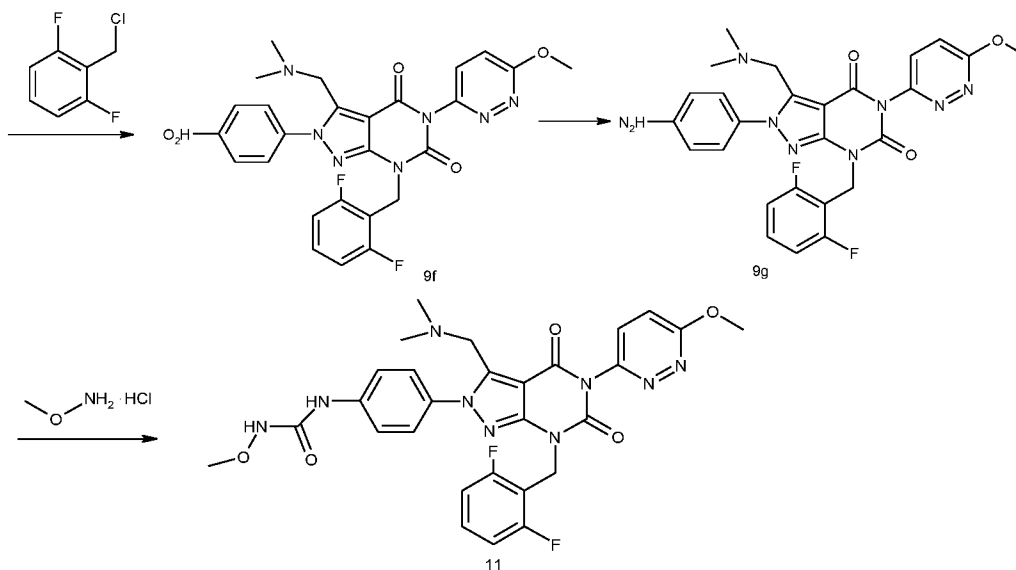
(I-1)

30

Приклад 11 WO2015062391 A1 розкриває спосіб отримання сполуки формули (I-1) в цілому за п'ять стадій, і конкретні реакції є наступними:



35



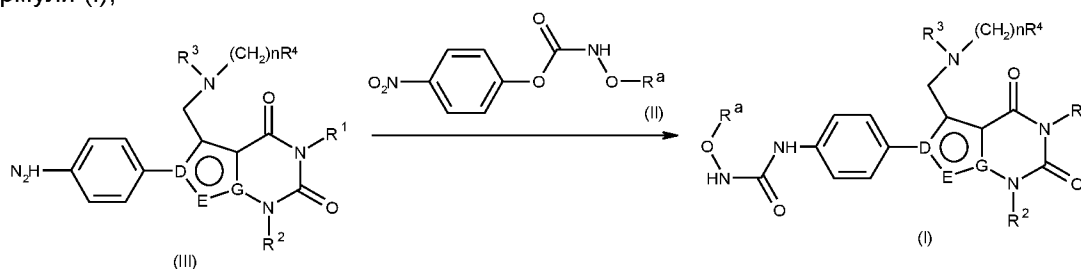
Цей спосіб має проблеми, такі як невеликий розмір партії, тонкошарове хроматографічне очищення, низький вихід, тощо. Вихід сполуки 9d складає 69 %, а вихід продукту 11 на останній стадії складає лише 24,7 %, що не сприяє промислому виробництву. Крім того, гідрохлоридна кислота, що додається під час подальшої обробки отриманої 9e, призводить до утворення хлорованих домішок, які важко видаляються. Необхідним є покращити зазначений спосіб отримання.

Суть винаходу

Технічне завдання, що вирішується представленим винаходом, полягає в тому, щоб запропонувати спосіб отримання сполуки формули (I), який відрізняється від попереднього рівня техніки, шляхом заміни вихідних матеріалів та проміжних сполук для отримання цільового продукту. Спосіб отримання є оптимізований за допомогою шляхів, наприклад, стадії реакції скорочення, реагенти, такі як вихідні матеріали, прості та зручні у придбанні, умови реакції прості та контрольовані, подальша обробка проста, і таким чином вихід покращується. Спосіб сприяє промислому виробництву.

Технічні рішення за представленим винаходом є наступними:

Представлений винахід стосується способу отримання сполуки формули (I) або її стереоізомеру, який відрізняється тим, що спосіб включає стадію взаємодії сполуки формули (III), її солі або її стереоізомеру зі сполукою формули (II) або її сіллю з отриманням сполуки формули (I),



в якій,

коли G являє собою N, D являє собою C, та E являє собою -CH-;

коли G являє собою C, D та E являють собою N, або D являє собою C та E являє собою S;

R¹ є вибраним з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу та -OR⁵, де алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен незалежно і необов'язково є додатково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, алкілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, -OR⁵, -C(O)OR⁵, -OC(O)R⁵, -NHS(O)_mR⁵, -C(O)R⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)OR⁵, -NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)NHR⁵ та -NHC(O)NHR⁵;

R² являє собою алкіл, де алкіл є додатково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з арилу та гетероарилу, де арил та гетероарил є необов'язково додатково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи, що

складається з галогену, алкілу, галогеналкілу, ціано, нітро, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-OR^5$, $-NHS(O)_mR^5$, $-NHC(O)R^5$ та $-NR^6R^7$, де галогеналкіл переважно є трифторметилом;

R^3 являє собою алкіл;

R^4 є вибраний з групи, що складається з водню, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR^5$, $-NR^6R^7$ та $-NR^6S(O)_mR^5$, де алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил є необов'язково додатково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, алкілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, $-OR^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^7S(O)_mR^5$, $-S(O)_mR^5$, $-C(O)R^5$ та $-NHC(O)R^5$;

R^5 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен незалежно і необов'язково є додатково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з алкілу, галогену, гідрокси, алкокси, галогеналкокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, карбоксі та алкоксикарбонілу;

R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен незалежно і необов'язково є додатково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з алкілу, галогену, гідрокси, алкокси, галогеналкокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, карбоксі та алкоксикарбонілу;

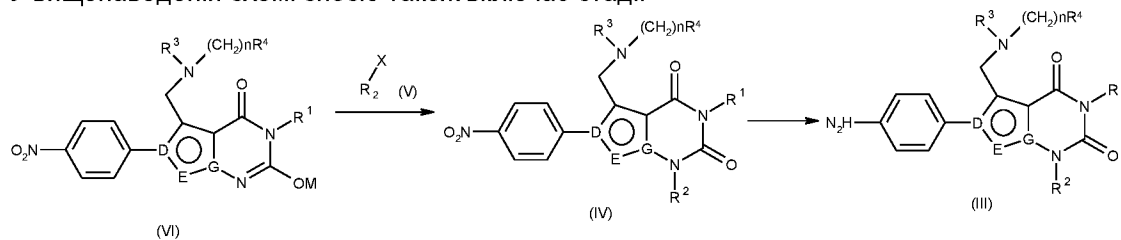
або, R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл, де гетероцикліл містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, O та $S(O)_m$, та гетероцикліл є необов'язково додатково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з алкілу, галогену, гідрокси, алкокси, галогеналкокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, карбоксі та алкоксикарбонілу;

R^a являє собою алкіл, де алкіл є необов'язково додатково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з алкілу, галогену, гідрокси, алкокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, карбоксі та алкоксикарбонілу;

m являє собою 0, 1 або 2;

n являє собою 1, 2, 3 або 4.

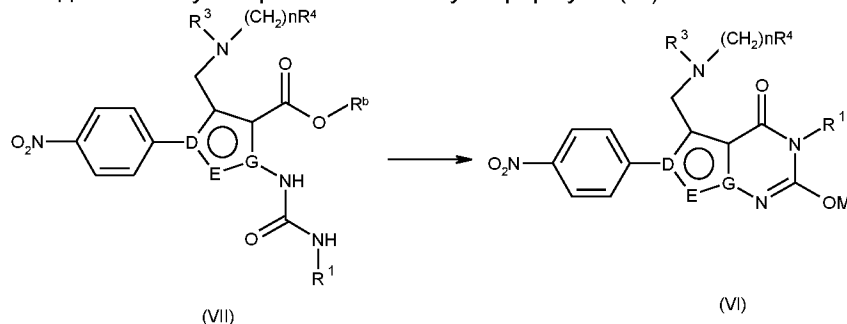
У вищенаведеній схемі спосіб також включає стадії



де, n , D , E , G , R^1 , R^2 , R^3 , та R^4 є такими, як визначено у формулі (I);

сполука формули (VI) являє собою алкоксид монометалу або алкоксид біметалу, M є вибраний з групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно, іону натрію; X являє собою галоген, переважно фтор, хлор або бром.

