

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 026569

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.04.28

(51) Int. Cl. C07D 239/70 (2006.01)

(21) Номер заявки
201291235

(22) Дата подачи заявки
2011.05.17

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ПИРИМИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 61/345,224

(56) US-A1-20040097525

(32) 2010.05.17

US-A-4619941

(33) US

US-A-4235776

(43) 2013.04.30

US-A-4315939

(86) PCT/US2011/036821

US-B1-6750228

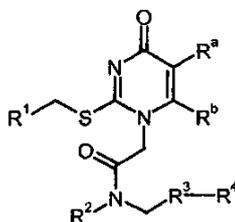
(87) WO 2011/146494 2011.11.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛЭКСО ГРУП ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Кардуэлл Кевин Стюарт, Кроуфорд
Клэр Франсес, Дэйвис Сьюзан Хелен,
Уэйд Чарльз Эдвард (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам получения соединения формулы (I) и его промежуточным соединениям. Соединения формулы (I) полезны при лечении сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний, таких как атеросклероз.



(I)

B1

026569

026569

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения определенных пиримидиновых соединений.

Предшествующий уровень техники

В WO 01/60805 (SmithKline Beecham plc) раскрывается новый класс пиримидиновых соединений, в том числе замещенных у N1.

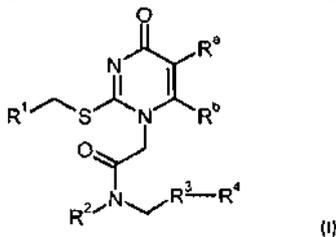
Пиримидиновые соединения, описанные в WO 01/60805, являются ингибиторами фермента липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ (Lp-PLA₂) и, таким образом, как ожидается, могут быть использованы в терапии, в частности в первичном и вторичном предотвращении острых коронарных приступов, например, вызванных атеросклерозом, в том числе атеросклерозом периферических сосудов и цереброваскулярным атеросклерозом.

Также в WO 01/60805 раскрываются несколько способов получения таких пиримидиновых соединений, в том числе алкилирование пиримидинового ядра. Этот способ, в общем, имеет средние выходы в связи с низкой селективностью, наблюдаемой при алкилировании пиримидинового ядра. Получение таких соединений также раскрывается в WO 03/16287. Хотя в этом способе достигается улучшенная селективность, он, в общем, имеет низкий выход, в частности, на описанной региоселективной стадии.

Настоящее изобретение обеспечивает, в частности, до настоящего момента не раскрытые эффективные способы получения некоторых пиримидиновых соединений, раскрытых в WO 01/60805.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I)



где R^a и R^b вместе с атомами углерода пиримидинового кольца, к которым они присоединены, образуют цикlopентильное кольцо;

R¹ представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1-3 фтор-группами;

R² представляет собой C₁₋₃алкил, замещенный NR⁵R⁶; или

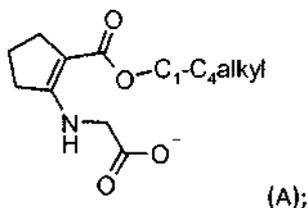
R² представляет собой Het-C_{0.2}алкил, где Het представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, где N может быть замещен C₁₋₆алкилом;

R³ представляет собой фенил;

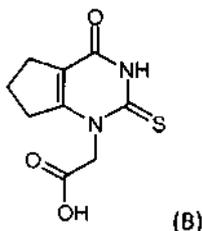
R⁴ представляет собой фенил, незамещенный или замещенный C₁₋₆алкилом или от моно- до перфтор-C₁₋₆алкилом; и

R⁵ и R⁶, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой C₁₋₆алкил; включающему проведение одной или более из следующих стадий реакции:

(a) обработка C₁₋₄алкил 2-оксоциклопентанкарбоксилата солью щелочного металла глицина с образованием соединения формулы (A)



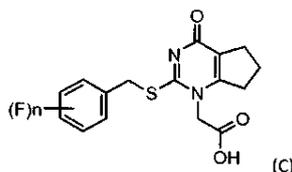
(b) циклизация соединения формулы (A) с образованием гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (B)



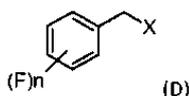
обработкой соединения формулы (A):

(i) тиоцианатной солью и

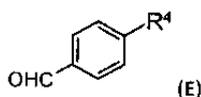
- а) галоалкилсиланом и источником протона (таким как вода или спирт) с нагреванием или
 б) безводной кислотой с нагреванием; либо
 (ii) триметилсилилизотиоцианатом с нагреванием;
 (с) образование тио-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (С)



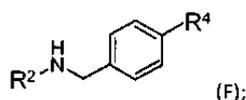
- где n представляет собой от 0 до 3,
 обработкой соединения формулы (В) тиоалкилирующим реагентом, который представляет собой производное бензила формулы (D)



- где n представляет собой от 0 до 3 и X представляет собой уходящую группу в присутствии основания щелочного металла и/или карбоната щелочного металла;
 (d) обработка альдегида формулы (E)



- амином, катализатором в виде тяжелого металла и водородом с образованием вторичного амина формулы (F)



- (е) образование соединения формулы (I) обработкой соединения формулы (С) карбонилдиимидазолом и вторичным амином формулы (F) и нагреванием смеси.

