(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091664 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.07

(22) Дата подачи заявки
2019.01.10

(51) Int. Cl. *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
C07D 263/06 (2006.01)
C07C 237/06 (2006.01)

(54) НОВЫЕ СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СТИМУЛЯТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

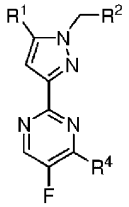
(31) **62/615,678; PCT/CN2018/076982**
(32) **2018.01.10; 2018.02.22**
(33) **US; CN**
(86) **PCT/US2019/013060**
(87) **WO 2019/140095 2019.07.18**

(71) Заявитель:
САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Уоллэйс Дебра Джейн, Чжоу Фенгер, Ван Югуан, Накаи Такаси, Карнати Вишну Вардхан Редди, Шэйрер Уэйн К., Киссел Уилльям, Сюэ Сун, Хашаш Ахмад (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к новым способам получения соединений формулы I. Некоторые из этих соединений полезны в качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC). Другие являются полезными промежуточными соединениями для получения указанных стимуляторов. Эти способы можно использовать для крупномасштабного получения и для получения стабильных 3-(2-пиримидинил)пиразолов формулы I с высокой чистотой и выходами. Настоящее изобретение имеет дополнительное преимущество использования удобных реакционных условий, которые легко можно масштабировать для крупномасштабного производства. В настоящем изобретении также представлены новые промежуточные соединения, полезные для получения указанных соединений.



Формула I

202091664 A1

202091664 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563872EA/019

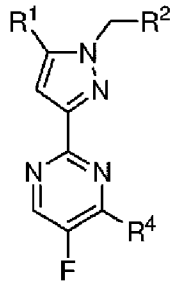
НОВЫЕ СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СТИМУЛЯТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании даты подачи предварительной заявки США № 62/615678, поданной 10 января 2018 года, и международной заявки № PCT/CN2018/076982, поданной 22 февраля 2018 года. Полное содержание каждой из вышеуказанных заявок включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым способам и промежуточным соединениям для получения соединений, полезных в качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC). Эти способы дают стабильные 3-(2-пиримидинил)пиразолы формулы I с высокой чистотой и выходами. Эти способы имеют дополнительное преимущество использования удобных реакционных условий, которые легко можно масштабировать для крупномасштабного производства.



Формула I

Предпосылки создания изобретения

sGC является основным рецептором для NO in vivo. sGC может активироваться посредством как NO-зависимых, так и NO-независимых механизмов. В ответ на эту активацию sGC преобразует гуанозин-5'-трифосфат (GTP) во вторичный мессенджер cGMP. Повышенный уровень cGMP, в свою очередь, модулирует активность эффекторов на нисходящем пути, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода под действием различных ферментов синтаз оксида азота (NOS) и путем последовательного восстановления неорганического нитрата. Экспериментальные и клинические данные показывают, что пониженные концентрации NO, пониженная биодоступность NO и/или пониженная ответная реакция на эндогенно продуцируемый NO способствуют развитию заболеваний.

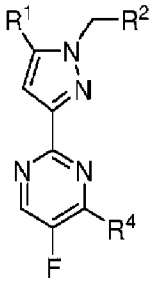
Стимуляторы sGC являются NO-независимыми гем-зависимыми модуляторами sGC фермента, и демонстрируют сильную синтергическую активацию фермента с NO. Это явно отличает их от NO-независимых гем-независимых активаторов sGC.

Существует необходимость в разработке новых стимуляторов sGC, поскольку

соединения, которые стимулируют sGC NO-независимым образом, предлагают существенные преимущества по сравнению с существующими альтернативными терапиями, которые нацелены на аберрантный NO путь. Как результат, также существует потребность в разработке эффективных способов, которые являются легко приспособляемыми для крупномасштабного производства, для синтеза этих новых стимуляторов sGC. Существует потребность в способах, которые являются эффективными и легко приспособляемыми для крупномасштабного производства, которые обеспечивают стабильные стимуляторы sGC с высокой чистотой и выходами.

Сущность изобретения

В настоящей заявке описаны новые способы для получения соединений формулы I.



Формула I

В одном аспекте соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются стимуляторами sGC, полезными для лечения заболеваний или расстройств, при которых полезна стимуляция sGC или повышение концентрации оксида азота (NO) и/или циклического гуанозинмонофосфата (cGMP). В другом аспекте соединения формулы I являются полезными промежуточными соединениями в получении указанных стимуляторов sGC.

Для соединения формулы I применимы следующие определения:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

R^4 представляет собой хлор, -OMe или $-NR^6R^7$;

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген;

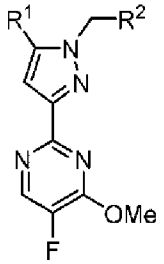
R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

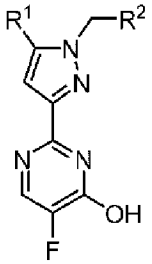
каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или $-C(O)NH_2$.

В первом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II. Во втором варианте осуществления соединение формулы I

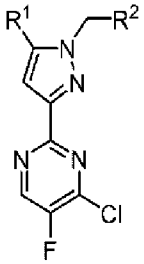
представляет собой соединение формулы III. В третьем варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV. В четвертом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V. В пятом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI. В шестом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VII. В седьмом варианте осуществления а соединени формулы I представляет собой соединение IA. В восьмом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IB. В девятом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IC. В десятом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы ID. В одиннадцатом варианте осуществления а соединени формулы I представляет собой соединение (9). В двенадцатом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой Соединение (9').



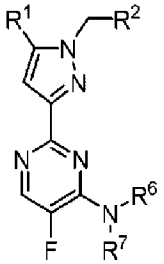
Формула II



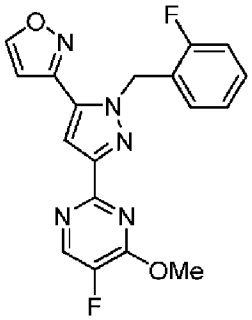
Соединение 9



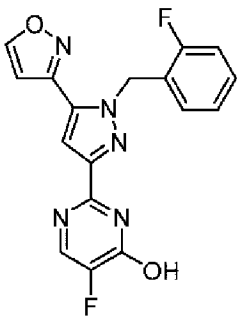
Формула III



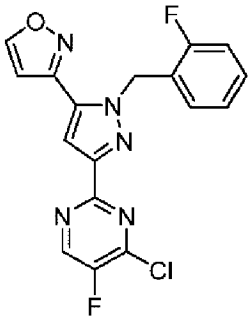
Формула IV



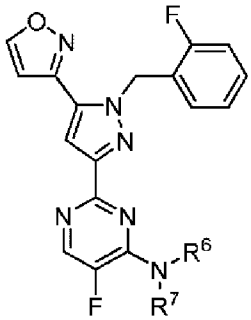
Формула V



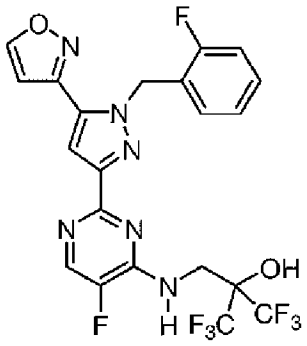
Соединение 9'



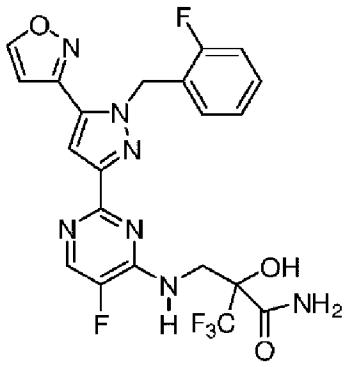
Формула VI



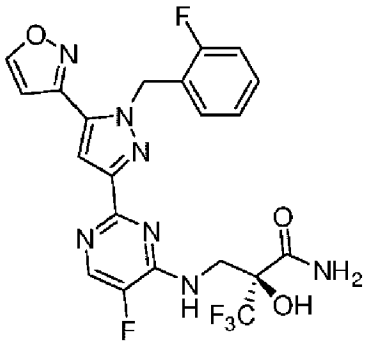
Формула VII



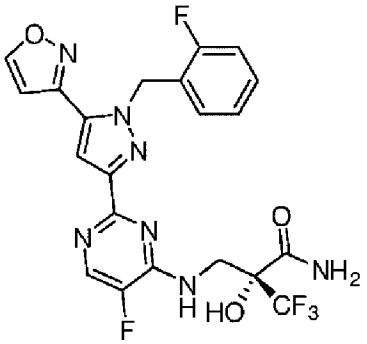
Формула IA



Формула IB

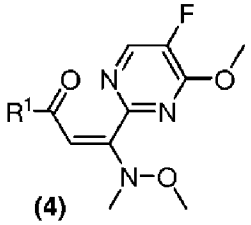


Формула IC



Формула ID

В 1-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы **(4)**:

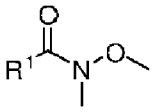


(4)

,

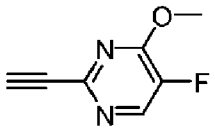
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

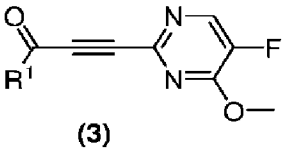
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



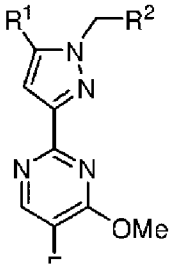
(3)

, и

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, гидрохлоридной соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**, где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O.

Во 2-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы II:

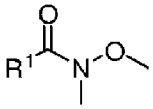


Формула II

,

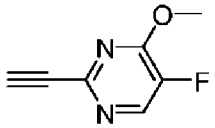
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

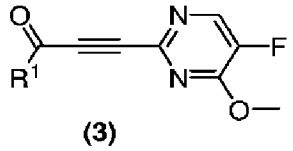
с пиримидиновым соединением формулы **(2):**



(2)

,

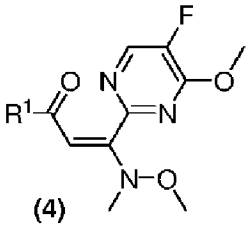
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

, и

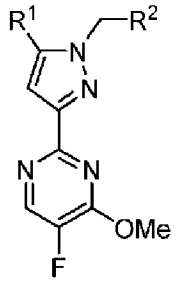
iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с образованием соединения формулы II, где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота; и

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген.

В 3-ем конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы II:

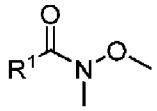


Формула II

,

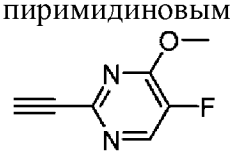
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

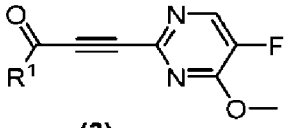
с пиримидиновым соединением формулы **(2):**



(2)

,

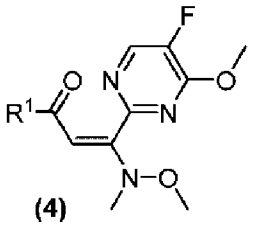
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

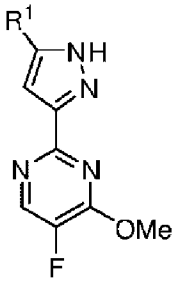
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

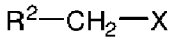
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24**):



(24)

; и

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24**) алкилирующим агентом формулы (**22**) с получением соединения формулы II



(22)

;

где:

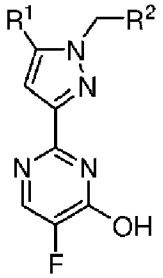
R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген; и

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (*например,* мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

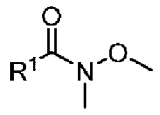
В 4-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения (**9**):



Соединение (**9**),

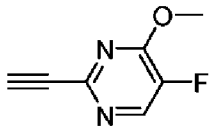
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы (**1**):



(1)

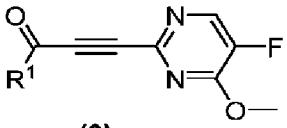
с пиримидиновым соединением формулы **(2):**



(2)

,

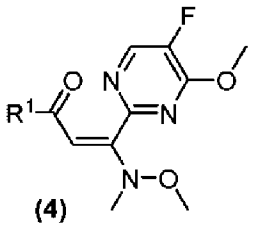
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

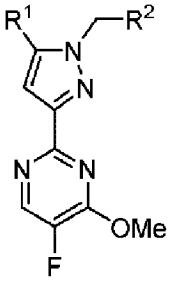
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы II;



Формула II

и

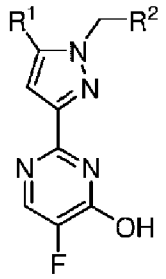
iv) деметилирование соединения формулы II с образованием спиртового соединения (**9**); где

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота; и

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген.