У вищенаведеній схемі, спосіб додатково включає стадію взаємодії сполуки формули (VII) з алкоксидом металу з отриманням сполуки формули (VI)



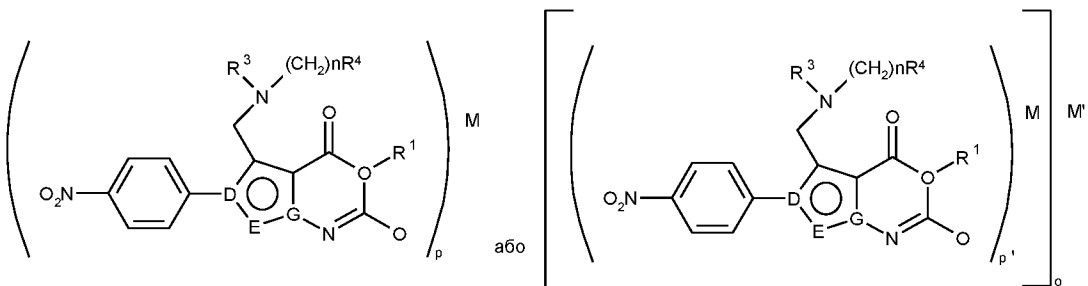
де, n , D , E , G , R^1 , R^3 , та R^4 є такими, як визначено у формулі (I);

R^b являє собою алкіл;

сполука формули (VI) являє собою алкоксид монометалу або алкоксид біметалу, M є вибраний з групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного

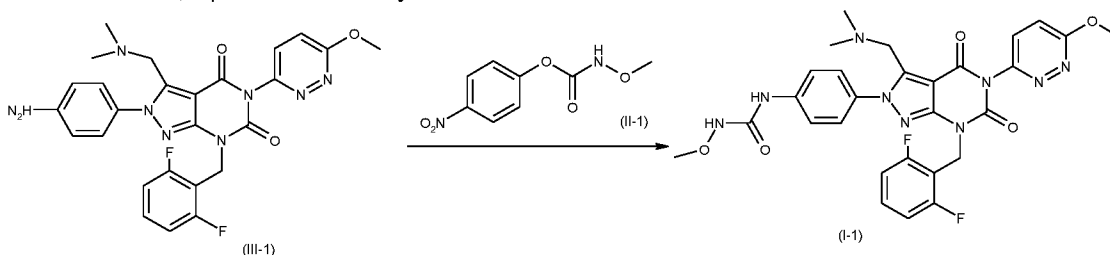
металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно, іону натрію.

5 Фактично, вищезазначена структура сполуки формули (VI) є спрощеною структурою, і структура сполуки формули (VI) також може бути наступною:

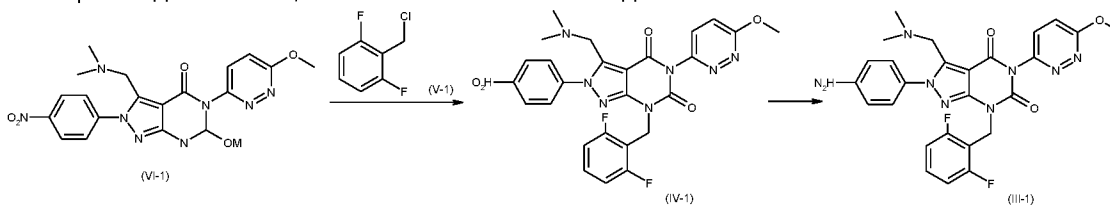


де, p являє собою 1, 2, 3 або 4, p' являє собою 4 або 9, o являє собою 2, 3 або 4, M та M' є різними і кожен є вибраний із групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно, іону натрію.

15 Представлений винахід передбачає спосіб отримання сполуки формули (I-1), який відрізняється тим, що спосіб є наступним:

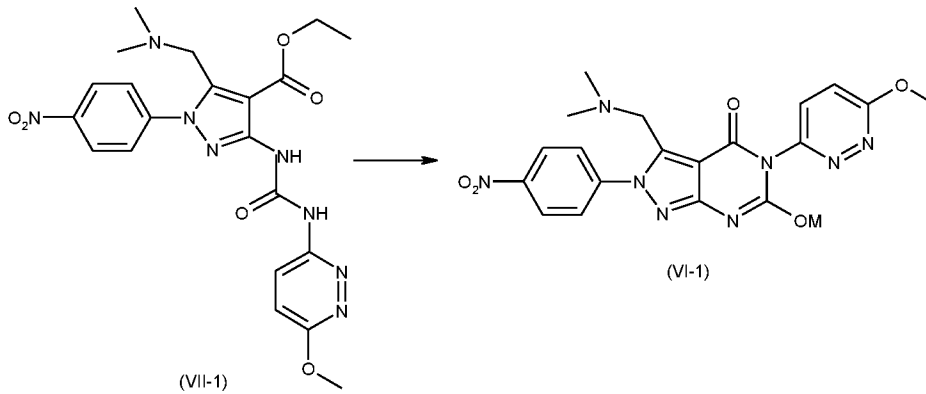


У вищенаведеній схемі, спосіб також включає стадії:



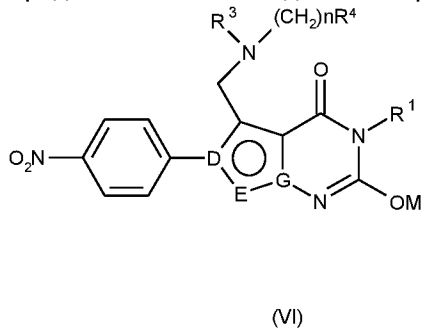
де сполука формули (VI-1) являє собою алкоксид монометалу або алкоксид біметалу, M є вибраний з групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або іону кремнію, та, більш переважно, іону натрію.

25 У вищенаведеній схемі, спосіб також включає стадію взаємодії сполуки формули (VII-1) з алкоксидом металу з отриманням сполуки формули (VI-1)



5 Переважно, ніякої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу, де кислоту вибирають з групи, що складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти, органічна кислота є переважно трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота є переважно гідрохлоридною кислотою.

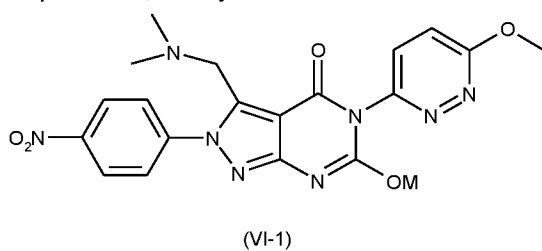
Представлений винахід також передбачає сполуку формули (VI)



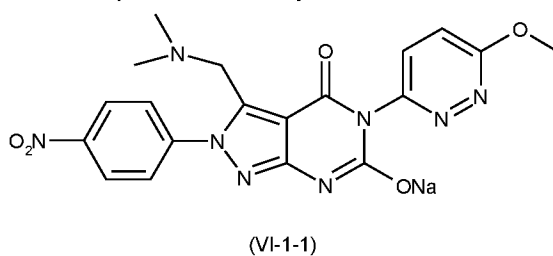
або її сіль, або її стереоізомер,
де, n, D, E, G, R¹, R³, та R⁴ є такими, як визначено у формулі (I);

10 сполука формули (VI) являє собою алкоксид монometалу або алкоксид біметалу, M є вибраний з групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно,
15 іону натрію.

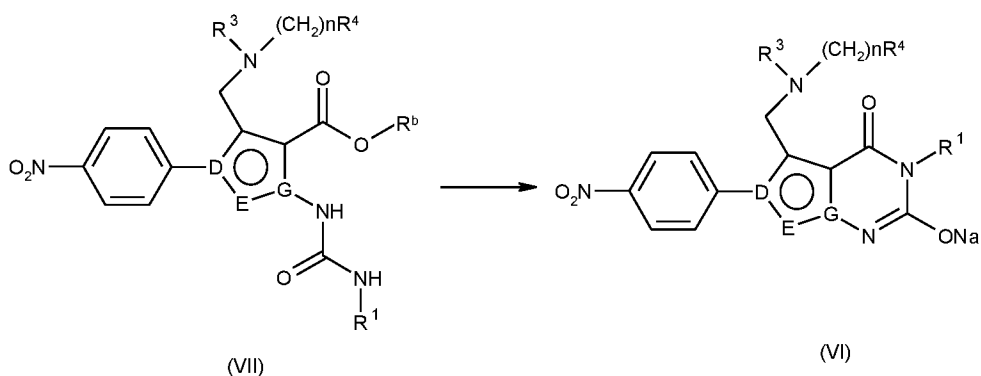
Переважно, сполука являє собою



Більш переважно, сполука являє собою



20 Представлений винахід передбачає спосіб отримання сполуки формули (VI), який відрізняється тим, що зазначений спосіб являє собою взаємодію сполуки формули (VII) з алкоксидом металу з отриманням сполуки формули (VI)