Также в рамках этого изобретения находятся несколько промежуточных соединений, используемых в вышеизложенном способе получения соединений формулы (I), и способы получения таких промежуточных соединений, включающие одну или более из вышеуказанных стадий, как показано.

Подробное описание изобретения

Для целей настоящего изобретения C_{1-6} алкил (который может быть альтернативно назван (C_1-C_6) алкилом, в том числе, например, C_{1-4} алкилом или C_1-C_4 алкилом) относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, имеющему указанное число атомов углерода. Например, как используется в данном контексте, термин " C_{1-6} алкил" относится к алкильной группе, имеющей по меньшей мере 1 и вплоть до 6 атомов углерода. Примеры таких разветвленных или неразветвленных алкильных групп включают, но не ограничиваясь, метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и н-гексил и разветвленные аналоги последних 3 нормальных алканов.

Гало относится к фтор-, бром-, хлор- или йодо-. Там, где такой фрагмент присутствует в алкильной группе, может быть 1 или более из любых этих четырех галогеновых групп или их смеси.

Когда используется термин "от моно до перфтор- C_{1-4} алкил", это относится к алкильной группе, имеющей по меньшей мере 1 и вплоть до 4 атомов углерода, которая замещена по меньшей мере одной фтор-группой при любом или всех углеродах, и может иметь до $2n+1$ фтор-групп, где n представляет собой число углеродов. Примеры включают, но не ограничиваясь, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 2-(трифторметил)этил и нафтафтор-трет-бутил. Трифторметил является, в частности, подходящей группой, особенно когда присутствует в положении 4 на R^4 фенильном кольце.

Что касается фенила R^1 , если он замещен фтором, то может быть 1-3 фтор-групп на фенильном кольце в любой комбинации положений в кольце. Особенно подходят 4-фторфенильная, 3,4-дифторфенильная, 3,4,5-трифторфенильная или 2,3-дифторфенильная группы, более конкретно - 4-фторфенильная, 3,4,5-трифторфенильная или 2,3-дифторфенильная группы.

В отношении R^2 , подходящие 5-7-членные гетероциклические кольца, содержащие N, включают пирролидин, пиперидин и азапан.

C_{1-6} (например, C_{1-4}) спирты включают разветвленные или неразветвленные алканы, имеющие по меньшей мере 1 и вплоть до 6 углеродов, и замещенные 1, 2 или 3 -ОН группами. Примеры включают, но не ограничиваясь, метиловый, этиловый, н-пропиловый, изопрпиловый, изобутиловый, н-бутиловый, трет-бутиловый, н-пентиловый, изопентиловый и н-гексиловый спирты и их разветвленные аналоги.

В некоторых вариантах способ проводят в соответствии со следующим описанием.

На стадии (а) алкиловые эфиры 2-оксоциклопентанкарбоновой кислоты являются коммерчески доступными. Метилловый эфир особенно подходит и легко доступен. Соль щелочного металла глицина может быть натриевой, калиевой или литиевой солью, которые коммерчески доступны или их получают *in situ* из глицина и подходящего основания, такого как этоксид натрия. Натриевая соль особенно подходит. Реакцию проводят в полярном растворителе, таком как низкомолекулярный водный спирт (например, C₁₋₄, например, этанол, метанол и/или изопропанол), амидный растворитель (например, N-метилпирролидинон) или карбоновая кислота (например, уксусная кислота). Реакционную смесь нагревают, например, до 50-70°C в течение достаточно, как правило, короткого промежутка времени, например, в течение 2 ч или около того, а затем обрабатывают обычными средствами для получения соли щелочного металла ($\{2\text{-}[(\text{метилокси})\text{карбонил}]\text{-1-циклопентен-1-ил}\}$ амино)метилового эфира или используют в растворе как есть.