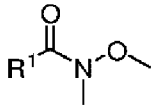
В 5-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения (**9**):



Соединение (**9**),

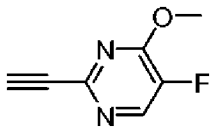
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы (**1**):



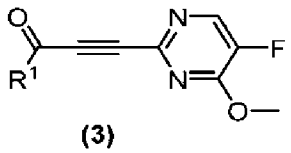
(**1**)

с пиримидиновым соединением формулы **(2):**



(**2**),

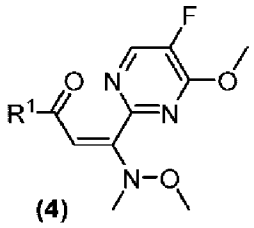
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы (**3**):



(**3**),

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-

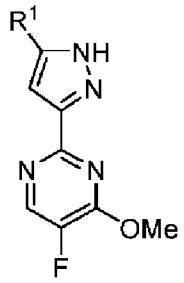
диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

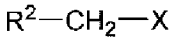
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24**):



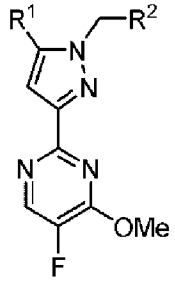
(24)

;

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24**) алкилирующим агентом формулы (**22**) с получением соединения формулы II:



(22)



Формула II

; и

iv) деметилирование соединения формулы II с образованием спиртового соединения (**9**); где:

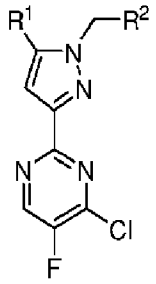
R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген; и

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (*например,* мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В 6-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы III:

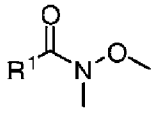


Формула III

,

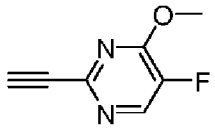
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

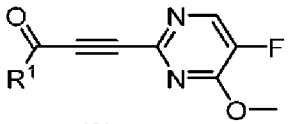
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

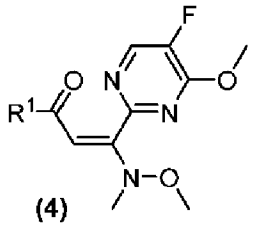
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

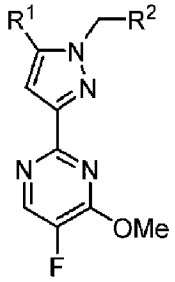
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

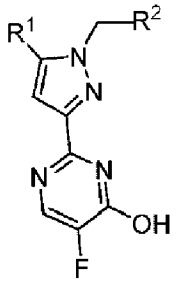
iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы II:



Формула II

,

iv) деметилирование соединения формулы II с образованием спиртового соединения формулы **(9)**:

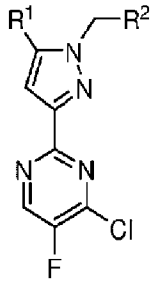


(9)

; и

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9)** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы III, где R^1 и R^2 имеют значение, определенное выше для формулы II.

В 7-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы III:

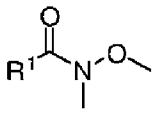


Формула III

,

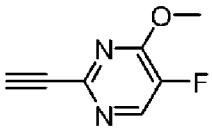
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

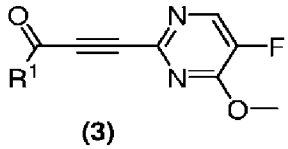
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

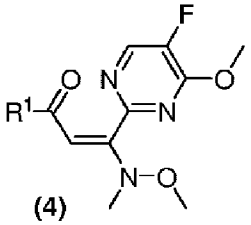
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

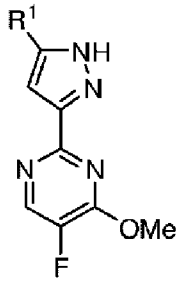
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

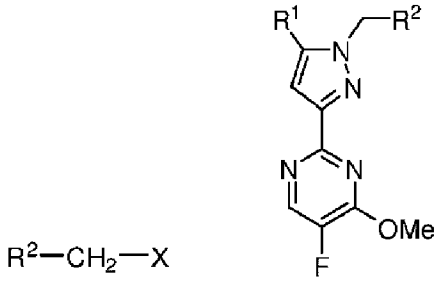
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24**):



(24)

,

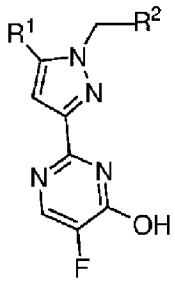
iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24**) алкилирующим агентом формулы (**22**) с получением соединения формулы II:



(22) **Формула II**

,

iv) деметилирование соединения формулы II с образованием спиртового соединения формулы **(9)**:



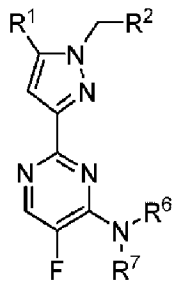
(9)

; и

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9)** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы III, где R^1 и R^2 имеют значение, определенное выше для формулы II; и

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (*например,* мезилата, тозилата или трифлата).

В 8-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IV:

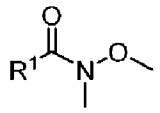


Формула IV

,

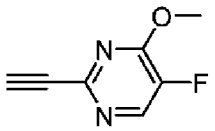
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

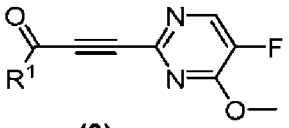
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

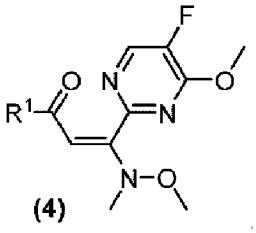
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

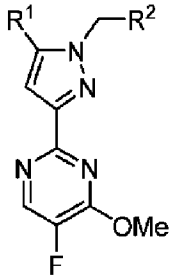
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

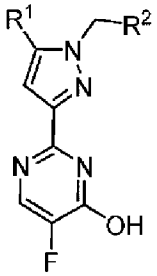
iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы II:



Формула II

,

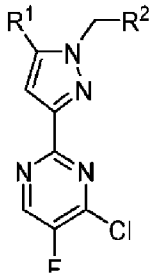
iv) деметилирование соединения формулы II с образованием спиртового соединения формулы **(9)**:



(9)

,

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9)** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы III:



Формула III

, и

vi) взаимодействие аминового соединения формулы **(10)**:

(10)

с соединением формулы III, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IV, где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно

замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота,

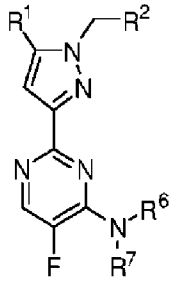
каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген;

R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или -$C(O)NH_2$.

В 9-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IV:

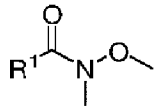


Формула IV

,

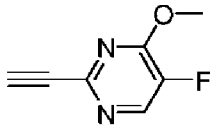
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

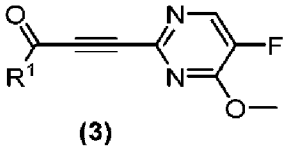
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

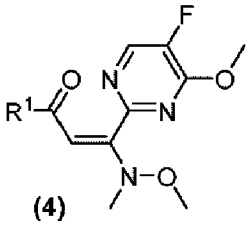
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

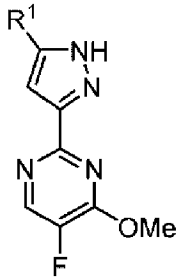
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

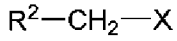
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24**):



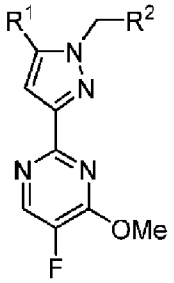
(24)

,

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24**) алкилирующим агентом формулы (**22**) с получением соединения формулы II:



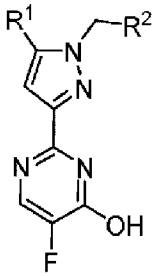
(22)



Формула II

,

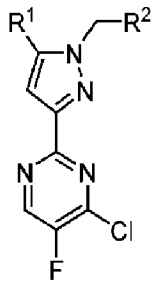
iv) деметилирование соединения формулы II с образованием спиртового соединения формулы **(9)**:



(9)

,

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9)** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы III:



Формула III

, и

vi) взаимодействие аминового соединения формулы **(10)**:

(**10**)

с соединением формулы III, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IV, где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота,

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген;

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

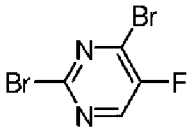
R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или -$C(O)NH_2$.

В 10-ом конкретном варианте осуществления, для способа, описанного в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 9 конкретном варианте осуществления, соединение формулы **(2)** получают способом, включающим следующие стадии:

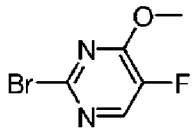
а) взаимодействие дибромпиримидинового соединения формулы **(5)**:



(**5**)

с основанием в метаноле или метоксидной солью в апротонном растворителе с

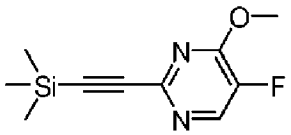
образованием бромпиримидинового соединения формулы **(6)**:



(6)

,

b) сочетание бромпиримидинового соединения формулы **(6)** с этинилтриметилсиланом в апротонном органическом растворителе в присутствии основания и Pd катализатора, необязательно в присутствии Cu(I) катализатора, с получением соединения формулы **(7)**:

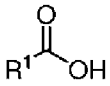


(7)

, и

c) де-силилирование соединения формулы **(7)** с получением пиримидинового соединения формулы **(2).**

В 11-ом конкретном варианте осуществления, для способа, описанного в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 конкретном варианте осуществления, соединение формулы **(1)** получают путем взаимодействия карбоновой кислоты формулы **(8)**:



(8)

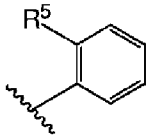
с оксалилхлоридом или эквивалентным реагентом для амидного связывания, затем с N, O-диметилгидроксиламином или его солью (например, гидрохлоридной солью) в присутствии основания с получением амида формулы **(1).**

В 12-ом варианте осуществления, для стадий i) и ii) способа, описанного в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11 конкретном варианте осуществления, способ включает контактирование продукта реакции амида формулы (**1**) и пиримидинового соединения формулы (**2**) с раствором, включающим N, O-диметилгидроксиламин или его соль, и кислотой с образованием соединения формулы (**4**). В одном варианте осуществления кислота представляет собой водную кислоту. Более конкретно, кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой безводную кислоту. Более конкретно, кислота представляет собой ледяную уксусную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления, для способа, описанного в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12 конкретном варианте осуществления, R^1 представляет собой 5-членное

гетероарильное кольцо. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O.

В некоторых вариантах осуществления, для способа, описанного в 2, 3, 4, 5, 6,7, 8, 9, 10, 11 и 12 конкретном варианте осуществления, R^2 представляет собой фенил необязательно замещенный, вплоть до двух, заместителями R^5. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем R^5. В некоторых вариантах осуществления R^2 представлен формулой



. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до двух, заместителями R^5; и где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота.

В некоторых вариантах осуществления, для способа, описанного в 2, 3, 4, 5, 6,7, 8, 9, 10, 11 и 12^h конкретном варианте осуществления, каждый R^5 независимо представляет собой метил или галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, каждый R^5 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления, для способа, описанного в 8, 9, 10, 11 и 12 конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, для способа, описанного в 8, 9, 10, 11 и 12 конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8.