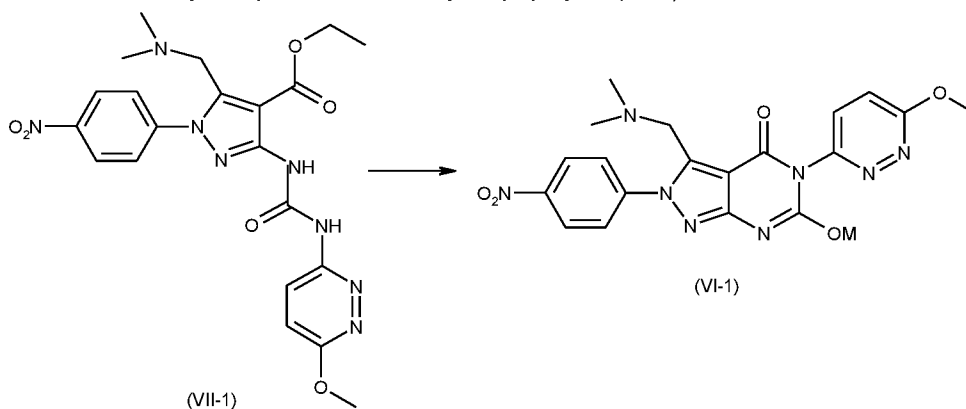


де, n, D, E, G, R¹, R³, та R⁴ є такими, як визначено у формулі(I);

R^b являє собою алкіл;

5 сполука формули (VI) являє собою алкоксид монометалу або алкоксид біметалу, M є
 вибраний з групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного
 металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону
 натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону
 цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно,
 іону натрію.

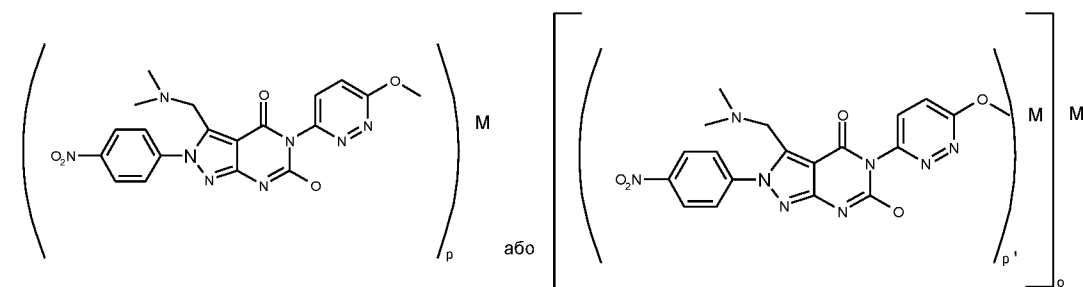
10 Представлений винахід також передбачає спосіб отримання сполуки формули (VI-1), який
 відрізняється тим, що зазначений спосіб являє собою взаємодію сполуки формули (VI-1) з
 алкоксидом металу з отриманням сполуки формули (VI-1)



15 де, сполука формули (VI-1) являє собою алкоксид монометалу або алкоксид біметалу, M є
 вибраний з групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного
 металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону
 натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону
 цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно,
 іону натрію.

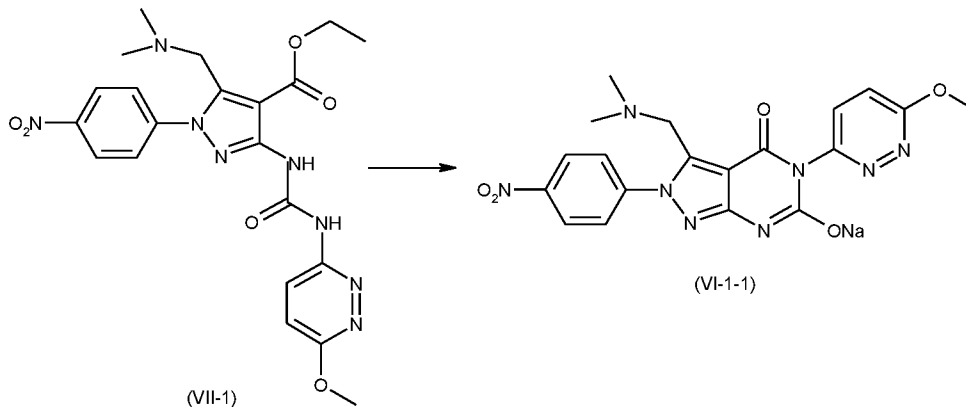
20 У вищенаведеній схемі, ніякої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу, де
 кислоту вибирають з групи, що складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти,
 органічна кислота є переважно трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота
 є переважно гідрохлоридною кислотою.

25 Фактично, вищезазначена структура сполуки формули (VI-1) є спрощеною структурою, і
 структура сполуки формули (VI) також може бути наступною

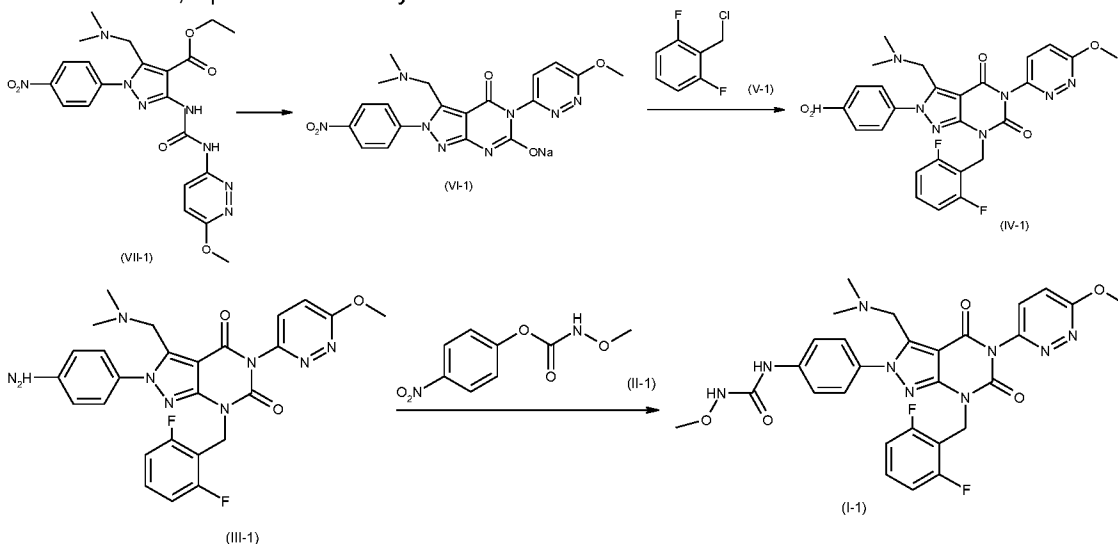


де, р являє собою 1, 2, 3 або 4, р' являє собою 4 або 9, о являє собою 2, 3 або 4, М та М' є різними і кожен є вибраний із групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно, іону натрію.

5 Переважно, спосіб є наступним:

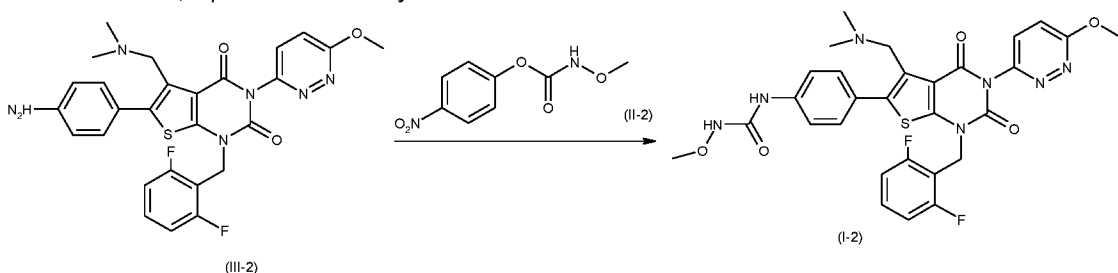


10 Представлений винахід також передбачає спосіб отримання сполуки формули (I-1), який відрізняється тим, що спосіб є наступним:

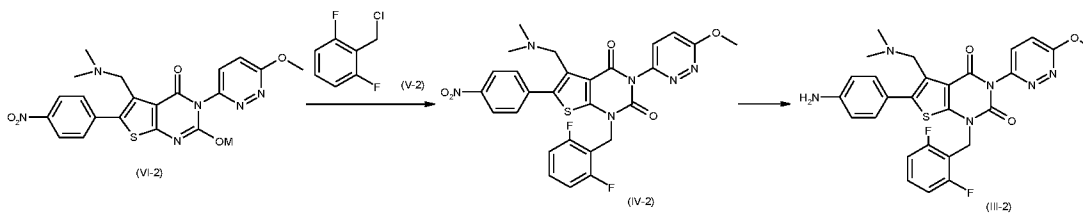


15 У вищенаведеній схемі, ніякої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу отримання сполуки формули (VI-1-1) зі сполуки формули (VII-1), де кислоту вибирають з групи, що складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти, органічна кислота є переважно трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота є переважно гідрохлоридною кислотою.