Что касается стадии циклизации (b), получения гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (B), соль щелочного металла формулы (A) обрабатывают:

(i) тиоцианатной солью, такой как тиоцианат аммония, или тиоцианатом щелочного металла, таким как тиоцианат натрия или тиоцианат калия, и а) галоалкилсиланом и источником протона, таким как вода или спирт (например, C₁₋₄ спирты, включая, например, метанол), в подходящем растворителе, таком как амидный растворитель (например, N-метилпирролидинон) или карбоновая кислота (например, уксусная кислота), в течение достаточно времени, как правило, нескольких часов, при повышенной температуре, такой как 80-120°C; или b) безводной кислотой (неорганической или органической), такой как безводная соляная кислота или метансульфоновая кислота, с нагреванием (таким как в (а) выше); либо

(ii) триметилсилилизотиоцианатом с нагреванием (таким как в (i) выше).

Способы с использованием тиоцианатной соли особенно предпочтительны. В таких способах за обработкой тиоцианатной солью будет, как правило, следовать обработка галоалкилсиланом и источником протона, или безводной кислотой, хотя реагенты могут быть объединены в любом порядке. В любом из способов циклизации после нагревания смеси, как правило, в течение нескольких часов, ее охлаждают и продукт выделяют и очищают обычными средствами.

Тиол формулы (C) [стадия (c)] получают обработкой гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты тио-алкилирующим агентом, который является незамещенным или замещенным фрагментом бензила формулы (D). Формула (D) может иметь любую подходящую уходящую группу (X), которая может быть Cl, Br, I или -OSO₂R группой, где R представляет собой алкил (например, C₁₋₆), перфторалкил (например, трифторметил) или ароматическую группу (например, фенил). Кислоту (B) перемешивают в подходящем полярном растворителе, например, в воде и низкомолекулярном спирте, а затем обрабатывают органическим или неорганическим основанием. Например, добавляют основание щелочного металла, такое как NaOH или KOH, и/или карбонат щелочного металла, такой как Na₂CO₃ или K₂CO₃. Эту смесь выдерживают или нагревают при низкой температуре, например 20-50°C, и добавляют бензильное производное, и продолжают нагревание в течение подходящего времени, как правило, нескольких часов. Продукт выделяют обычными средствами; добавление низкомолекулярной органической или неорганической кислоты (например, муравьиной, серной или фосфорной кислоты) может способствовать кристаллизации.

На стадии (d) вторичный амин (F), необходимый для образования амидной группы в формуле (I), получают из альдегида (E), обрабатывая альдегид подходящим замещенным амином в присутствии катализатора в виде тяжелого металла, такого как палладий, и газообразного водорода в подходящем растворителе, таком как ароматический растворитель (например, толуол), кетоновый растворитель (например, метилизобутилкетон) или алкилацетатный растворитель (например, изопропилацетат).

Подходящими аминами являются алкилендиамины формулы (C₁₋₃)NR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ являются таковыми, как определено в формуле (I), и формулы Het-C₀₋₂алкил, в которой Het представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, и в котором N может быть замещен C₁₋₆алкилом. Когда гидрирование завершено, продукт выделяют с помощью обычных средств (он может быть оставлен и использован в растворе).

Последняя стадия, стадия (e), будет обычно включать обработку соединения (C) карбонилдиимидазолом в апротонном растворителе, затем объединение смеси с амином (F) и нагревание смеси. Таким образом, стадия (e) соответственно осуществляется первой обработкой тиола (C), полученного на стадии (c), карбонилдиимидазолом в подходящем апротонном растворителе, таком как ароматический растворитель (например, толуол), кетоновый растворитель (например, метилизобутилкетон) или C₁₋₆алкилацетатный растворитель (например, изопропилацетат), и нагреванием раствора. Альтернативно, тиол (C) может быть объединен с реагентами в любом порядке. На этой стадии образуется промежуточное соединение имидазола, которое не выделяют, а добавляют как есть в раствор вторичного амина (F), полученного на стадии (d). Этот раствор нагревают, например, до 80-100°C или около того до тех пор, пока обычные тесты не покажут, что реакция завершилась. Продукт выделяют обычными средствами. В альтернативных вариантах промежуточное соединение имидазола может быть выделено для последующей реакции с амином (F). Было обнаружено, что совместное использование карбонилдиимидазола и

амин на этой стадии по желанию уменьшает или удаляет остаточный тиоалкилирующий агент (например, (D)) в тиоле (C) (в некоторых вариантах менее чем до 1 ppm (D)). В некоторых вариантах метанол используют в качестве растворителя при выделении продукта, и может повыситься выход и/или чистота. Настоящее изобретение охватывает метанольный сольват соединений формулы (I), образованный при выделении, включающем использование метанола в качестве растворителя.

В одном аспекте изобретение относится к новым соединениям формулы (A). В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения формулы (A), включающему вышеупомянутую стадию (a).