В некоторых вариантах осуществления, для способа, описанного в 8, 9, 10, 11 и 12 конкретном варианте осуществления, каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления, для способа, описанного в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12 конкретном варианте осуществления, определения для переменных описаны ниже:

R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O;

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^5;

каждый R^5 представляет собой фтор;

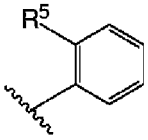
R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления, для способа, описанного в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12 конкретном варианте осуществления, определения для переменных описаны ниже:

R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O;

R^2 представлен формулой 

;

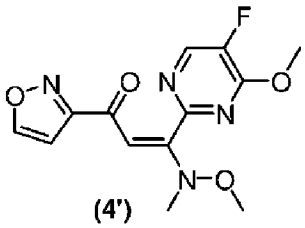
каждый R^5 представляет собой фтор;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

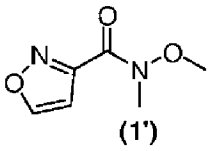
В 13-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы **(4')**:



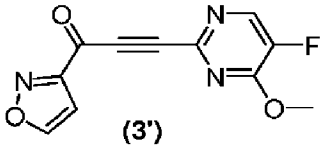
,

включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



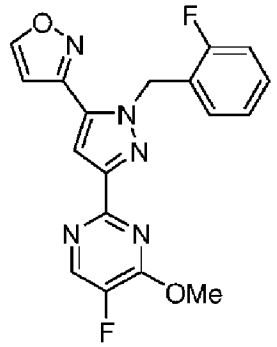
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



, и

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**.

В 14-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы V:

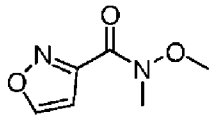


Формула V

,

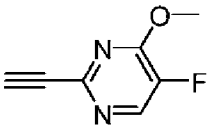
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

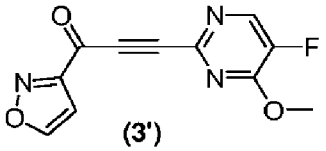
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

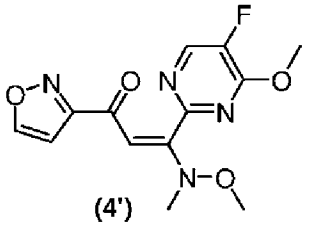
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

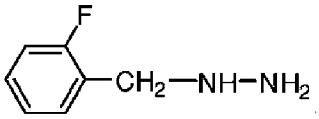
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

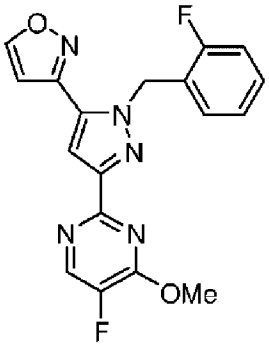
,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



или солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V.

В 15-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы V:

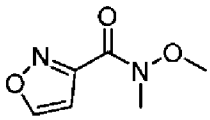


Формула V

,

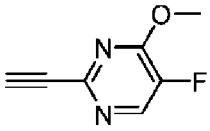
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

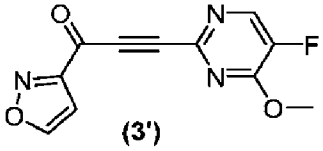
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

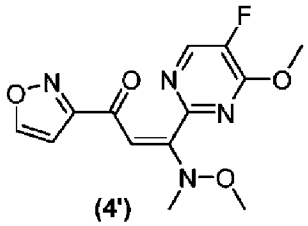
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

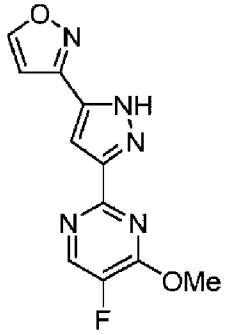
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

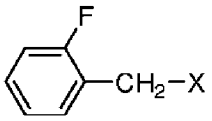
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

; и

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:

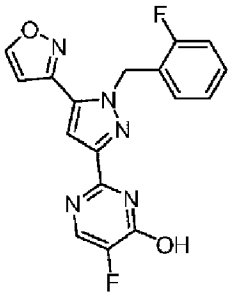


(23A)

,

где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (*например,* мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления, X представляет собой -Br.

В 16-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения (**9'**):

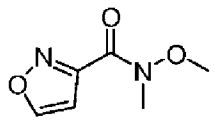


(9')

,

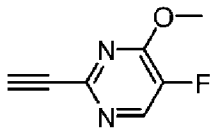
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

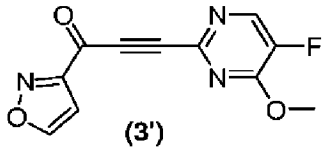
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

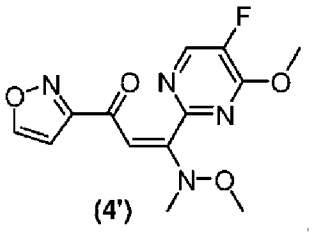
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

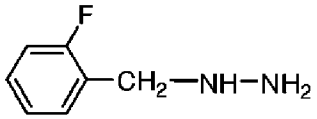
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



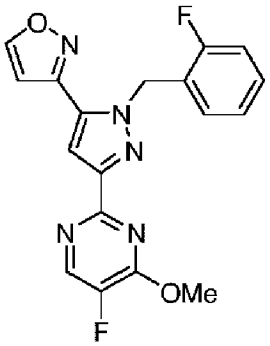
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



или солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:

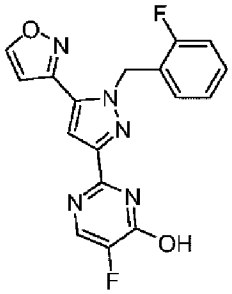


Формула V

, и

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения (**9'**).

В 17-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения (**9'**):

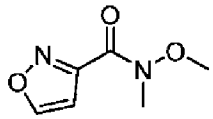


(9')

,

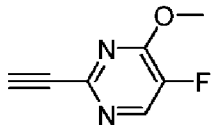
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

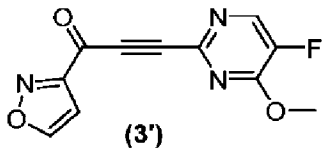
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

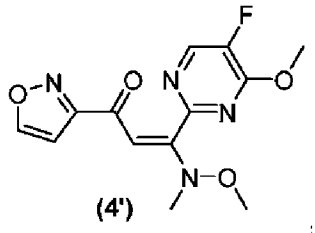
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

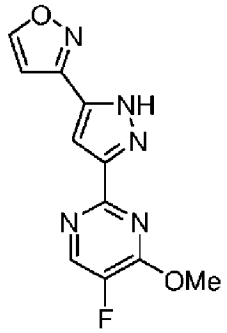
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

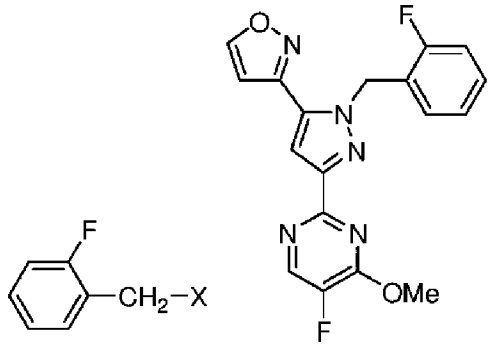
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

,

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:

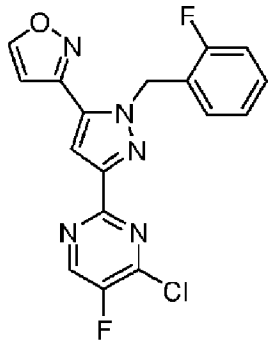


(23A) , Формула V

и

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения (**9'**), где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В 18-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы VI:

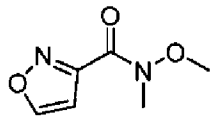


Формула VI

,

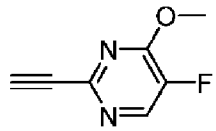
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

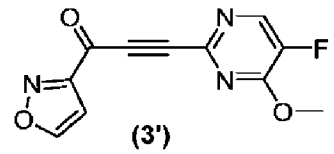
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

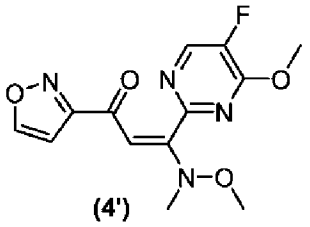
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

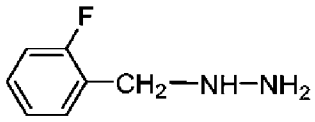
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



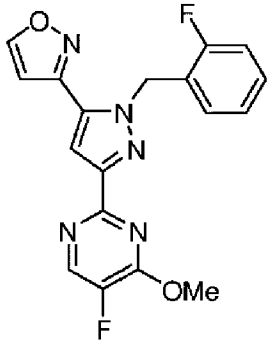
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



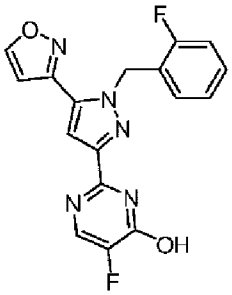
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:

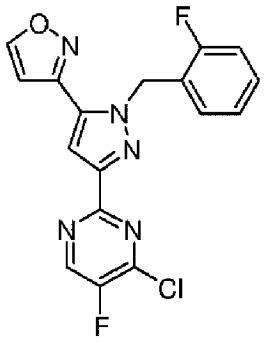


(9')

, и

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI.

В 19-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы VI:

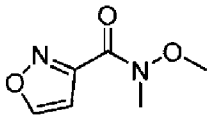


Формула VI

,

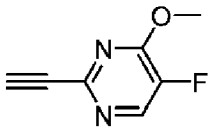
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

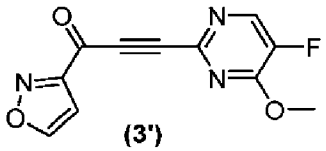
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

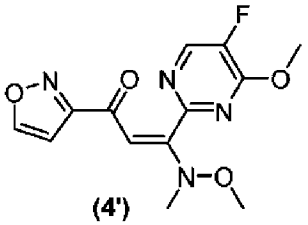
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

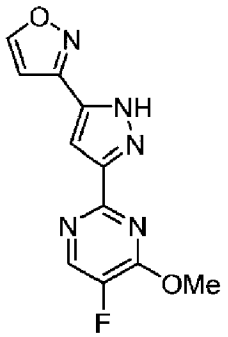
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

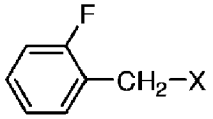
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

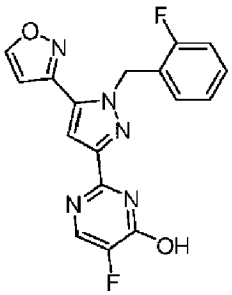
;

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V.



(23A)

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:

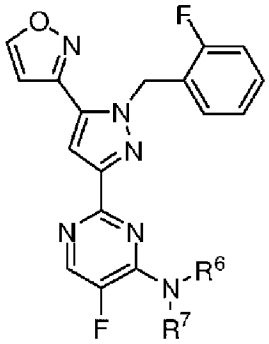


(9')

, и

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В 20-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы VII:

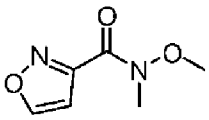


Формула VII

,

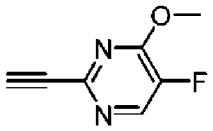
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

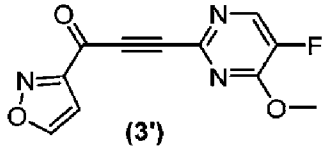
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

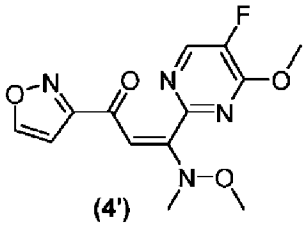
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

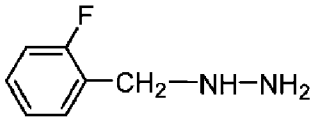
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4'):**



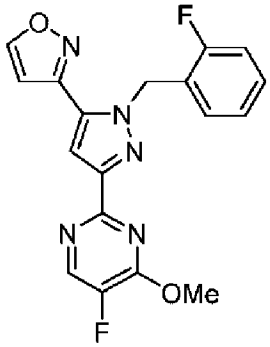
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



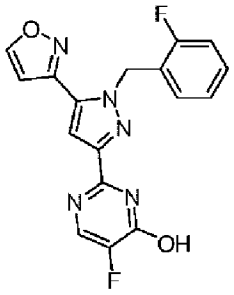
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

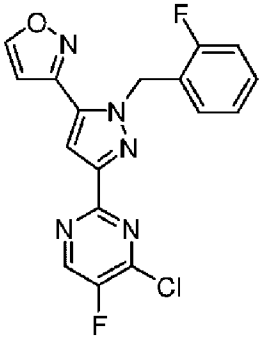
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

;

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

vi) взаимодействие аминового соединения формулы **(10):**

(10)

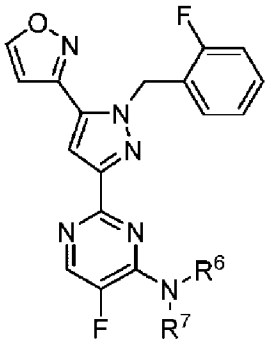
с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы VII, где:

R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или -$C(O)NH_2$.