Представлений винахід, також передбачає спосіб отримання сполуки формули (1-2), який відрізняється тим, що спосіб є наступним:

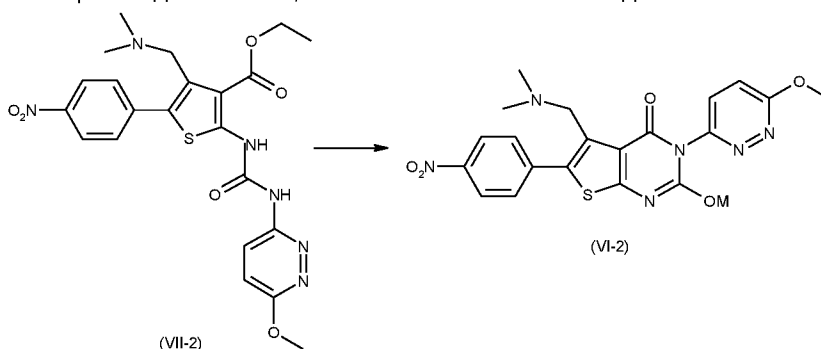


20 У вищенаведеній схемі, спосіб також включає стадії:



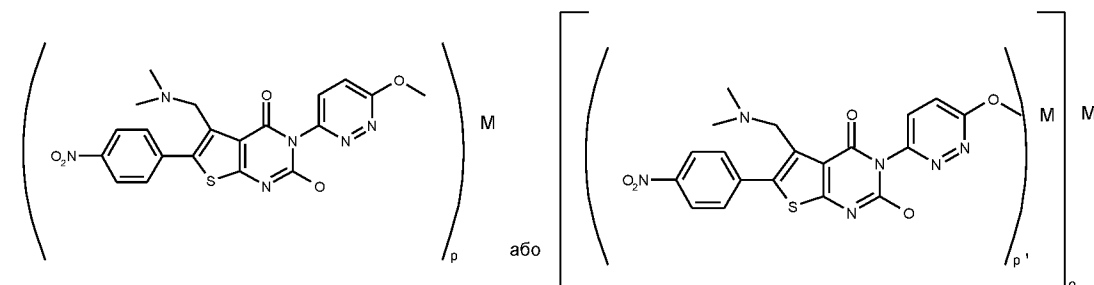
5 сполука формули (VI-2) являє собою алкоксид монометалу або алкоксид біметалу, М є вибраний з групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно, іону натрію.

У вищенаведеній схемі, спосіб також включає стадію:



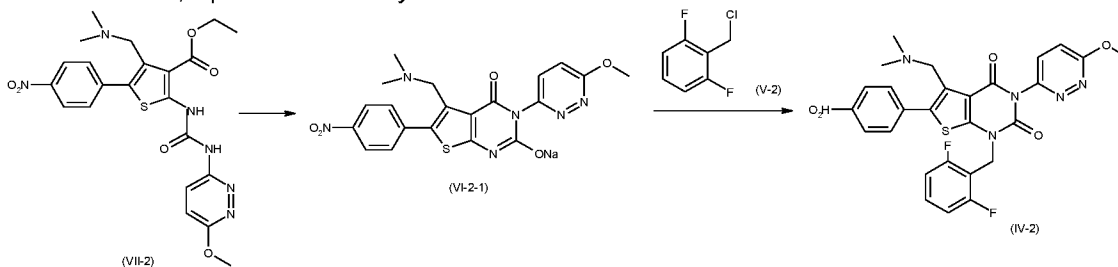
10 Переважно, ніякої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу, де кислоту вибирають з групи, що складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти, органічна кислота є переважно трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота є переважно гідрохлоридною кислотою.

15 Фактично, вищезазначена структура сполуки формули (VI-2) є спрощеною структурою, і структура сполуки формули (VI) також може бути наступною

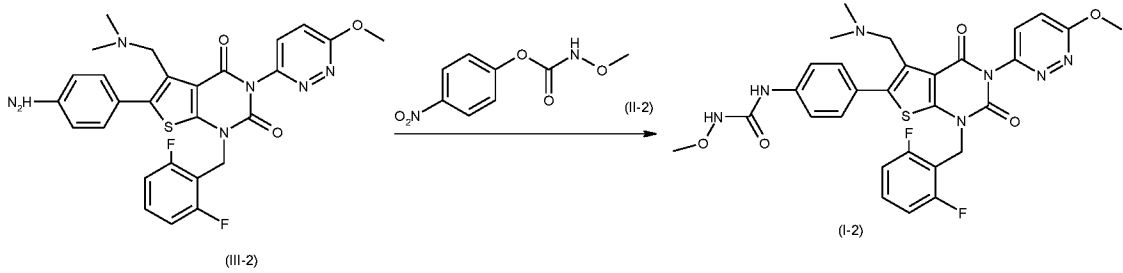


20 де, р являє собою 1, 2, 3 або 4, р' являє собою 4 або 9, о являє собою 2, 3 або 4, М та М' є різними і кожен є вибраний із групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно, іону натрію.

Представлений винахід, також передбачає спосіб отримання сполуки формули (I-2), який відрізняється тим, що спосіб є наступним:

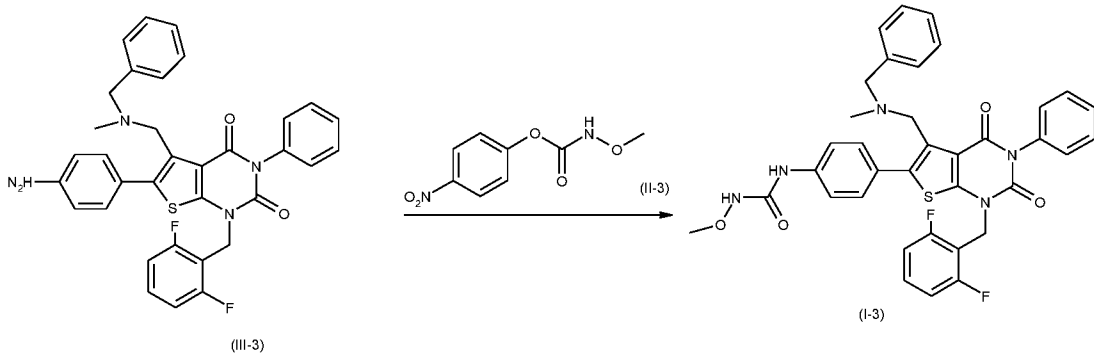


25

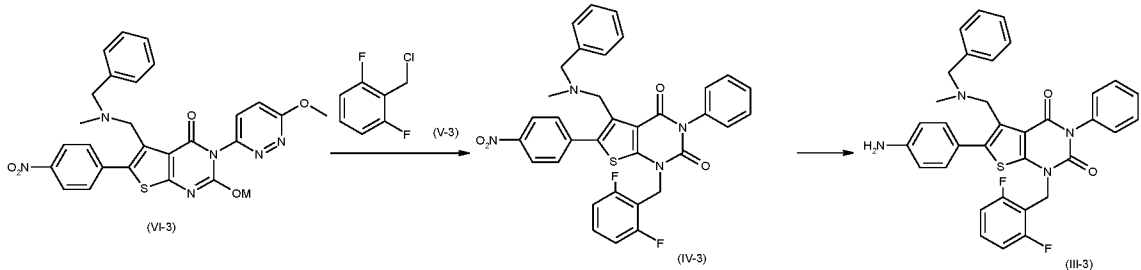


У вищезазначеній схемі, ніякої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу отримання сполуки формули (VI-2-1) зі сполуки формули (VII-2), де кислоту вибирають з групи, що складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти, органічна кислота є переважно трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота є переважно гідрохлоридною кислотою.