В другом аспекте изобретение относится к новым соединениям формулы (B). В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения формулы (B), включающему вышеупомянутые стадии (a) и (b).

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения формулы (C), включающему вышеупомянутые стадии (a)-(c).

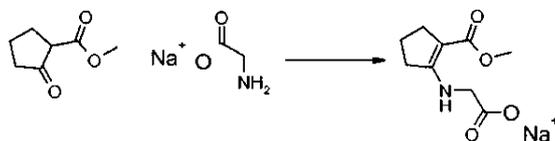
В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), включающему вышеупомянутые стадии (a)-(c).

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), включающему вышеупомянутые стадии (a)-(e).

Все публикации (включая, но не ограничиваясь, опубликованные патентные заявки и патенты), упомянутые в настоящем документе, включены в качестве ссылки в полном объеме.

Примеры

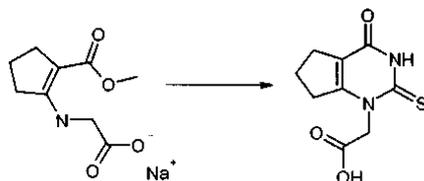
Пример 1. Получение ({2-[(метилокси)карбонил]-1-циклопентен-1-ил}амино)ацетата натрия



Натриевую соль глицина (69,64 г, 1,02 экв.) и промышленный денатурат ("IMS") (800 мл), квалификации денатурированного этанола объединяют и перемешивают. Затем к суспензии добавляют воду (40 мл). Затем добавляют метилоксциклопентанонкарбоксилат (100 г, 1,00 экв.) и суспензию нагревают до $60\pm 3^\circ\text{C}$. Спустя 2 ч суспензию охлаждают до $20\pm 3^\circ\text{C}$ в течение 40 мин, выдерживают в течение 30 мин, затем фильтруют. Осадок промывают промышленным денатуратом (2x200 мл), обезвоженным, затем сушат далее при 70°C в сушильном шкафу при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (139,8 г, 89%).

^1H ЯМР (d_6 MeOD) δ 1,80 (2H, квинтет), 2,49 (2H, т), 2,56 (2H, т), 3,63 (3H, с), 3,75 (2H, с).

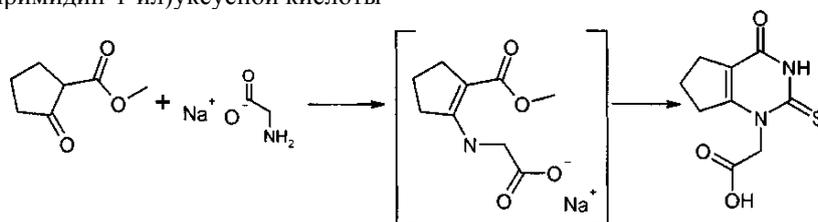
Пример 2. Получение (4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты



Перемешивают ({2-[(метилокси)карбонил]-1-циклопентен-1-ил}амино)ацетат натрия (60 г) и тиоцианат натрия (26,6 г) в N-метилпирролидиноне (240 мл) и воде (2,94 мл) в атмосфере азота. Добавляют хлортриметилсилан (73,8 г) и смесь нагревают до $117\pm 3^\circ\text{C}$. Спустя 3 ч при этой температуре реакционную смесь охлаждают до 90°C и добавляют воду (480 мл). Смесь охлаждают до 2°C и продукт выделяют фильтрованием. Его промывают водой (2x120 мл), затем ацетоном (2x60 мл) и сушат при 60°C в сушильном шкафу при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде серовато-белого твердого вещества (50,69 г, 83%).

^1H ЯМР (d_6 ДМСО) δ 2,00 (2H, квинтет), 2,60 (2H, т), 2,87 (2H, т), 4,95 (2H, ушир. с), 12,57 (1H, ушир. с), 13,26 (1H, ушир. с).

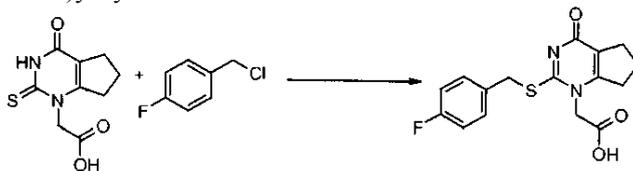
Пример 3. Альтернативный способ получения (4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты



Метил-2-оксоциклопентанкарбоксилат (750 г) добавляют к перемешанной суспензии натриевой соли глицина (528 г) в N-метилпирролидиноне (4л) в атмосфере азота при $60\pm 3^\circ\text{C}$ в течение 45 мин. Эфир промывают дополнительной порцией N-метилпирролидинона (1,3 л) и смесь перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают до $20\pm 3^\circ\text{C}$ и добавляют тиоцианат натрия (599 г). Добавляют хлортриметилсилан (2,01 кг) через 45 мин и реакционную смесь нагревают с помощью рубашки до повышения температуры до 123°C через 45 мин. Во время этого периода нагревания реакционная смесь становится более крепкой, и некоторые летучие вещества отгоняются. Температура реакционной смеси поднимается до $117\pm 3^\circ\text{C}$. Эту температуру реакции поддерживают в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до $90\pm 3^\circ\text{C}$. Добавляют воду (10,5 л) и суспензию охлаждают до $2\pm 3^\circ\text{C}$ в течение 4 ч, и продукт собирают фильтрованием. Продукт дважды промывают водой ($2\times 2,3$ л) и дважды ацетоном ($2\times 1,2$ л) и высушивают в вакууме при 60°C с получением указанного в заголовке соединения в виде серовато-белого твердого вещества (920 г, 77%).

^1H ЯМР (d_6 ДМСО) δ 2,00 (2H, квинтет), 2,60 (2H, т), 2,87 (2H, т), 4,95 (2H, ушир. с), 12,57 (1H, ушир. с), 13,26 (1H, ушир. с).

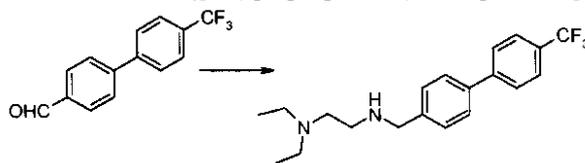
Пример 4. Получение (2-{{(4-фторфенил)метил}тио}-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты



Суспендируют (4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусную кислоту (30,0 г, 1,0 экв.) в смеси воды (162 мл) и изопропилового спирта (30 мл). Добавляют раствор КОН (50% водный, 28,3 г, 1,90 экв.) с последующим доведением водой до метки (15 мл) с получением раствора. Затем загружают K_2CO_3 (2,75 г, 0,15 экв.) и раствор нагревают до $40\pm 3^\circ\text{C}$. После этого добавляют 4-фторбензилхлорид (18,2 г, 0,95 экв.) с последующим доведением до метки изопропиловым спиртом (18 мл), и реакционную смесь перемешивают при $40\pm 3^\circ\text{C}$ до тех пор, пока реакция не будет признана завершившейся (~2,5 ч). Реакционную смесь охлаждают до $20\pm 3^\circ\text{C}$ и добавляют муравьиную кислоту (3,1 г, 0,5 экв.), что приводит к кристаллизации продукта в течение 30 мин. Вторую загрузку муравьиной кислоты (10,4 г, 1,7 экв.) добавляют в течение 1 ч и суспензию перемешивают при $20\pm 3^\circ\text{C}$ в течение не менее 1 ч. Суспензию фильтруют для выделения продукта, который дважды промывают смесью воды (48 мл) и изопропилового спирта (12 мл), затем изопропиловым спиртом (60 мл), и высушивают в вакууме при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде серовато-белого твердого вещества (40,6 г, 92%).

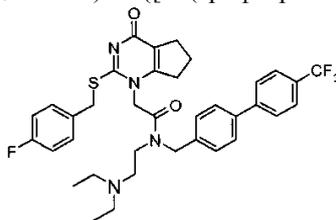
^1H ЯМР (d_6 ДМСО) δ 1,95 (2H, м), 2,57 (2H, т), 2,85 (2H, т), 4,4 (2H, с), 4,7 (2H, с), 7,15 (2H, дд), 7,45 (2H, дд), 13,6 (1H, ушир. с).

Пример 5. Получение N,N-диэтил-N'-{{4'-(трифторметил)-4-бифенилил}метил}-1,2-этандиамина



Смесь 4'-(трифторметил)-4-бифенилкарбальдегида (43,6 кг, 1,1 экв., см. WO 01/60805), N,N-диэтилэтилендиамина (21,2 кг, 1,15 экв.) и 5% палладий на угле (Degussa E101 N/W, 50% влажная паста, 1,7 кг) в толуоле (138 кг) гидрировали при $20\pm 3^\circ\text{C}$ и 50 psi до завершения. Реакционную смесь фильтруют и промывают слой катализатора толуолом ($2\times 36,7$ кг). Раствор промывают водой (84,8 кг) и концентрируют при пониженном давлении до приблизительно 85 л. Этот концентрат используют на следующей стадии, пример 6, без дополнительной очистки.