В 21-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы VII:

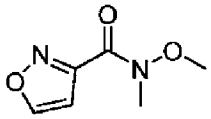


Формула VII

,

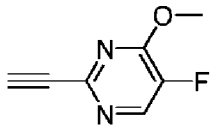
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

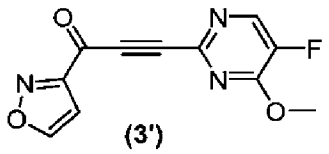
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

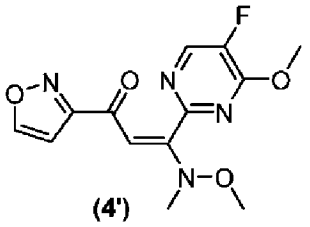
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

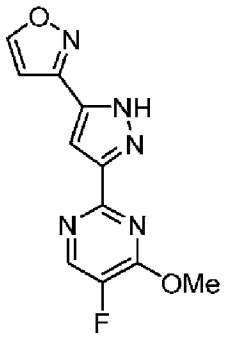
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4'):**



(4')

,

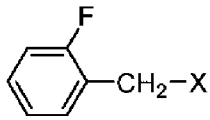
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



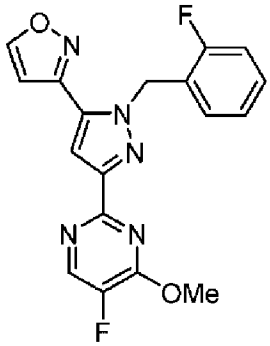
(24')

; и

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



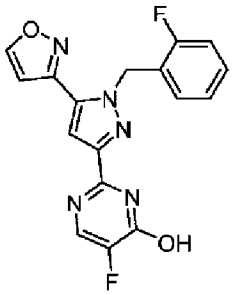
(23A)



Формула V

;

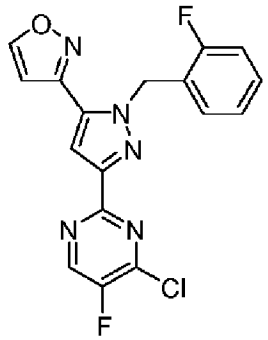
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

vi) взаимодействие аминового соединения формулы **(10):**

(10)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы VII, где:

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (*например,* мезилата, тозилата или трифлата);

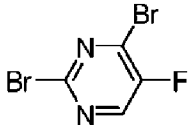
R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или -$C(O)NH_2$. В более конкретном варианте осуществления, X представляет собой -Br.

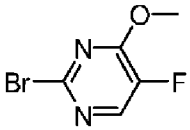
В 22-ом конкретном варианте осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и 21, соединение формулы **(2)** получают способом, включающим следующие стадии:

(a) взаимодействие дибромпиримидинового соединения формулы **(5):**



(5)

с основанием в метаноле или метоксидной солью в апротонном растворителе с образованием бромпиримидинового соединения формулы **(6)**:

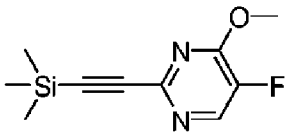


(6)

,

b) сочетание бромпиримидинового соединения формулы **(6)** с

этинилтриметилсиланом, в апротонном органическом растворителе в присутствии основания и Pd катализатора, необязательно в присутствии Cu(I) катализатора, с получением соединения формулы **(7)**:

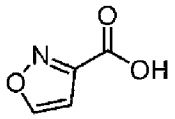


(7)

, и

с) де-силилирование соединения формулы **(7)** с получением пиримидинового соединения of **(2)**.

В 23-ем конкретном варианте осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 и 22, соединение формулы **(1')** получают путем взаимодействия карбоновой кислоты формулы **(8')**:



(8')

с оксалилхлоридом или эквивалентным реагентом для амидного связывания, затем с N, O-диметилгидроксиламином или его солью (например, HCl солью), в присутствии основания с получением амида формулы **(1')**.

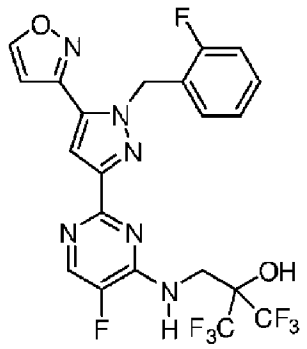
В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретного варианта осуществления 20, 21, 22 или 23, R^6 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретного варианта осуществления 20, 21, 22 или 23, R^7 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретного вариантп осуществления 20, 21, 22 или 23, R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления для способа конкретного варианта осуществления 20, 21, 22 или 23, R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8, и каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

В 24-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IA:

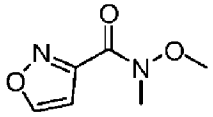


Формула IA

,

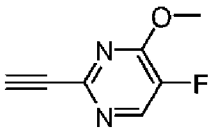
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

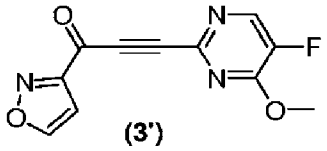
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

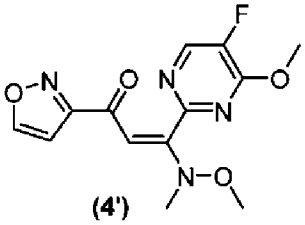
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

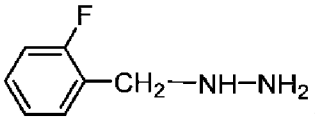
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



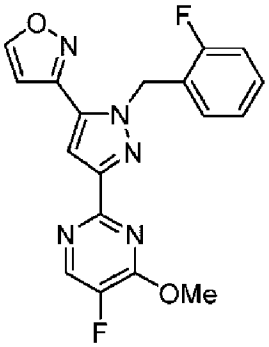
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



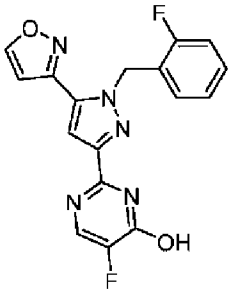
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

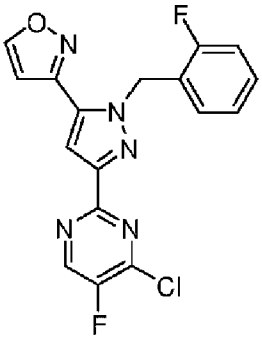
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

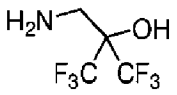
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

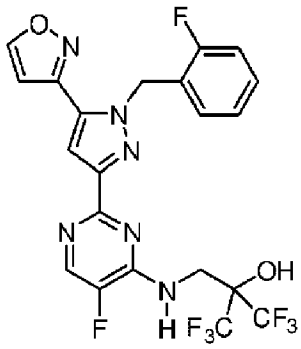
vi) взаимодействие амина формулы **(17)**:



(17)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IA.

В 25-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IA:

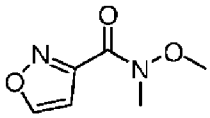


Формула IA

,

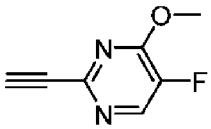
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

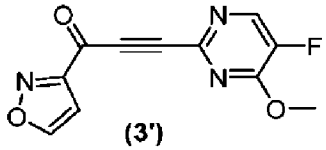
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

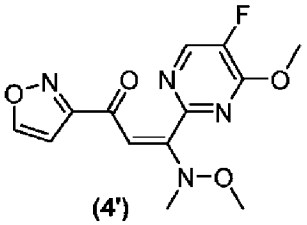
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

, и

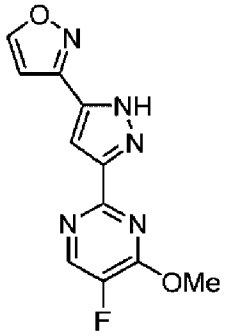
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

;

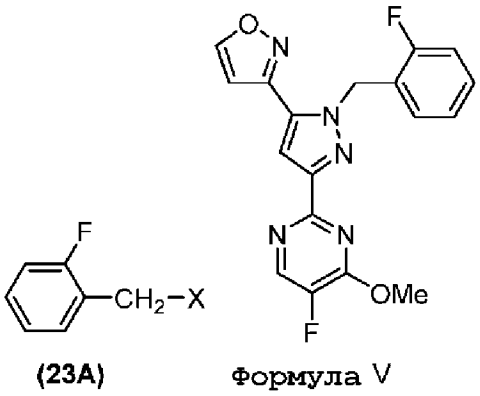
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

;

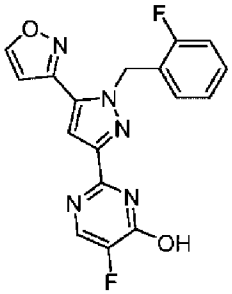
iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



(23A) Формула V

,

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:

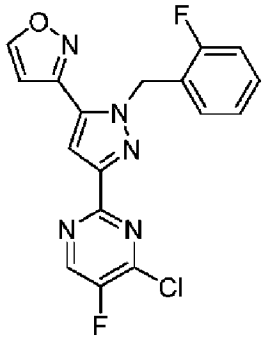


(9')

,

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с

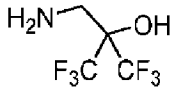
получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(17)**:

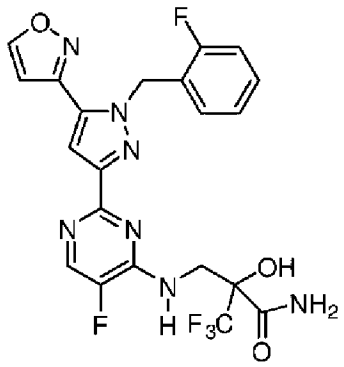


(17)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IA, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В одном варианте осуществления способы 24 и 25 конкретных вариантов осуществления дополнительно включают перекристаллизацию соединения формулы IA. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает перекристаллизацию соединения формулы IA в смеси метанола и воды. В одном варианте осуществления перекристаллизация включает стадии: A') растворения соединения формулы IA в метаноле при температуре между 30°C и 65°C с получением метанольного раствора соединения формулы IA; B') фильтрования метанольного раствора соединения формулы IA со стадии A') с получением фильтрованного метанольного раствора соединения формулы IA; C') добавления воды к фильтрованному метанольному раствору соединения формулы IA при температуре между 50°C и 60°C с получением суспензии; D') охлаждения суспензии со стадии C') с получением перекристаллизованного соединения формулы IA; и E') фильтрования и сушки перекристаллизованного соединения формулы IA.

В 26-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IB:

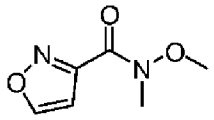


Формула IB

,

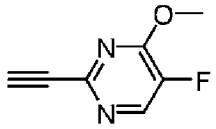
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

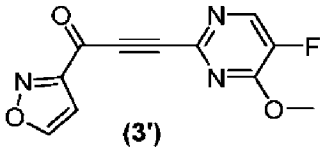
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

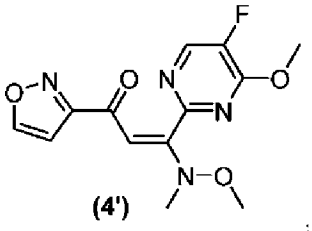
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

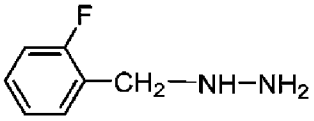
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



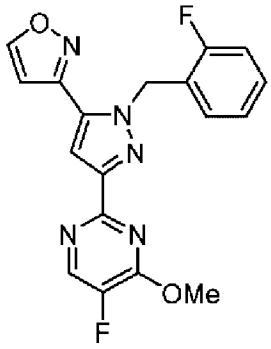
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



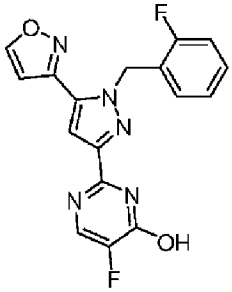
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

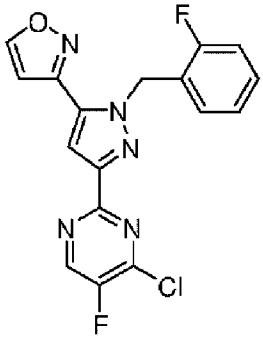
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

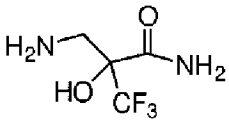
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(13)**:

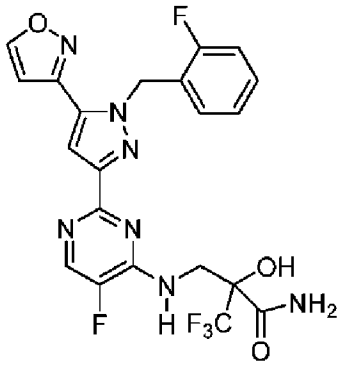


(13)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением

соединения формулы IB.