Представлений винахід, також передбачає спосіб отримання сполуки формули (I-3), який відрізняється тим, що спосіб є наступним:

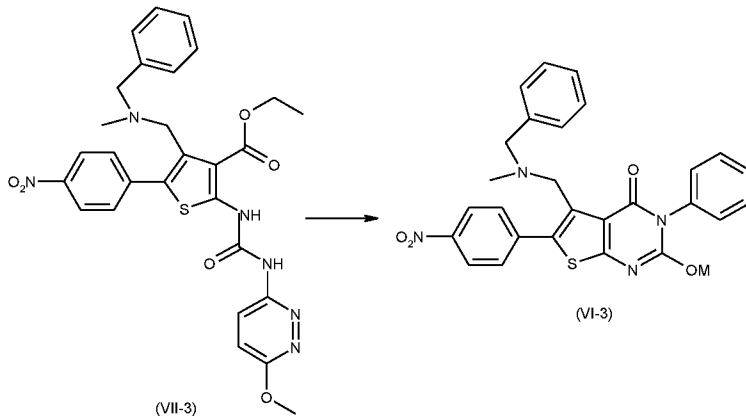


У вищенаведеній схемі, спосіб також включає стадії:



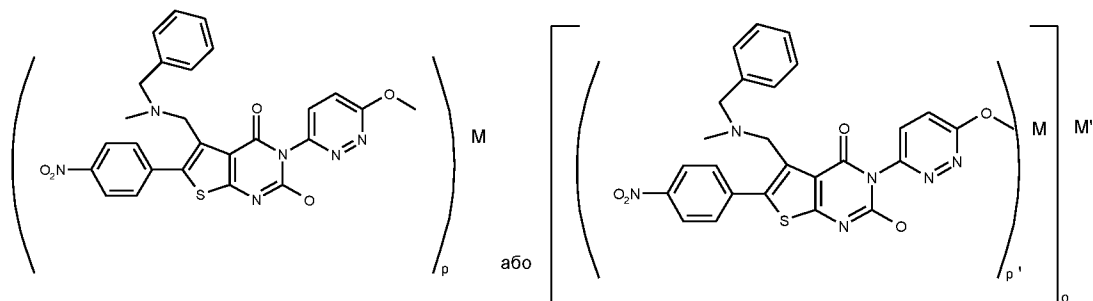
де сполука формули (VI-3) являє собою алкоксид монометалу або алкоксид біметалу, М є вибраний з групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно, іону натрію.

У вищенаведеній схемі, спосіб також включає стадію



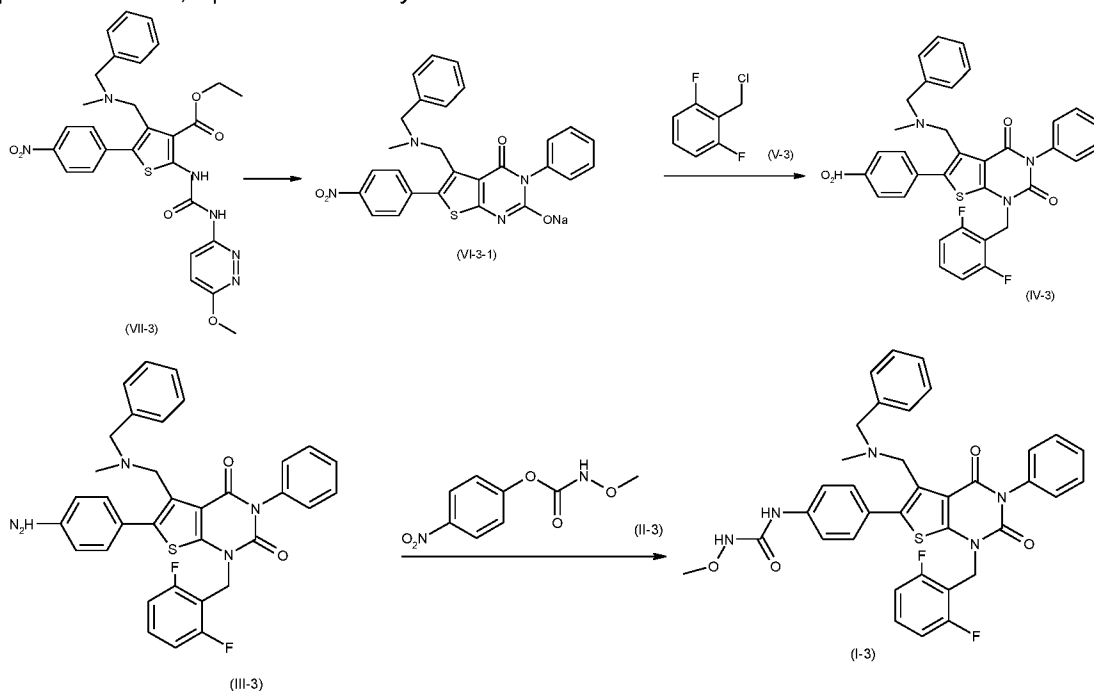
Переважно, ніякої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу, де кислоту вибирають з групи, що складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти, органічна кислота є переважно трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота є переважно гідрохлоридною кислотою.

- 5 Фактично, вищезазначена структура сполуки формули (VI-3) є спрощеною структурою, і структура сполуки формули (VI) також може бути наступною



- 10 де, p являє собою 1, 2, 3 або 4, p' являє собою 4 або 9, o являє собою 2, 3 або 4, M та M' є різними і кожен є вибраний із групи, що складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу, переважно іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію, та, більш переважно, іону натрію.

- 15 Представлений винахід, також передбачає спосіб отримання сполуки формули (I-3), який відрізняється тим, що спосіб є наступним:



- 20 У вищезазначеній схемі, ніякої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу отримання сполуки формули (VI-3-1) зі сполуки формули (VII-3), де кислоту вибирають з групи, що складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти, органічна кислота є переважно трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота є переважно гідрохлоридною кислотою.

- 25 Спосіб отримання фармацевтично прийнятної солі сполуки формули (I-1), формули (I-2) або формули (I-3), включає стадію(ї) у вищенаведених схемах та стадію взаємодії сполуки формули (I-1), формули (I-2) або формули (I-3) з кислотою з отриманням її фармацевтично прийнятної солі, де кислота є вибраною з групи, що складається з органічної або неорганічної кислоти, та переважно з органічної кислоти; органічна кислота є вибраною з групи, що складається з оцтової кислоти, maleїнової кислоти, фумарової кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти та *p*-толуолсульфонової кислоти, та переважно оцтової кислоти; і

неорганічна кислота є вибраною з групи, що складається з гідрохлоридної кислоти, бромистоводневої, сірчаної та фосфорної кислоти.

Детальний опис винаходу

Для того, щоб полегшити розуміння представленого винаходу, деякі технічні та наукові терміни конкретно визначені нижче. Якщо інше не визначено і не є очевидним в даному документі, всі інші технічні та наукові терміни, що використовуються в цьому документі, мають значення, загальноприйняте для фахівця у галузі техніки, до якої належить представлений винахід.

Термін "галоген" або "атом галогену", що використовується в даному винаході, стосується фтору, хлору, броду або йоду.

Термін "алкіл", що використовується в даному винаході стосується лінійного або розгалуженого алкілу, що має від 1 до 20 атомів вуглецю, у тому числі, наприклад "C₁₋₆ алкілу", "C₁₋₄ алкілу" тощо. Конкретні приклади алкілів включають, але не обмежуються ними: метил, етил, и-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, 2-метилбутил, нео-пентил, 1-етилпропіл, н-гексил, ізогексил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-етилбутил, 1,2-диметилпропіл тощо.

Термін "алкеніл", що використовується в даному винаході, стосується лінійної або розгалуженої групи, що має від 2 до 20 атомів вуглецю та, щонайменше, один вуглець-вуглець подвійний зв'язок, включаючи, наприклад, "C₂₋₆ алкеніл", "C₂₋₄ алкеніл" тощо. Приклади алкенілу включають, але не обмежуються ними: вініл, пропеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл тощо.

Термін "алкініл", що використовується в даному винаході, стосується лінійної або розгалуженої групи, що має від 2 до 20 атомів вуглецю та, щонайменше один вуглець-вуглець потрійний зв'язок, включаючи, наприклад, "C₂₋₆ алкініл", "C₂₋₄ алкініл" тощо. Приклади алкінілу включають, але не обмежуються ними: етиніл, пропініл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-метил-2-пентеніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 5-метил-2-гексиніл тощо.

Термін "галогеналкіл", що використовується в даному винаході, стосується групи, похідної від "алкілу", в якій один або декілька атомів водню заміщені одним або декількома "атомами галогену", а терміни "атом галогену" та "алкіл" є такими, як визначено вище.

Термін "гідроксі алкіл" або "гідроксіалкіл", що використовується в даному винаході, стосується групи, похідної від "алкілу", в якій один або декілька атомів водню заміщені одним або декількома "гідрокси", а термін "алкіл" є таким, як визначено вище.