Пример 6. Получение N-[2-(диэтиламино)этил]-2-(2-{{(4-фторфенил)метил}тио}-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)-N-{{4'-(трифторметил)-4-бифенилил}метил}ацетамида



ба. Перемешанную суспензию карбонилдиимдазола (30,9 кг, 1,2 экв.) в метилизобутилкетоне (255 кг) в атмосфере азота нагревают до $70\pm 3^\circ\text{C}$. Добавляют порциями (2-{{(4-фторфенил)метил}тио}-4-

оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусную кислоту (53,0 кг), и смесь перемешивают при $70\pm 3^\circ\text{C}$ до тех пор, пока не останется исходного материала.

6b. Добавляют суспензию промежуточного соединения имидазолида из ба в раствор N,N-диэтил-N'-{[4'-(трифторметил)-4-бифенилил]метил}-1,2-этандиамина (см. пример 5), промывают метилизобутилкетонем (43 кг). Смесь нагревают до $92\pm 3^\circ\text{C}$ до полного превращения в указанное в заголовке соединение. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до приблизительно 240 л и затем охлаждают до $40-45^\circ\text{C}$ перед добавлением метанола (105 кг). Раствор охлаждают до $20-25^\circ\text{C}$ с образованием суспензии, которую затем нагревают до 50°C и выдерживают в течение 30 мин. Суспензию охлаждают до $2\pm 3^\circ\text{C}$ при $0,3^\circ\text{C}/\text{мин}$ и выдерживают еще 30 мин. Продукт выделяют фильтрованием и промывают холодным метанолом ($5\pm 3^\circ\text{C}$, 2×168 кг) перед сушкой при пониженном давлении при $47\pm 3^\circ\text{C}$ с получением указанного в заголовке соединения средней квалификации в виде серовато-белого твердого вещества (97,4 кг без поправки на метанол; 90,9 кг с поправкой на метанол, 86%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , приблизительно 1,9:1 смеси поворотных изомеров) δ 0,99 (6H, т), 2,10 (2H, м), 2,50 (4H, кв), 2,58/2,62 (2H, 2хт), 2,70/2,82 (2H, 2хт), 2,86 (2H, т), 3,28/3,58 (2H, 2хт), 4,45/4,52 (2H, 2хс), 4,68/4,70 (2H, 2хс), 4,61/4,93 (2H, с), 6,95 (2H, м), 7,31 (2H, д), 7,31/7,37 (2H, 2хм), 7,48/7,52 (2H, д), 7,65 (2H, м), 7, 72 (2H, м).

Пример 7. Альтернативный способ получения (2-{{(4-фторфенил)метил}тио}-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Hциклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты).

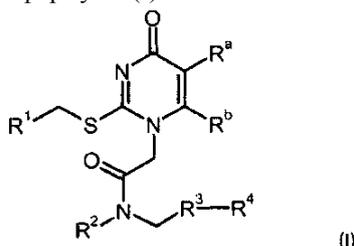
Суспендируют (4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусную кислоту (20,0 г, 1,0 экв.) в смеси воды (112 мл) и изопропилового спирта (20 мл). Добавляют раствор NaOH (50,9% водный, 13,82 г, 1,99 экв.) с последующим добавлением воды до метки (10 мл) с получением раствора. Затем загружают Na_2CO_3 (1,50 г, 0,16 экв.) и раствор нагревают до $40\pm 3^\circ\text{C}$. После чего добавляют 4-фторбензилхлорид (13,4 г, 1,05 экв.) с последующим добавлением изопропилового спирта до метки (12 мл) и реакционную смесь перемешивают при $40\pm 3^\circ\text{C}$ до тех пор, пока реакция не будет признана завершенной (~2,5 ч). Реакционную смесь охлаждают до $20\pm 3^\circ\text{C}$ и добавляют муравьиную кислоту (2,4 г, 0,6 экв.), что приводит к кристаллизации продукта в течение 30 мин. Вторую загрузку муравьиной кислоты (6,9 г, 1,7 экв.) добавляют через 1 ч и суспензию перемешивают при $20\pm 3^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 1 ч. Суспензию фильтруют, чтобы выделить продукт, который дважды промывают смесью воды (32 мл) и изопропилового спирта (8 мл), затем изопропиловым спиртом (40 мл) и высушивают в вакууме при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде серовато-белого твердого вещества (28,6 г, 97%).

^1H ЯМР (d_6 ДМСО) δ 1,95 (2H, м), 2,57 (2H, т), 2,85 (2H, т), 4,4 (2H, с), 4,7 (2H, с), 7,15 (2H, дд), 7,45 (2H, дд), ~13,6 (1H, шир. с).