В 27-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IB:

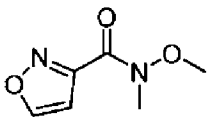


Формула IB

,

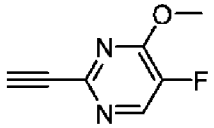
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

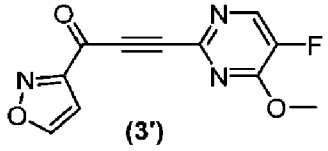
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

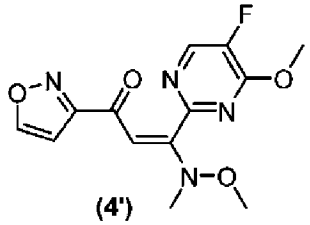
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:

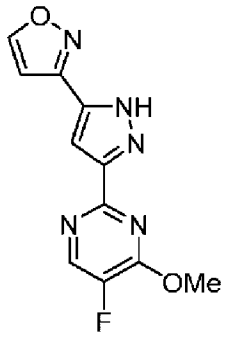


(4')

,

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например,

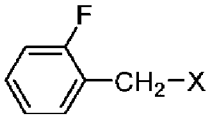
гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



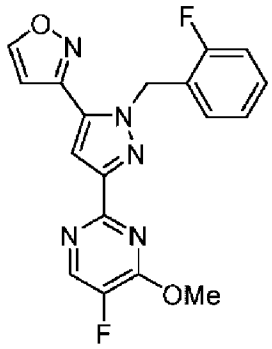
(24')

;

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



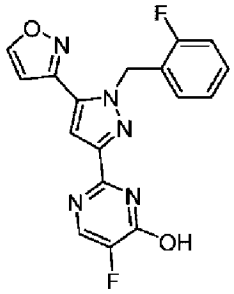
(23A)



Формула V

,

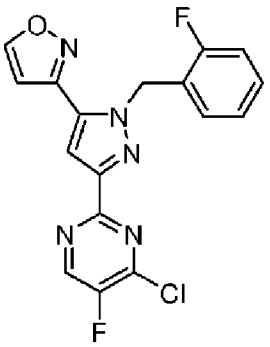
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

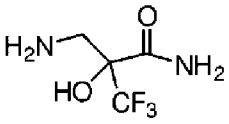
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

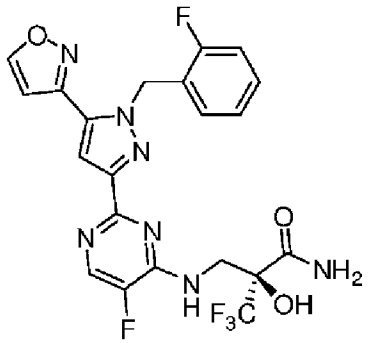
vi) взаимодействие амина формулы **(13)**:



(**13**)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IB, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В 28-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IC:

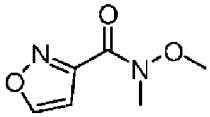


Формула IC

,

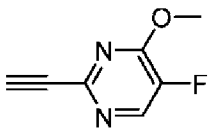
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(**1'**)

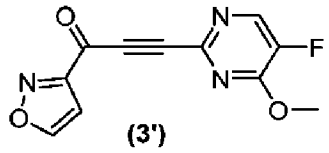
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

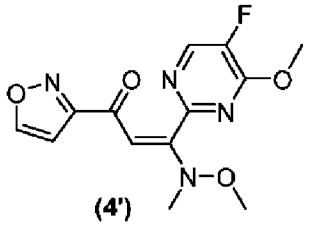
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

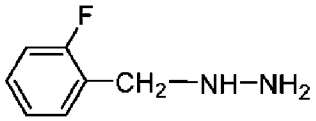
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



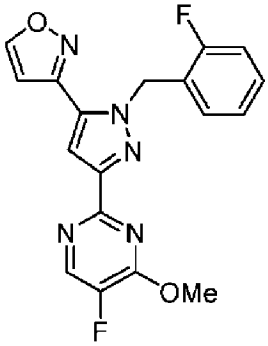
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



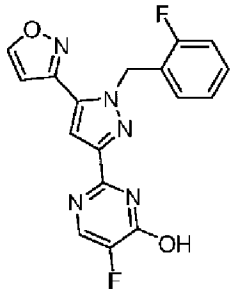
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

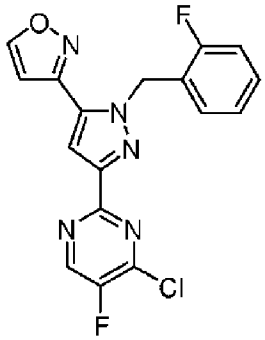
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

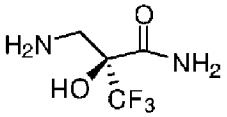
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



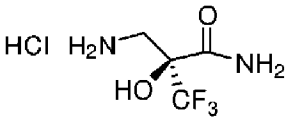
Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(19A)** или его HCl соли формулы **(19)**:



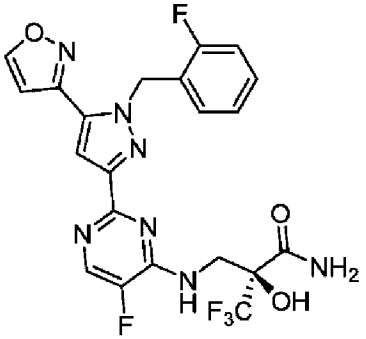
(19A)



(19)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IC.

В 29-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IC:

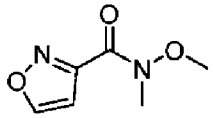


Формула IC

,

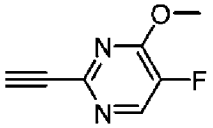
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

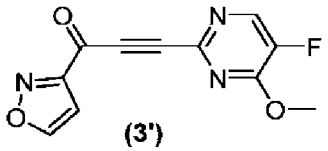
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

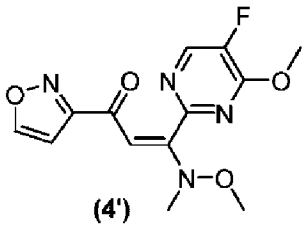
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

' ,

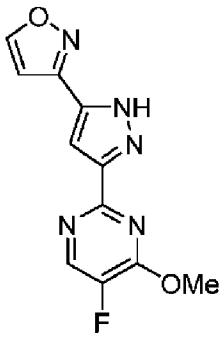
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

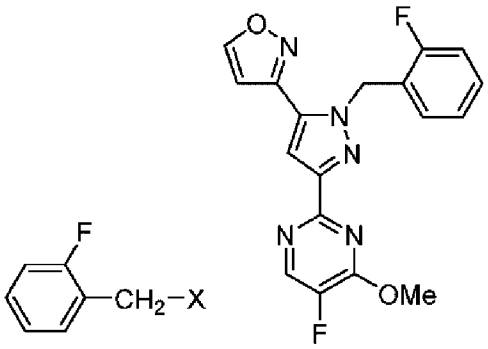
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

;

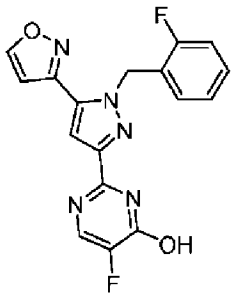
iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



(23A) Формула V

,

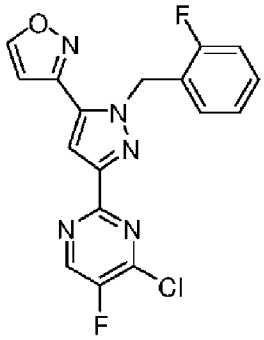
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

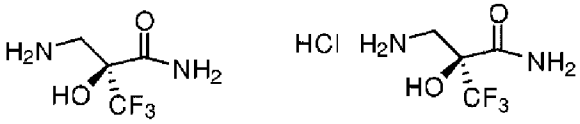
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(19A)** или его HCl соли формулы **(19)**:

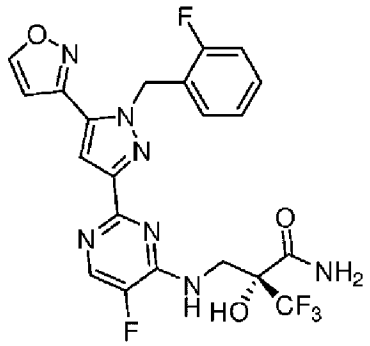


(19A) (19)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IC, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более

конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В 30-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы ID:

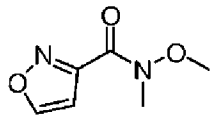


Формула ID

,

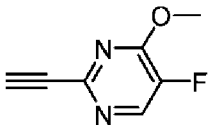
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

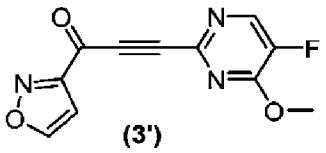
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

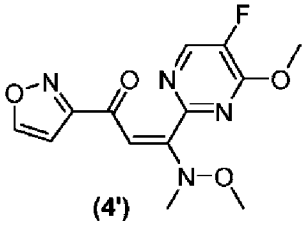
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

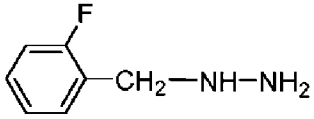
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



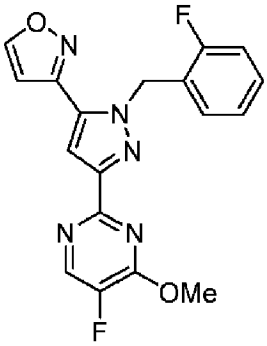
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



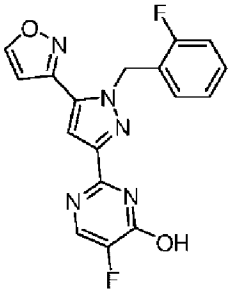
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

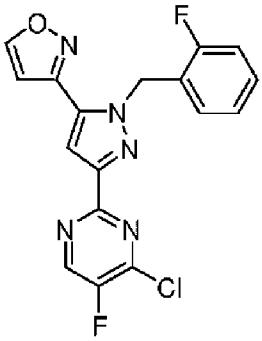
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

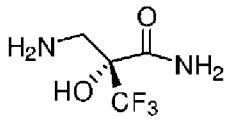
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



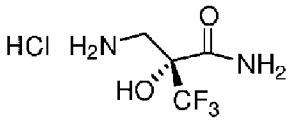
Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(15A)** или его HCl соли формулы **(15)**:



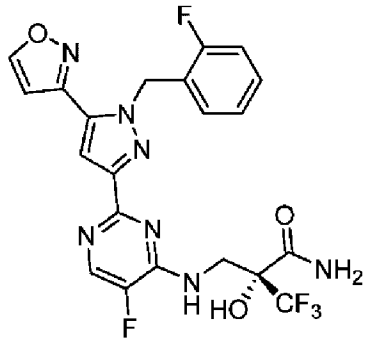
(15A)



(15)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы ID.