Термін "алкокси, галогеналкокси, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбоніл, алкілсульфоніламіно або алкілсульфоніл", що використовується в даному винаході, стосується групи, з формою зв'язку алкіл-O-, галогеналкіл-O-, алкіл-C(O)-, алкіл-O-C(O)-, C(O)-алкіл-O-, алкіл-C(O)-NH-, алкіл-NH-C(O)-, алкіл-NH-, (алкіл)₂-N-, алкіл-S(O)₂-NH- або алкіл-S(O)₂-, де терміни "алкіл, галоген алкіл" є такими, як визначено вище.

Термін "оксо", що використовується в даному винаході, стосується групи =O.

Термін "циклоалкіл", що використовується в даному винаході, стосується насиченої або частково ненасиченої моноциклічної або поліциклічної вуглеводневої групи, що має від 3 до 20 атомів вуглецю, переважно від 3 до 12 атомів вуглецю, більш переважно від 3 до 10 атомів вуглецю та найбільш переважно від 3 до 6 атомів вуглецю. Необмежуючі приклади моноциклічного циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексан, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептил, циклогептатриєніл, циклооктил тощо, і переважно циклопропіл або циклогексеніл. Поліциклічний циклоалкіл включає циклоалкіл, що має спіро-кільце, конденсоване кільце або місточкове кільце.

Термін "арил", що використовується в даному винаході, стосується 6-14-членного моноциклічного кільця або поліциклічного конденсованого кільця (тобто кожне кільце в системі розділяє сусідню пару атомів вуглецю з іншим кільцем в системі), в якому всі кільцеві атоми є атомами вуглецю, і яке має кон'юговану π-електронну систему, переважно 6-10-членний арил, більш переважно феніл та нафтил, найбільш переважно феніл.

Термін "гетероцикліл", що використовується в даному винаході, стосується 3-20-членної насиченої або частково ненасиченої моноциклічної або поліциклічної вуглеводневої групи, де один або декілька атомів кільця є гетероатомами (наприклад атомами азоту, атомами кисню або атомами сірки), а решта атомів кільця є атомами вуглецю. Необов'язково, атоми кільця (наприклад, атоми вуглецю, атоми азоту або атоми сірки) циклічної структури можуть бути окиснені. Переважно, гетероцикліл має від 3 до 12 або від 5 до 12 атомів кільця, де від 1 до 4 атомів є гетероатомами, більш переважно від 3 до 8 атомів кільця та більш переважно від 5 до

6 атомів кільця. Необмежуючі приклади моноциклічного гетероциклілу включають піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, гомопіперазиніл, піраніл, тетрагідрофураніл, тощо. Поліциклічний гетероцикліл включає гетероцикліл, що має спіро-кільце, конденсоване кільце або місточкове кільце.

5 Термін "гетероарил", що використовується в даному винаході, стосується 5-14-членного арилу, який має від 1 до 4 гетероатомів включаючи O, S та N, як атоми кільця, а інші атоми кільця є атомами вуглецю. Гетероарил переважно являє собою 5-10 членний гетероарил, та більш переважно 5 або 6-членний гетероарил. Конкретні приклади гетероарилу включають, але не обмежуються ними, фурил, тіеніл, піроліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, піридил, 2-піридоніл, 4-піридоніл, піримідил, піридазиніл, піразиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,3,5-триазиніл, 1,2,4,5-тетразиніл, азаціклогептатриєніл, 1,3-діазаціклогептатриєніл, азаціклооктатетраєніл тощо. Гетероарил також може бути конденсований з кільцем арилу, гетероциклілу або циклоалкілу.

15 Вираз "атоми вуглецю, атоми азоту або атоми сірки є окисненими", що використовується в даному винаході, стосується утворення структури $C=O$, $N=O$, $S=O$ або SO_2 .

20 Термін "спиртовий розчинник", що використовується в даному винаході, стосується групи похідної від " C_{1-6} алкіл", в якій один або більше атомів водню заміщені одним або більше "гідрокси", а терміни "гідрокси" та " C_{1-6} алкіл" є такими, як визначено вище. Його конкретні приклади включають, але не обмежуються ними: метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, ізопентанол та трифторетанол.

25 Термін "алкоксид металу", що використовується в даному винаході, стосується сполуки, утвореної в результаті заміщення атому водню гідрокси-групи у спирті на атом металу, і також називається алкоголятом металу або алкоксидом металу. Алкоксид металу може бути розділений на алкоксид монометалу, алкоксид біметалу тощо, і атом металу може бути одновалентним, двовалентним, тривалентним або чотиривалентним металом. Конкретні приклади алкоксиду металу включають, але не обмежуються ними: метоксид літію, метоксид натрію, етоксид натрію, диметоксид кальцію, трипропоксид алюмінію, тетраетоксид кремнію, магнію-алюмінію етоксид, магнію-алюмінію н-бутоксид тощо.

30 Термін "стереоізомерія", що використовується в даному винаході, може бути класифікований як конформаційна ізомерія та конфігураційна ізомерія, в той час як конфігураційна ізомерія може бути додатково класифікована на цис-транс ізомерію та оптичну ізомерію (або енантіомерію). Конформаційна ізомерія відноситься до стереоізомерії, в якій органічна молекула з певною конфігурацією викликає різноманітні просторові способи розташування атомів або радикалів молекули внаслідок обертання або викривлення вуглець-вуглець одинарних зв'язків, загальні приклади включають структури алканів та циклоалканів, такі як конформація крісла та конформація човника циклогексану. "Оптичні ізомери (або енантіомери)" стосуються випадку, коли сполука за представленим винаходом містить один або декілька асиметричних центрів, вона може використовуватись як рацемат та суміш рацематів, окремий енантіомер, суміш діастереомерів та окремий діастереомер. Сполука за представленим винаходом має асиметричні центри, кожен з яких може незалежно генерувати два оптичні ізомери. Обсяг представленого винаходу охоплює всі можливі оптичні ізомери та суміші діастереомерів, та чисті або особливо чисті сполуки. Якщо сполука за представленим винаходом має подвійний олефіновий зв'язок, якщо не зазначено інше, даний винахід охоплює цис-ізомер та транс-ізомер. Сполука, за представленим винаходом може існувати в своїх таутомерних формах, в яких один або декілька подвійних зв'язків зміщуються, тим самим маючи різні точки приєднання водню. Наприклад кетон і його енольна форма є кето-енольними таутомерами. Представлений винахід охоплює всі таутомери та їх суміші. Всі енантіомери, діастереомери, рацемати, мезомери, цис-транс ізомери, таутомери, геометричні ізомери, епімери та їх суміші є включеними в обсяг представленого винаходу.

50 Переважні ефекти представленого винаходу

В порівнянні з попереднім рівнем техніки, технічне рішення щодо отримання сполуки формули (I) за представленим винаходом має наступні переваги:

55 (1) Вихідні матеріали та проміжні сполуки за представленим винаходом відрізняються від попереднього рівня техніки, представлений винахід передбачає спосіб синтезу із зовсім іншим підходом, а вихідні матеріали та реагенти прості та зручні у придбанні.

(2) Збільшується вихід, вихід кінцевого продукту, розкритого в попередньому рівні техніки, становить 24,7 %, тоді як вихід кінцевого продукту за представленим винаходом становить 80 %.

(3) Проста подальша обробка, після завершення реакції тверда речовина може бути отримана безпосередньо шляхом фільтрації, відсутня необхідність в колонковому хроматографічному очищенні, та виключається кислотна обробка, тому спосіб подальшої обробки є сприятливим для промислового виробництва.

5 Переважні варіанти здійснення

Представлений винахід буде додатково описаний з посиланням на наступні приклади, які не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг даного винаходу.

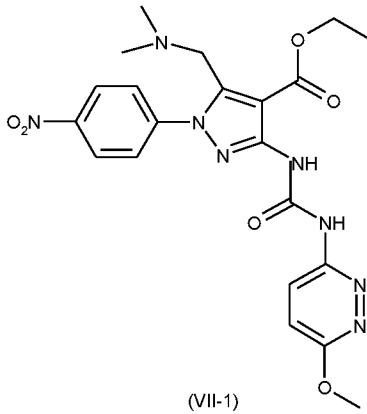
В прикладах представленого винаходу експериментальні способи, в яких не зазначені конкретні умови, зазвичай проводяться відповідно до звичайних умов або відповідно до умов, рекомендованих виробниками матеріалів та продуктів. Реагенти без конкретного джерела є комерційно доступними звичайними реагентами.