Эти примеры приведены для иллюстрации изобретения, но не ограничивают его. То, что сохраняют за собой изобретатели, может быть определено ссылкой на формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I)



где R^a и R^b вместе с атомами углерода пиримидинового кольца, к которым они присоединены, образуют цикlopентильное кольцо;

R^1 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами фтора;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный NR^5R^6 ; или

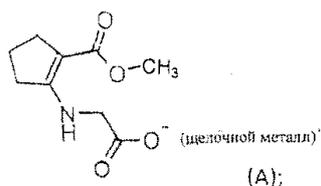
R^2 представляет собой Het- C_{0-2} алкил, где Het представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, где N замещен C_{1-6} алкилом;

R^3 представляет собой фенил;

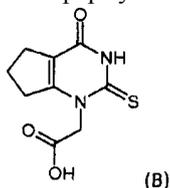
R^4 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный C_{1-6} алкилом или от моно- до перфтор- C_{1-4} алкилом; и

R^5 и R^6 , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой C_{1-6} алкил; включающий:

(a) обработку C_{1-4} алкил 2-оксоциклопентанкарбоксилата солью щелочного металла глицина с образованием соединения формулы (A)



(b) циклизацию соединения указанной формулы (A) с образованием (гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (B)



обработкой соединения формулы (A):

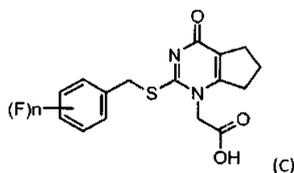
(i) тиоцианатной солью и

a) галоалкилсиланом и источником протона с нагреванием или

b) безводной кислотой с нагреванием; либо

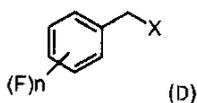
(ii) триметилсилилизотиоцианатом с нагреванием;

(c) образование (тио-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (C)



где n принимает значения от 0 до 3,

обработкой соединения указанной формулы (B) тиоалкилирующим реагентом, который представляет собой производное бензила формулы (D)

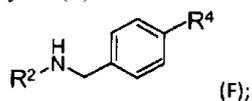


где n принимает значения от 0 до 3;

X представляет собой уходящую группу,

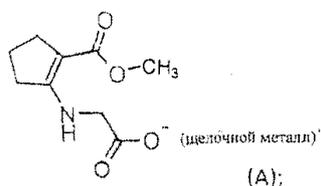
в присутствии основания щелочного металла и/или карбоната щелочного металла;

(d) образование соединения формулы (I) обработкой соединения указанной формулы (C) карбонил-диимидазолом и вторичным амином формулы (F)

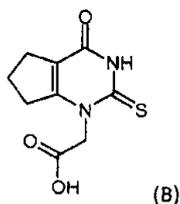


и нагреванием смеси.

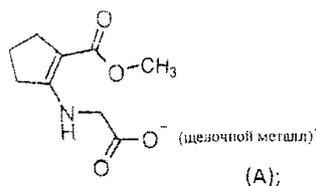
2. Соединение формулы (A)



3. (4-Оксо-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусная кислота формулы (B)

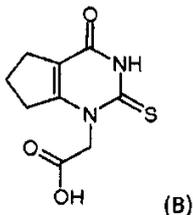


4. Способ получения соединения формулы (A)

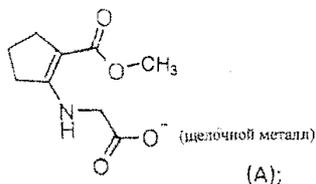


включающий обработку метил 2-оксоциклопентанкарбоксилата солью щелочного металла глицина с образованием соединения формулы (A).

5. Способ получения (4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (B)



включающий циклизацию соединения формулы (A)



обработкой указанного соединения формулы (A):

(i) тиоцианатной солью и

a) галоалкилсиланом и источником протона с нагреванием или

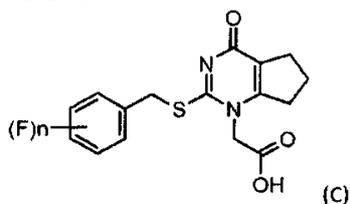
b) безводной кислотой с нагреванием; либо

(ii) триметилсилилизотиоцианатом с нагреванием,

с образованием соединения формулы (B).

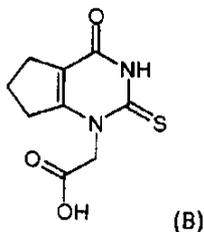
6. Способ получения соединения формулы (B) по п.5, где указанное соединение формулы (A) обрабатывают тиоцианатной солью, галоалкилсиланом и источником протона с нагреванием, с образованием соединения формулы (B).