В 31-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы ID:

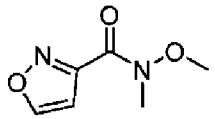


Формула ID

,

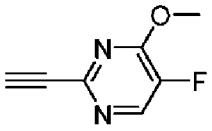
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

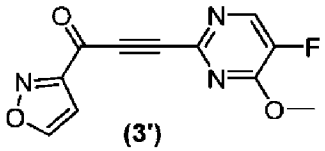
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:

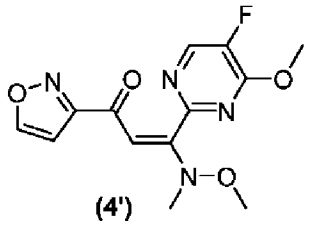


(3')

,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с

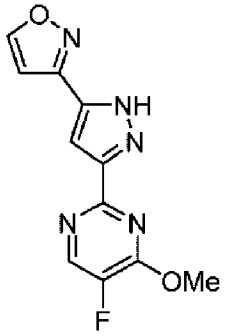
получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

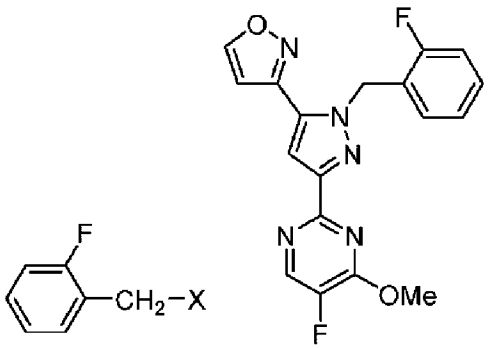
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

,

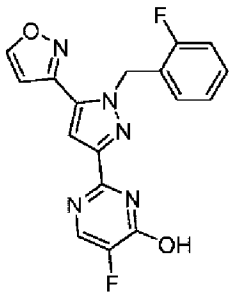
iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



(23A) **Формула V**

,

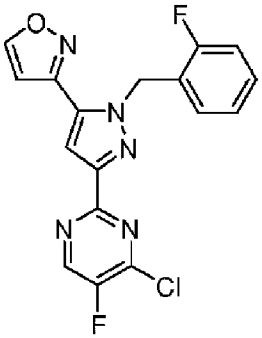
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

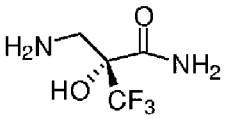
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



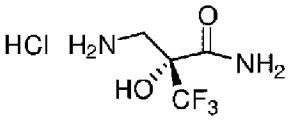
Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(15A)** или его HCl соли формулы **(15)**:



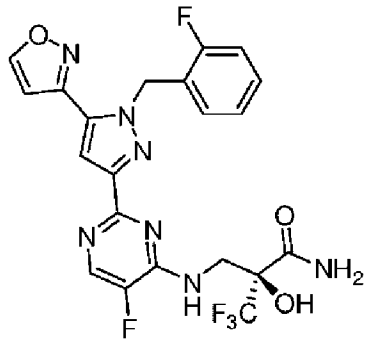
(**15A**)



(**15**)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы ID, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В 32-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IC:

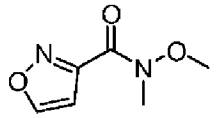


Формула IC

,

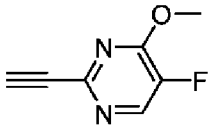
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

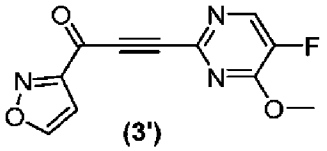
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

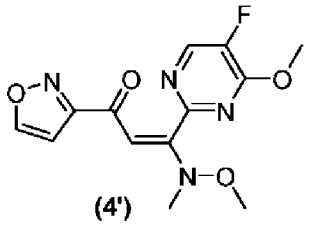
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

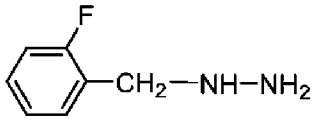
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



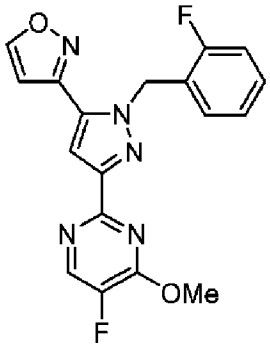
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



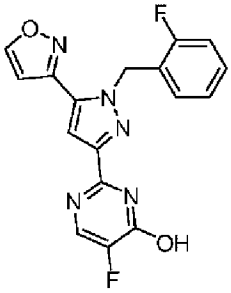
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

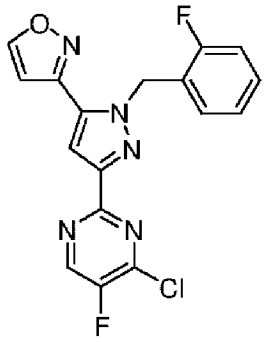
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

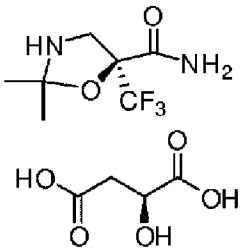
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



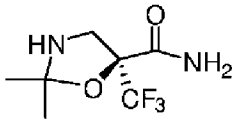
Формула VI

, и

vi) взаимодействие соли (L)-яблочной кислоты амина **(21)**, представленной формулой **(18)**:



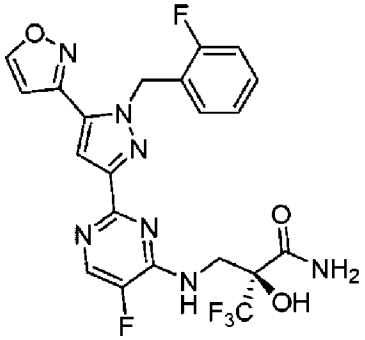
(18)



(21)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IC.

В 33-ем конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы IC:

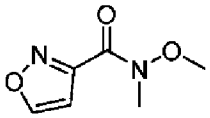


Формула IC

,

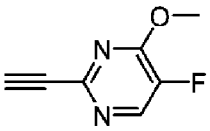
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

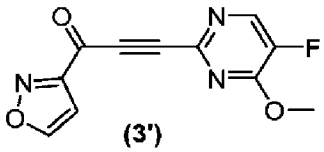
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:

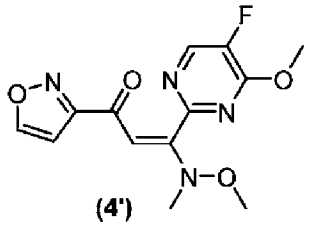


(3')

,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-

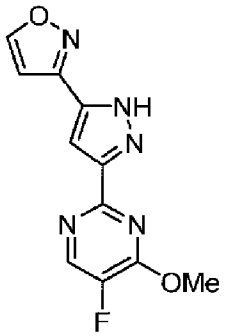
диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

, ,

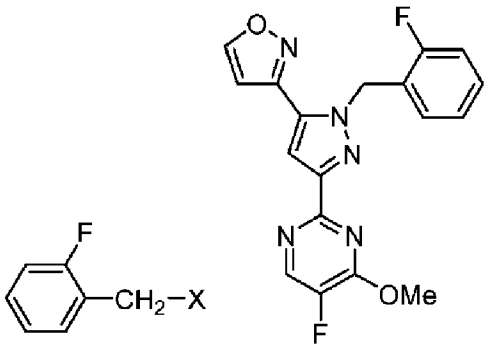
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

,

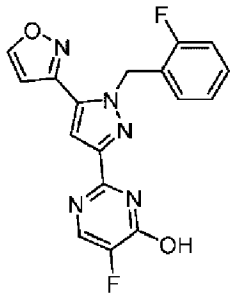
iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



(23A) **Формула V**

,

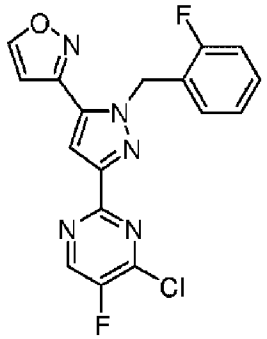
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

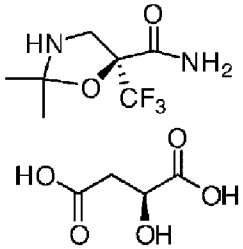
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



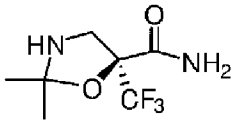
Формула VI

, и

vi) взаимодействие соли (L)-яблочной кислоты амина **(21)**, представленной формулой **(18)**:



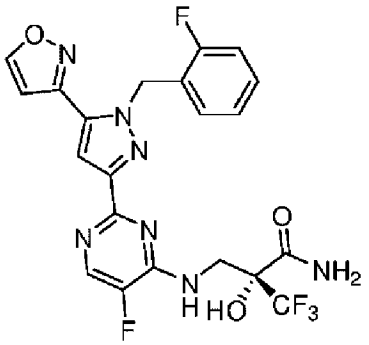
(18)



(21)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IC, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В 34-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы ID:

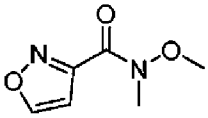


Формула ID

,

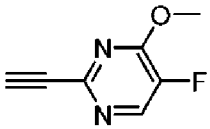
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

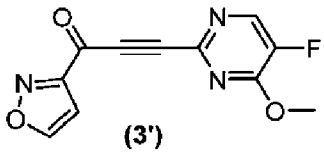
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

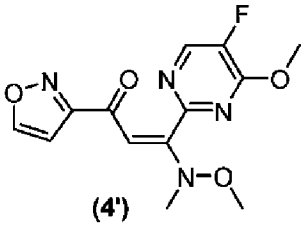
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

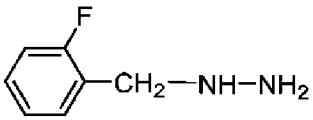
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



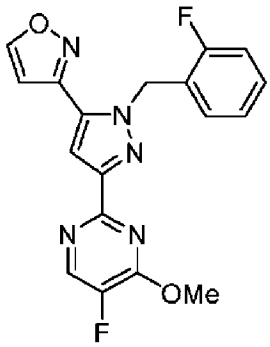
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



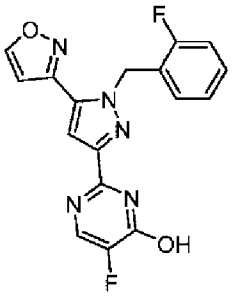
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

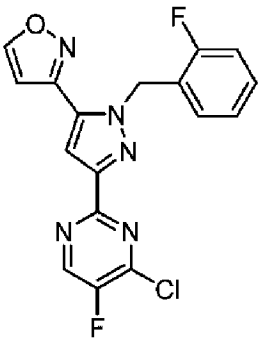
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

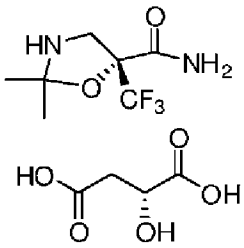
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



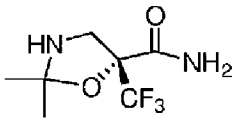
Формула VI

, и

vi) взаимодействие соли (D)-яблочной кислоты амина (**20**), представленной формулой (**14**):



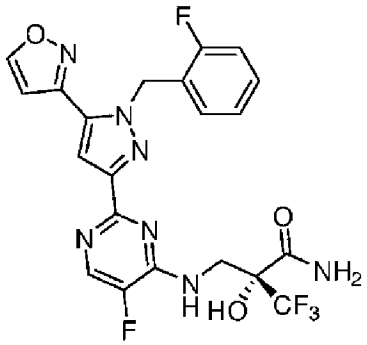
(14)



(20)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы ID.

В 35-ом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы ID:

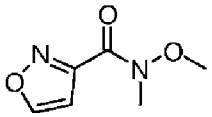


Формула ID

,

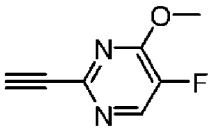
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

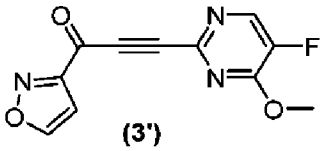
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:

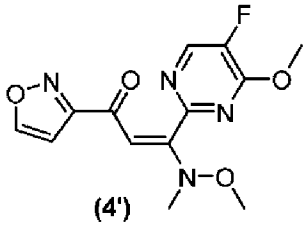


(3')

,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-

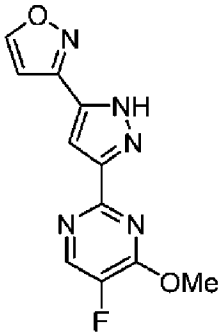
диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

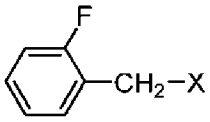
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

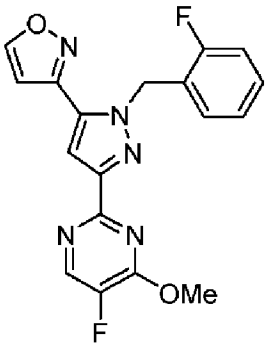
,

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**)



(23A)

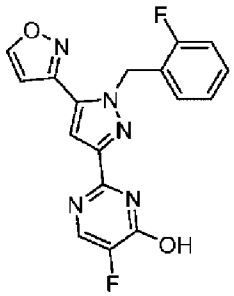
с получением соединения формулы V:



Формула V

,

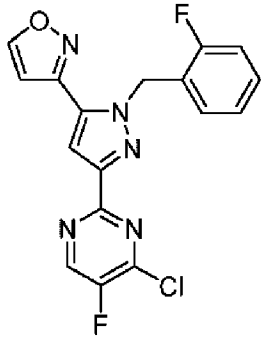
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

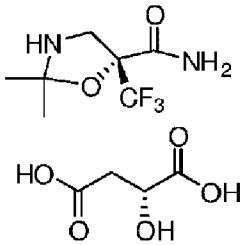
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



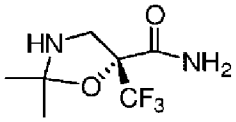
Формула VI

, и

vi) взаимодействие соли (D)-яблочной кислоты амина (**20**), представленной формулой (**14**):



(**14**)



(**20**)

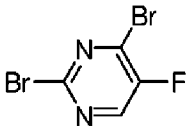
с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы ID, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата). В более конкретном варианте осуществления X представляет собой -Br.