10 Приклади

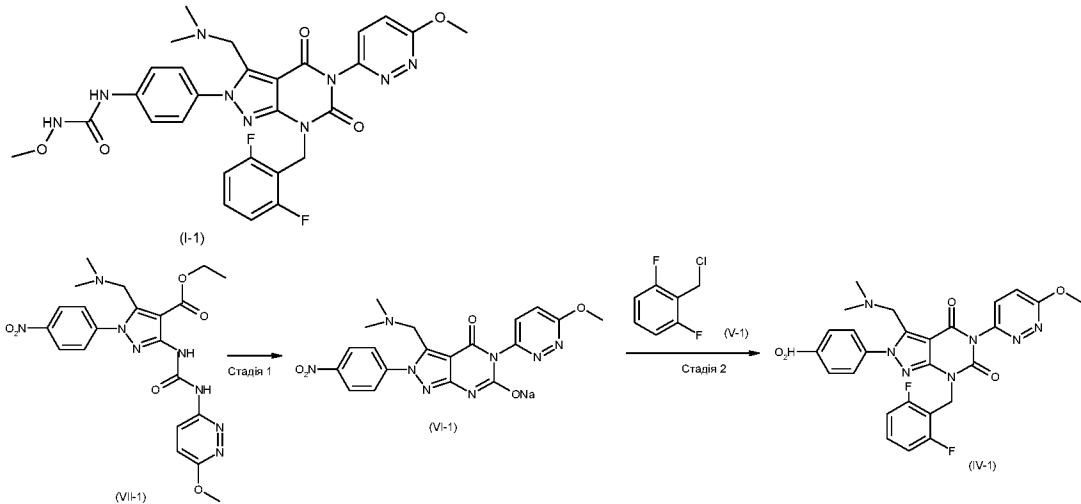
Структури сполук були ідентифіковані за допомогою ядерного магнітного резонансу (ЯМР) та/або мас-спектрометрії (МС). Зсуви ЯМР (δ) наведені у 10^{-6} (м.ч.). ЯМР визначали на приладі Bruker AVANCE-500. Розчинниками для визначення були дейтеровані реагенти, а внутрішнім стандартом був тетраметилсилан (TMS).

15 Етил

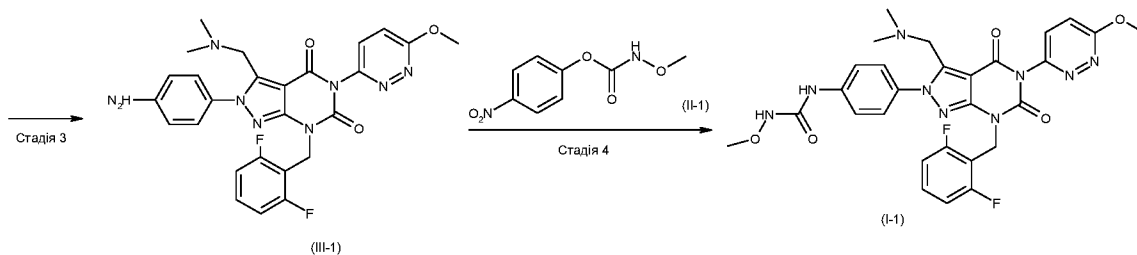
5-((диметиламіно)метил)-3-(3-(6-метоксипіридазин-3-іл)уреїдо)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат (сполука формули (VII-1)) може бути отримана за посиланням на спосіб, розкритий у Прикладі 9 заявки на патент WO2015062391A1 (дата публікації: 7 травня 2015 р),



Приклад 1. Отримання 1-(4-(7-(2,6-дифторбензил)-3-((диметиламіно)метил)-5-(6-метоксипіридазин-3-іл)-4,6-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл)феніл)-3-метоксисечовини



25



Стадія 1. Отримання сполуки формули (VI-1-1)

Вихідну сполуку VII-1 (90 г) суспендували в метанолі (900 мл), потім додавали 30 % розчин (101 г) метоксиду натрію в метанолі. Реакційний розчин перемішували на олійній бані при 30 °С протягом приблизно 15 годин. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали ізопропанол (1,8 л), добре перемішували, охолоджували до кімнатної температури, і потім заморожували протягом 4 годин для осадження кристалу. Суміш фільтрували, збираючи осад на фільтрі, який розмелювали в ацетоні (320 мл) протягом 1,5 годин. Осад на фільтрі сушили у вакуумі, отримуючи названий продукт (65,9 г), вихід: 81,0 %, чистота: 99,27 %.

Стадія 2. Отримання сполуки формули (IV-1)

Вихідну сполуку VI-1-1 (1100 г) та N,N-диметилформамід (7,0 кг) додавали в реакційну колбу та добре перемішували, потім додавали 2,6-дифторхлорбензил (427,2 г) та N,N-діізопропілетиламін (926,4 г). Реакційний розчин нагрівали до 80-110 °С і "перемішували протягом 1-3 годин. Після завершення реакції реакційний розчин охолоджували. Очищену воду (30,0 кг) додавали в іншу реакційну колбу і охолоджували до 0-10° С Реакційний розчин виливали у попередньо охолоджену очищену воду при перемішуванні, перемішували протягом 0,5 г та піддавали центрифугуванню. Осад на фільтрі промивали очищеною водою (25,0 кг × 2) та збирали.

Змішаний розчинник ацетон/очищена вода (5,2 кг ацетону/2,2 кг очищеної води) та вищезазначений осад на фільтрі додавали у реакційну колбу та нагрівали при кип'ятінні з оберненим холодильником при перемішуванні протягом 0,5 годин. Реакційний розчин охолоджували до 0-10 °С, перемішували протягом 2 годин та фільтрували. Осад на фільтрі промивали змішаним розчинником ацетон/очищена вода (1,2 кг ацетону/0,5 кг очищеної води) та сушили з отриманням твердої речовини (1203,1 г), вихід: 95 %, чистота: 93,64 %.

Стадія 3. Отримання сполуки формули (III-1)

Вихідну сполуку IV-1 (1201,1 г) та безводний етанол (4,0 кг) додавали у реакційну колбу. Після охолодження до 0-15 °С при перемішуванні до реакційного розчину додавали гідрохлоридну кислоту (5,8 кг) і добре перемішували. До реакційного розчину додавали дигідрат хлориду олова (2400,6 г) та перемішували при 15-40 °С протягом 1-3,5 годин. Після завершення реакції рН реакційного розчину доводили до 11-12 за допомогою 25 % (мас/мас.) розчину гідроксиду натрію (4,1 кг гідроксиду натрію у 12,3 кг очищеної води) при температурі нижче 25 °С. Реакційний розчин фільтрували центрифугуванням, та осад на фільтрі промивали очищеною водою (10,0 кг). Осад на фільтрі сушили, очищували колонковою хроматографією та концентрували при зниженому тиску. До осаду додавали n-гексан (7,0 кг), перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год., фільтрували та сушили з отриманням твердої речовини (972,6 г), вихід: 90 %, чистота: 98,01 %.

Стадія 4. Отримання сполуки формули (I-1)

Вихідну сполуку III-1 (970,6 г), тетрагідрофуран (11,5 кг), 4-нітрофенілметоксикарбамат (423,8 г, отриманий відповідно до способу, розкритому в заявці на патент WO2011090935A1), N,N-діізопропілетиламін (704,1 г) додавали до реакційної колби, і реакційний розчин перемішували при 15-40 °С протягом 16-18 годин. Після завершення реакції, реакційний розчин охолоджували до 0-10 °С, перемішували протягом 2 годин і фільтрували. Осад на фільтрі додавали в тетрагідрофуран (6,0 кг), перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і фільтрували. Осад на фільтрі промивали тетрагідрофураном (1,0 кг) і сушили з отриманням твердої речовини (807,9 г), вихід: 80 %.

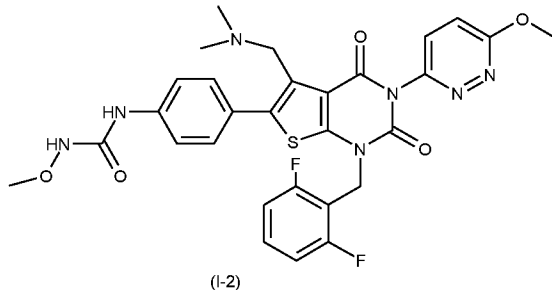
Отриманий вище неочищений продукт (805,9 г) та змішаний розчинник ацетон/очищена вода (7897,8 г ацетону/2014,8 г очищеної води) додавали до реакційної колби. Реакційний розчин нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником, перемішували, доки він не став прозорим, а потім фільтрували, поки він ще був гарячий.

Фільтрат природним чином охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 20-24 годин. Суміш охолоджували до 0-15 °С, перемішували протягом 2 годин і фільтрували. Осад на фільтрі промивали очищеною водою (2,5 кг × 2) і сушили з отриманням твердої речовини (606,1 г), вихід: 90 %, чистота: 99,9 %.