7. Способ получения соединения формулы (C)

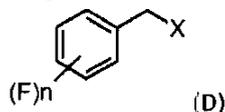


где n представляет собой от 0 до 3,

включающий обработку (4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (B)



тиоалкилирующим реагентом, который представляет собой производное бензила формулы (D)



где n принимает значения от 0 до 3;

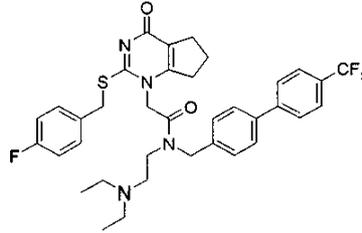
X представляет собой уходящую группу,

в присутствии основания щелочного металла и/или карбоната щелочного металла.

8. Способ по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой N-[2-(диэтиламино)этил]-2-(2-((4-фторфенил)метил)тио)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)-N-{{4'-(трифторметил)-4-бифенилил}метил}ацетамид.

9. Способ по п.5 или 6, где тиоцианатная соль представляет собой тиоцианат аммония или тиоцианат щелочного металла.

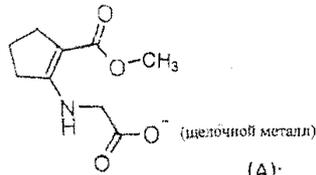
10. Способ получения N-[2-(диэтиламино)этил]-2-(2-((4-фторфенил)метил)тио)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)-N-{{4'-(трифторметил)-4-бифенилил}метил}ацетамида формулы (I)



(I);

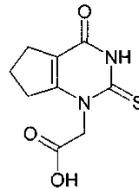
включающий:

(a) обработку C₁₋₄алкил оксоциклопентанонкарбоксилата солью щелочного металла глицина с образованием соединения формулы (A)



(A);

(b) циклизацию соединения формулы (A), как определено на стадии (a), с образованием (4-оксо-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (B)



(B)

путем обработки соединения формулы (A):

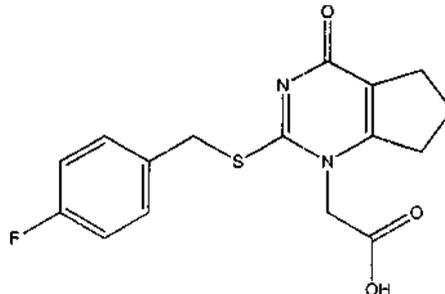
(i) тиоцианатной солью и

a) галоалкилсиланом и источником протона с нагреванием или

b) безводной кислотой с нагреванием; либо

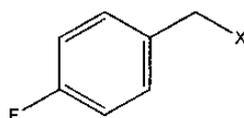
(ii) триметилсилилизотиоцианатом с нагреванием;

(c) образование (2-((4-фторфенил)метил)тио)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты формулы (C)



(C)

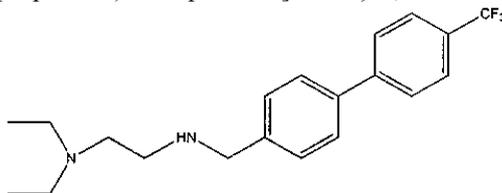
путем обработки соединения формулы (B) тиоалкилирующим реагентом, который представляет собой производное бензила формулы (D)



(D)

где X представляет собой уходящую группу, в присутствии основания щелочного металла и/или карбоната щелочного металла;

(d) образование соединения формулы (I) обработкой соединения формулы (C) карбонилдиимидазолом и N,N-диэтил-N'-{[4'-(трифторметил)-4-бифенилил]метил}-1,2-этандиамином формулы (F)



(F)

и нагреванием смеси.

11. Способ по п.10, где соединение формулы (A) обрабатывают тиоцианатной солью, галоалкилсиланом и источником протона с нагреванием с образованием соединения формулы (B).

12. Способ по п.10 или 11, где тиоцианатная соль представляет собой тиоцианат аммония или тиоцианат щелочного металла.

13. Способ по любому из пп.10-12, где соединение формулы (A) представляет собой метил оксоциклопентанонкарбоксилат.

14. Способ по любому из пп.10-13, где соединение формулы (D) представляет собой 4-фторбензилхлорид.

15. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, где указанное соединение формулы (A) обрабатывают тиоцианатной солью, галоалкилсиланом и источником протона с нагреванием с образованием соединения формулы (B).

16. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или 15, где тиоцианатная соль представляет собой тиоцианат аммония или тиоцианат щелочного металла.

17. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, где в соединении формулы (A) C₁-C₄-алкил представляет собой метил.

18. Способ получения соединения формулы (B) по п.5, где в соединении формулы (A) C₁-C₄-алкил представляет собой метил.