В одном варианте осуществления способы конкретных вариантов осуществления 34 и 35 дополнительно включают стадию перекристаллизации соединения формулы ID с получением кристаллической Формы B соединения формулы ID. В одном варианте осуществления перекристаллизация включает следующие стадии: A) растворение соединения формулы ID в ацетонитриле и воде при температуре между 70°C и 75°C с получением раствора соединения; B") фильтрование раствора со стадии A") с получением фильтрованного раствора соединения; C") нагревание фильтрованного раствора при

температуре между 65°C и 75°C и добавление воды с получением суспензии; D”) охлаждение суспензии со стадии C”) до температуры между 0 и 5°C с получением кристаллической Формы B соединения формулы ID; и E”) фильтрование, промывка смесью ацетонитрила и воды и сушка кристаллической Формы B соединения формулы ID.

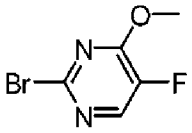
В 36-ом конкретном варианте осуществления, для способа, описанного в конкретных вариантах осуществления 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 34 и 35, соединение формулы **(2)** получают способом, включающим следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидинового соединения формулы **(5):**



(5)

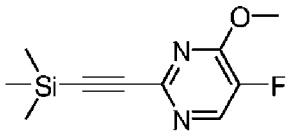
с основанием в метаноле или метоксидной солью в апротонном растворителе с получением бромпиримидинового соединения формулы **(6)**:



(6)

,

b) сочетание бромпиримидинового соединения формулы **(6)** с этинилтриметилсиланом в апротонном органическом растворителе в присутствии основания и Pd катализатора, необязательно в присутствии Cu(I) катализатора, с получением соединения формулы **(7)**:

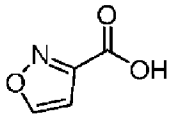


(7)

, и

c) де-силилирование соединения формулы **(7)** с получением пиримидинового соединения **(2).**

В 37-ом конкретном варианте осуществления, для способа, описанного в конкретном варианте осуществления 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 34, 35 и 36, соединение формулы **(1’)** получают путем взаимодействия карбоновой кислоты формулы **(8’)**:



(8')

с оксалилхлоридом или эквивалентным реагентом для амидного связывания, затем с N, O-диметилгидроксиламином или его солью (например, HCl солью), в присутствии основания с получением амида формулы **(1').**

В 38-ом конкретном варианте осуществления, для стадий i) и ii) способа, описанного в конкретных вариантах осуществления 13-37, способ включает контактирование продукта реакции между амидом формулы (**1'**) и пиримидиновым соединением формулы (**2**) с раствором, включающим N, O-диметилгидроксиламин или его соль, и кислотой с получением соединения формулы (**4'**). В одном варианте осуществления кислота представляет собой водную кислоту. Более конкретно, кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой безводную кислоту. Более конкретно, кислота представляет собой ледяную уксусную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретного варианта осуществления 1-38, *N, O*-диметилгидроксиламин или его соль (например, гидрохлоридную соль) добавляют на стадии ii).

В одном вариант осуществления, для способа конкретного варианта осуществления 1-11 и 13-37, промежуточное соединение формулы **(3)** или **(3'),** образованное на стадии i), выделяют и затем подвергают взаимодействию с *N, O*-диметилгидроксиламином или его солью (например, гидрохлоридной солью) при pH >5 с получением соединения формулы (**4**) или **(4'),** соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 1-38, основание на стадии i) представляет собой н-бутиллитий.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретного варианта осуществления 1-38, апротонный растворитель на стадии i) представляет собой THF, гексан или смесь THF и гексана.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 1-38 используют 0,5 или 0,6 эквивалентов *N, O*-диметилгидроксиламина гидрохлорида на каждый один эквивалент пиримидинового соединения формулы **(2)** в реакции стадии ii).

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 37 и 38, основание присутствует в реакции стадии iii). В одном варианте осуществления основание представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 37 и 38, основание присутствует в реакции стадии iiia). В одном варианте осуществления основание представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 37 и 38, не добавляют никакого основания для реакции стадии iiia).

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 37 и 38 используют гидразин гидрат в реакции стадии iiia).

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 37 и 38, основание присутствует в реакции стадии iiib). В одном варианте осуществления основание представляет собой алкоксид. В другом варианте осуществления основание представляет собой трет-бутоксид лития (LTB), трет-бутоксид калия (KTB) или трет-бутоксид натрия (STB). Еще в одном варианте осуществления основание представляет собой трет-бутоксид лития. В другом варианте осуществления основание представляет собой бис(триметилсилилил)амин (HMDS), бис(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), бис(триметилсилил)амид калия (KHMDS), NaH или диизопропиламид лития (LDA). В одном варианте осуществления основание представляет собой NaHMDS, LiHMDS или KHMDS.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 4-12, 16-38 деметилирование на стадии iv) осуществляют с использованием водной кислоты, и водная кислота представляет собой HCl.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 8-12 и 20-38, основание присутствует в реакции стадии vi). В одном варианте осуществления основание представляет собой основание Хунига.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 8-12 и 20-38, основание не присутствует в реакции стадии vi).

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 10, 11, 12, 22, 23, 36, 37 и 38, метоксидная соль на стадии a) представляет собой MeONa, MeOLi, MeOK или MeOCs. В одном варианте осуществления основание представляет собой MeONa.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 10, 11, 12, 22, 23, 36, 37 и 38, апротонный органический растворитель на стадии b) представляет собой простой эфир. В одном варианте осуществления простой эфир представляет собой метил-*трет*-бутиловый эфир.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 10, 11, 12, 22, 23, 36, 37 и 38, основание на стадии c) представляет собой триэтиламин, основание Хунига, Et_2NH, iPr_2NH, пиперидин, пирролидин, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 или K_3PO_4. В одном варианте осуществления основание представляет собой триэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 10, 11, 12, 22, 23, 36, 37 и 38, Cu(I) катализатор и Pd катализатор присутствуют в реакции стадии c). В одном варианте осуществления Cu(I) катализатор представляет собой CuCl, CuBr, CuI или CuOTf. В одном варианте осуществления Cu(I) катализатор представляет собой CuI. В другом варианте осуществления Pd катализатор

представляет собой $PdCl_2(PPh_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 10, 11, 12, 22, 23, 36, 37 и 38, де-силилирование на стадии c) осуществляют с использованием фторидного реагента. В некоторых вариантах осуществления фторидный реагент представляет собой KF.

В некоторых вариантах осуществления, для способа конкретных вариантов осуществления 11, 12, 23, 37 и 38, оксалилхлорид подвергают взаимодействию с соединением формулы (8) или (8'), а затем с *N, O*-диметилгидроксиламином гидрохлоридом в присутствии основания. В одном варианте осуществления основание представляет собой K_2CO_3.

Также настоящим изобретением обеспечиваются соединения, полученные способами по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединение формулы (3), (4), (3'), (4'), (14), (18), (15), (19), (20) или (21). В одном варианте осуществления, для соединения формулы (3) или (4), R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо. В другом варианте осуществления, для соединения формулы (3) или (4), R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую Форму A соединения формулы IA. В одном варианте осуществления Форма A характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая показана на Фиг. 1. В другом варианте осуществления Форма A имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, показанную на Фиг. 1. В другом варианте осуществления Форма A имеет по меньшей мере один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь основных пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме (XRPD), выбранных из 4,2, 9,1, 9,8, 17,2, 17,7, 18,2, 27,5 и 36,0 градусов угла 2Θ.

В одном варианте осуществления Форма A имеет начало эндотермического перехода (*т.е.* температуру плавления) при температуре между 155°C и 170°C, между 160°C и 165°C, между 162°C и 164°C или между 162,5°C и 163,5°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В другом варианте осуществления Форма A имеет начало эндотермического перехода при 163,1 °C.

В некоторых вариантах осуществления, композиция соединения формулы IA содержит по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% по массе соединения, которое представляет собой кристаллическую Форму A соединения.

Описание чертежей

Фиг. 1 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической Формы A соединения формулы IA.

Фиг. 2 показывает DSC профиль кристаллической Формы A соединения формулы IA.

Фиг. 3A показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической

Формы B соединения формулы ID в диапазоне угла 2Ѳ от 5 до 45 градусов.

Фиг. 3B показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической Формы B соединения формулы ID до и после хранения в течение 14 месяцев.

Фиг. 3C показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической Формы B соединения формулы ID в диапазоне угла 2Ѳ от 3 до 40 градусов.

Подробное описание изобретения

Далее будут подробно описаны некоторые варианты осуществления изобретения, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых структурах и формулах. Хотя изобретение будет описано в связи с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения изобретения. Точнее, изобретение предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и материалами, описанными в настоящей заявке, но включает любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящей заявке, которые могут быть использованы при осуществоении на практике настоящего изобретения. В случае, если одна или несколько из включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются или противоречат настоящей заявке, включая, но не ограничиваясь этим, определенные термины, использования терминов, описанные методы и т.п., преимущество имеет настоящая заявка.

Определения и общая терминология

В целях настоящего раскрытия химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов, версией CAS и Справочником по химии и физике, 75-е изд. 1994. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, MB and March, J., eds , John Wiley & Sons, New York: 2001, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Термин "кольцевой атом" относится к атому, такому как C, N, O или S, который является частью кольца (кольца включают, например, циклоалифатическое кольцо (например, циклоалкильное кольцо), гетероциклическое кольцо, арильное кольцо (например, фенильное кольцо) или гетероарильное кольцо).

"Замещаемый кольцевой атом" представляет собой кольцевой атом углерода или азота, связанный по меньшей мере с одним атомом водорода. Водород необязательно может быть замещен подходящей группой заместителя. "Замещаемый кольцевой атом" не включает кольцевые атомы углерода или азота, где структура показывает, что они уже связаны с одной или несколькими группами или заместителями, отличными от водорода, и атомы водорода для замещения отсутствуют. Когда какое-либо кольцо является необязательно замещенным, следует понимать, что оно может быть замещено по одному или нескольким или всем его замещаемым кольцевым атомам в зависимости от количества возможных заместителей.

Как правило, термин "замещенный" относится к замене одного или нескольких водородных радикалов данной структуры другим указанным радикальным заместителем, отличным от водорода (некоторыми неограничивающими примерами могут быть гидрокси, фенильный или алкильный радикал). Если структура или фрагмент являются "необязательно замещенными", они могут быть замещенными или незамещенными.

Когда одно или несколько положений в структуре могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из указанной группы или перечня, заместитель или заместители в каждом положении могут быть "независимо выбраны", чтобы быть равными или одинаковыми на каждом положении и для каждого случая, если не указано иное. Например, если фенил замещен двумя заместителями R^{100}, и каждый R^{100} независимо выбран из галогена и метила, это означает, что в каждом случае R^{100} отдельно выбран из галогена или метила; например, один R^{100} может быть фтором, а другой может быть метилом, или оба могут быть хлором и т.д. Аналогичным образом, если замещаемый атом связан с более чем одним водородом (например, CH_3 или NH_2), заместители могут быть "независимо выбраны", чтобы быть равными или одинаковыми на каждом положении и для каждого случая, если не указано иное. Например, если метил (например, CH_3) замещен двумя заместителями R^{100}, и каждый R^{100} независимо выбран из галогена и метила, это означает, что в каждом случае R^{100} отдельно выбран из галогена или метила; например, один R^{100} может быть фтором, а другой может быть метилом (например, $CHF(CH_3)$, или оба могут быть хлором (например, $CHCl_2$), и т.д.