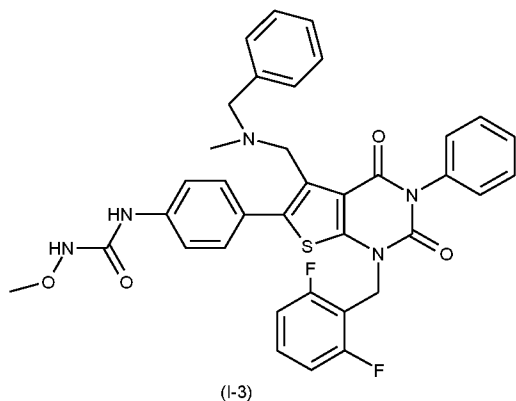
МС m/z (ESI): 608.3 [M+1].

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 7,79-7,82 (д, 2H), 7,73-7,75 (д, 1H), 7,68-7,70 (д, 2H), 7,42-7,45 (д, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,06-7,12 (м, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,17 (с, 6H).

- 5 Приклад 2. Сполуку 1-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламіно)метил)-3-(6-метоксипіридазин-3-іл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно [2,3-d] піримідин -6-іл)феніл)-3-метоксисечовини (формула (I-2)) отримували за способом Прикладу 1.



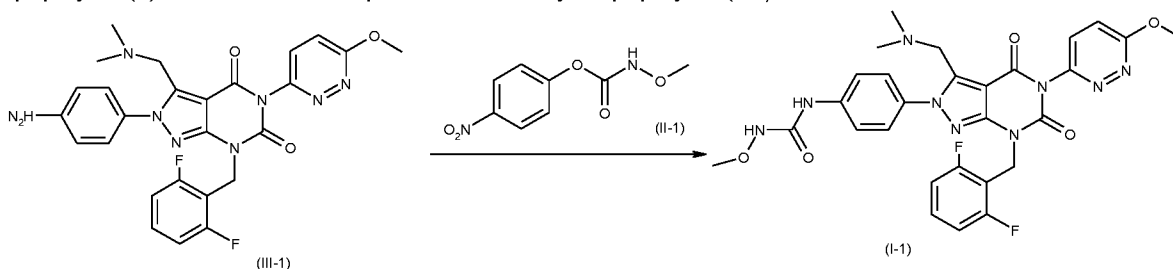
- 10 Приклад 3. Сполуку 1-(4-(5-((бензил(метил)аміно)метил)-1-(2,6-дифторбензил)-2,4-діоксо-3-феніл-1,2,3,4-тетрагідротієно [2,3-d]підимідин-6-іл)феніл)-3-метоксисечовини (формула (I-3)) отримували за способом Прикладу 1.



ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

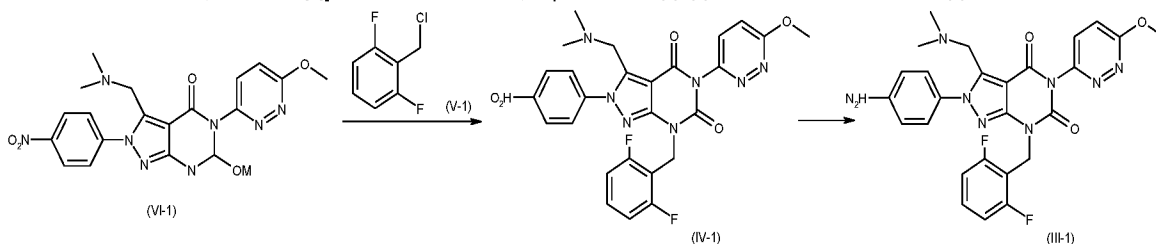
15

1. Спосіб отримання сполуки формули (I) або її стереоізомеру, який **відрізняється** тим, що включає стадію взаємодії сполуки формули (III-1), її солі або її стереоізомеру зі сполукою формули (II) або її сіллю з отриманням сполуки формули (I-1):



20

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що спосіб додатково включає стадії:

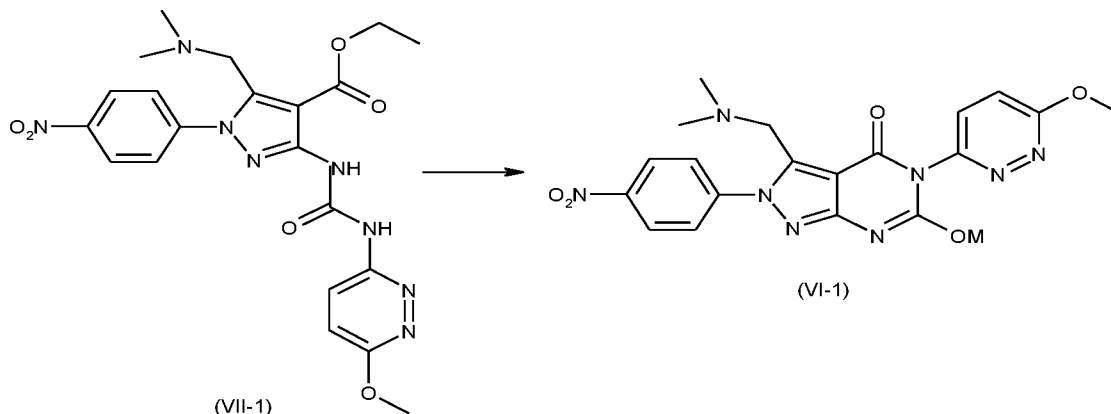


де сполука формули (VI-1) являє собою монометалу алкоксид або біметалу алкоксид, M є вибраним з групи, яка складається з катіону одновалентного металу, катіону двовалентного металу, катіону тривалентного металу та катіону чотиривалентного металу.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що M є вибраним з групи, яка складається з іону натрію, іону калію, іону літію, іону кальцію, іону магнію, іону барію, іону алюмінію, іону міді, іону цинку, іону цирконію, іону германію, іону бору, іону титану або кремнію.

4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що M являє собою іон натрію.

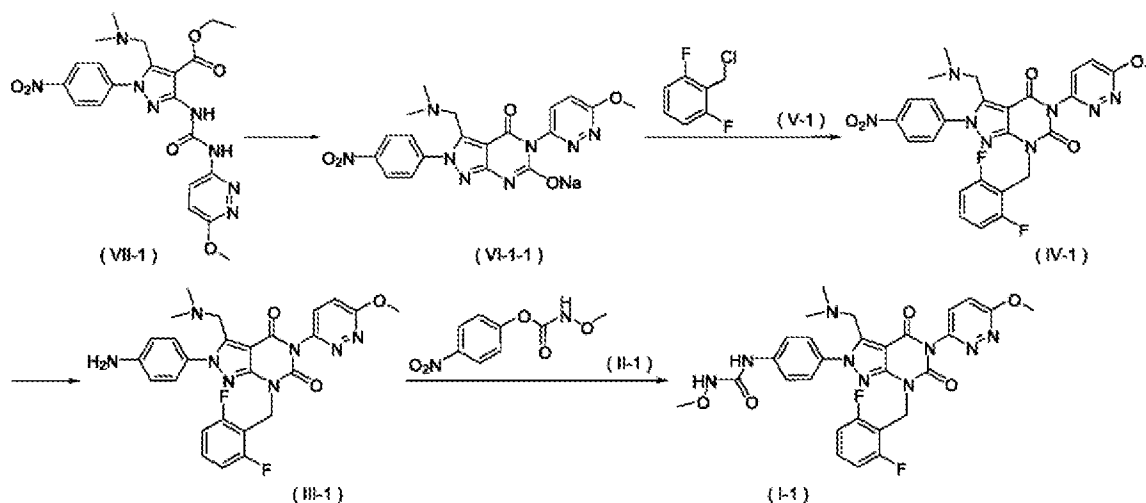
5. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що додатково включає стадію:



6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що будь-якої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу, де кислоту вибирають з групи, що складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що органічна кислота є трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота є гідрохлоридною кислотою.

8. Спосіб отримання сполуки формули (I-1), який **відрізняється** тим, що його здійснюють наступним чином:



9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що будь-якої кислоти не додають на стадії подальшої обробки способу отримання сполуки формули (VI-1) зі сполуки формули (VII-1), де кислота є вибраною з групи, яка складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що органічна кислота є трифтороцтовою або оцтовою кислотою, та неорганічна кислота є гідрохлоридною кислотою.

11. Спосіб отримання фармацевтично прийнятної солі сполуки формули (I-1), який включає стадію(і) відповідно до будь-якого одного з пп. 1-10 та стадію взаємодії сполуки формули (I-1) з кислотою з отриманням її фармацевтично прийнятної солі, при цьому кислота є вибраною з групи, яка складається з органічної кислоти та неорганічної кислоти.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що кислота являє собою органічну кислоту, при цьому органічна кислота є вибраною з групи, яка складається з оцтової кислоти, малеїнової

кислоти, фумарової кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти та п-толуолсульфонової кислоти.

13. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що неорганічна кислота є вибраною з групи, яка складається з гідрохлоридної кислоти, бромистоводневої, сірчаної та фосфорної кислоти.

5