Выбор заместителей и комбинаций, предусмотренных настоящим раскрытием, включает только те, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Такие выборы и комбинации будут очевидны для специалистов в данной области техники и могут быть определены без излишнего экспериментирования. Термин "стабильный", как используется в настоящей заявке, относится к соединениям, которые практически не изменяются, когда подвергаются условиям, обеспечивающим возможность их получения, детекции и, в некоторых вариантах осуществления, их выделения, очистки и использования для одной или нескольких целей, раскрытых в настоящей заявке. Химически достижимое соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области на основании раскрытых в настоящей заявке сведений, дополненных, если необходимо, соответствующими знаниями в данной области.

Фраза "вплоть до", как используется в настоящей заявке, относится к нулю или любому целому числу, которое равно или меньше числа, следующего за фразой. Например, "вплоть до 3" означает любое из 0, 1, 2 или 3. Как описано в настоящей заявке, указанный числовой диапазон атомов или заместителей включает любое целое число в этом диапазоне. Например, группа с 1-4 атомами может иметь 1, 2, 3 или 4 атома. Когда любая переменная встречается более одного раза в любом положении, ее определение в каждом случае не зависит от любого другого случая. Когда группа замещена 0 количеством определенной переменной, это означает, что группа является незамещенной.

Если только один из изомеров не показан или не назван конкретно, подразумевается, что структуры, представленные в настоящей заявке, включают все стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереомерные, атропоизомерные и цис-транс-изомерные) формы структуры; например, *R* и *S* конфигурации для каждого асимметричного центра, *Ra* и *Sa* конфигурации для каждой асимметричной оси, (*Z*) и (*E*) конфигурации двойной связи, а также цис- и транс-изомеры. Поэтому отдельные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и цис-транс-изомеров соединений по изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению также входят в объем изобретения.

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие может включать замену водорода дейтерием (то есть ^{2}H), что может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенным временем полужизни in vivo или сниженными требованиями к дозировке), и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Меченные дейтерием соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получить, следуя процедурам, аналогичным тем, которые описаны на схемах и/или в приведенных ниже примерах, путем замещения недейтерированного реагента дейтерированным реагентом.

Термин "алифатический", как, например, в "алифатической группе" или "алифатической цепи", означает неразветвленную или разветвленную углеводородную (образованную только углеродом и водородом) цепь, которая полностью насыщена или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются этим, линейные или разветвленные, алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Конкретные примеры алифатических групп включают, но не ограничиваются этим: метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил, втор-бутил, трет-бутил, бутенил, пропаргил, ацетилен и т.п. Алифатическая группа будет представлена термином "C_{x-y} алифатическая группа"; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих алифатическую цепь. Алифатическая группа будет представлена термином "C_x алифатическая группа" для указания, что она образована x числом атомов углерода.

Термин “алкил”, как, например, “алкильная цепь” или “алкильная группа”, в контексте настоящей заявки, относится к насыщенному неразветвленному (*например,* линейному) или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу. C_x алкил представляет собой алкильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. “C_{x-y} алкил”, где x и y представляют собой два разных целых числа, оба отличные от 0, представляет собой алкильную цепь, содержащую количество атомов углерода между x и y, включительно. Например, C_{1-6} алкил представляет собой алкил, как определено выше, содержащий любое количество атомов углерода между 1 и 6. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, метил (т.е. C_1 алкил), этил (т.е. C_2 алкил), н-пропил (C_3 алкил), изопропил (другой C_3 алкил), н-бутил,

изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п.

Термин “алкенил” (как в “алкенильной цепи” или “алкенильной группе”), относится к неразветвленному (*например,* линейному) или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с по меньшей мере одним участком ненасыщенности, который представляет собой углерод-углеродную, sp^2 двойную связь, где алкенильный радикал включает радикалы, имеющие “цис” и “транс” ориентации, или используя альтернативную номенклатуру, “*E*” и “*Z*” ориентации. Примеры алкенилов включают, но не ограничиваются этим, винил, аллил и т.п. C_x алкенил представляет собой алкенильную цепь, и содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0 или 1. Альтернативно, алкенильная группа будет представлена термином “C_{x-y} алкенил”; где x и y означают минимальное и максимальное количество атомов углерода, образующих алкенильную цепь.

Термин “алкинил” (как в “алкинильной цепи” или “алкинильной группе”), относится к неразветвленному (*например,* линейному) или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с по меньшей мере одним участком ненасыщенности, который представляет собой углерод-углеродную sp тройную связь. Примеры включают, но не ограничиваются этим, этинил, пропинил и т.п. C_x алкинил представляет собой алкинильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0 или 1. Альтернативно, алкинильная группа будет представлена термином “C_{x-y} алкинил”; где x и y означают минимальное и максимальное количество атомов углерода, образующих алкинильную цепь.

Термин "циклоалифатический", как в "циклоалифатическом кольце" или "циклоалифатической группе", относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, которая полностью насыщена или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но не является ароматической. C_x циклоалифатическая группа представляет собой циклоалифатическое кольцо, содержащее x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. Альтернативно, циклоалифатическое кольцо будет представлено термином "C_{x-y} циклоалифатическая группа"; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих циклоалифатическое кольцо. Подходящие циклоалифатические группы включают, но не ограничиваются этим, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Примеры алифатических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п. Термин "циклоалифатический" также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические)). Полициклическая кольцевая система может представлять собой связанную мостиковой связью, конденсированную или спиро систему.

“Связанные мостиковой связью” кольцевые системы включают два кольца, которые содержат общие для них два несмежных кольцевых атома.

“Конденсированные” кольцевые системы включают два кольца, которые содержат

общие для них два смежных кольцевых атома.

“Спиро” кольцевые системы включают два кольца, которые содержат общий для них один граничный кольцевой атом.

Термин "циклоалкил", как в “циклоалкильном кольце” или “циклоалкильной группе”, в контексте настоящей заявки, относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, которая является полностью насыщенной. Подходящие циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п. Циклоалкильное кольцо будет представлено термином “C_{x-y} циклоалкил”; где x и y означают минимальное и максимальное количество атомов углерода, образующих циклоалкильное кольцо. Термин “циклоалкил” также включает полициклические кольцевые системы (*например,* бициклические, трициклические или тетрациклические). Полициклическая кольцевая система может представлять собой связанную мостиковой связью, конденсированную или спиро систему.

В контексте настоящей заявки, термин “арил” (как в “арильном кольце” или “арильной группе”) относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода, которая является ароматической. Термин также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические, тетрациклические и т.д.). Примеры арильных колец включают, но не ограничиваются этим, фенил, нафтил, инденил, флуоренил и антраценил.

Термин "гетероатом" относится к одному или нескольким из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния и включая кватернизованную форму любого основного азота.

Кольцо, которое включает другие атомы, не только углерод, называется "гетероциклилом" (или "гетероциклом" или "гетероциклическим"), как в "гетероциклильной группе" или "гетероциклильном кольце", или гетероарилом (или "гетероароматическим"), как в "Гетероарильной группе" или "гетероарильном кольце". Гетероциклильные и гетероарильные кольца включают по меньшей мере один атом кольца, отличный от углерода, для образования кольца. Неуглеродный кольцевой атом может быть любым подходящим атомом, но часто выбирается из азота, кислорода или серы. Гетероциклильные кольца являются полностью насыщенными (например, пиперидинил) или содержат одну или несколько единиц ненасыщенности, но не являются ароматическими (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил или 1,2-дигидропиридинил). Гетероарильные кольца являются ароматическими (например, пиридинил). Термины гетероциклил и гетероарил также включают полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические). Полициклическая кольцевая система может представлять собой связанную мостиковой связью, конденсированную или спиро систему.

Гетероциклические кольца включают, но не ограничиваются этим, следующие

моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетрагидротиофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил и 5-имидазолидинили. Примеры бициклических гетероциклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются этим: 2-окса-бицикло[2.2.2]октил, 1-аза-бицикло[2.2.2]октил.

Гетероарильные кольца включают следующие моноциклы, но не ограничиваются этим: 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиразинил, 1,3,5-триазинил. Примеры бициклических гетероарильных колец включают, но не ограничиваются этим: индазол, пиразолопиримидин, имидазопиридин и т.д.

В контексте настоящей заявки, термин “алкокси” относится к алкильной группе, как определено выше, присоединенной к молекуле через атом кислорода. Алкокси группа может быть представлена как -O-(C_{x-y} алкил), где x и y означают минимальное и максимальное количество атомов углерода алкильной цепи.

В контексте настоящей заявки, термины “галоген” или “гало” означают F, Cl, Br или I.

Термины “галогеналкил”, “галогеналкенил”, “галогеналифатический” и “галогеналкокси” означают алкил, алкенил, алифатический или алкокси, в зависимости от конкретного случая, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Например, C_{1-3} галогеналкил может быть, например —$CFHCH_2CHF_2$, а C_{1-2} галогеналкокси может быть, например —$OC(Br)HCHF_2$. Этот термин включает пергалогенированные алкильные группы, такие как -CCl_3 и -CF_2CClF_2.

Термин “фторалкил” означает алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора. Этот термин включает перфторированные алкильные группы, такие как -CF_3 и -CF_2CF_3.

В контексте настоящей заявки термин “циано” относится к -CN или —C≡N.

В контексте настоящей заявки “амино” группа относится к -NH_2.

Термин “гидроксил” или “гидрокси” относится к —OH.

В контексте настоящей заявки “карбонил”, используемый отдельно или в связи с другой группой, относится к —C(O)— или -C(=O)-.

В контексте настоящей заявки “оксо” относится к =O. Когда “оксо’ группа указана в качестве возможного заместителя в кольце или другом фрагменте или группе (например, алкильной цепи), следует понимать, что связь между кислородом в указанной оксогруппе и кольцом или фрагментом или группой, с которой связана эта группа, будет двойной связью.

Соединения по настоящему изобретению определяются в настоящей заявке их химическими структурами и/или химическими названиями. Когда соединение указано путем представления как его химической структуры, так и его химического названия, а химическая структура и химическое название не соответствуют друг другу, химическая структура является определяющей для идентичности соединения.

Заместители, такие как, например, R^1, R^2 и R^3 и т.д., обычно определяются при их введении и сохраняют это определение в описании и во всех независимых пунктах формулы изобретения, если не указано иное. В контексте настоящей заявки термин "агент амидного связывания" или "реагент для амидного связывания" означает соединение, которое вступает в реакцию с гидроксильной группой карбокси группы, тем самым делая ее восприимчивой к нуклеофильной атаке. Примеры реагентов для амидного связывания включают DIC (диизопропилкарбодиимид), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), DCC (дициклогексилкарбодиимид), BOP (бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат), pyBOP (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфоний гексафторфосфат) и т.д.

В контексте настоящей заявки термин "растворитель" относится к отдельному растворителю или смеси растворителей, которые приводят к желаемым свойствам смеси растворителей. Например, апротонный органический растворитель может представлять собой толуол или смесь толуола и другого апротонного растворителя, такого как DMF. Таким образом, в контексте настоящей заявки термин апротонный органический растворитель может также охватывать смесь толуол/DMF. В качестве другого примера, протонный растворитель может включать воду или смесь воды и метанола.

В контексте настоящей заявки термин "протонный растворитель" представляет собой растворитель, который имеет атом водорода, связанный с полярной группой, такой как кислород (как в гидроксильной группе) или азот (как в аминогруппе). В общих чертах, любой растворитель, который содержит лабильный H+, называется протонным растворителем. Молекулы таких растворителей легко отдают протоны (H+) реагентам. И наоборот, "апротонные растворители" не могут легко отдавать водород. Апротонные растворители обычно классифицируют как полярные апротонные или неполярные (или аполярные) апротонные, в зависимости от значений их диэлектрических постоянных. Протонные растворители обычно являются полярными протонными растворителями и имеют высокие диэлектрические постоянные и высокую полярность.

Некоторыми общими характеристиками протонных растворителей являются

способность демонстрировать водородное связывание, имея кислотные водороды (хотя они могут быть очень слабокислыми, такие как этанол), и то, что они способны растворять соли. Примеры включают воду, большинство спиртов, муравьиную кислоту, фтористый водород, нитрометан, уксусную кислоту и аммиак.

Некоторые общие характеристики апротонных растворителей заключаются в том, что они могут принимать водородные связи, не имеют кислого водорода и способны растворять соли. Эти критерии являются относительными и очень качественными. Для апротонных растворителей известен диапазон кислотности. Их способность растворять соли сильно зависит от природы соли.

Полярные апротонные растворители являются растворителями, которые растворяют многие соли. Они не содержат кислого водорода. Следовательно, они не являются донорами водородных связей. Эти растворители обычно имеют промежуточные диэлектрические постоянные и полярность. Хотя это препятствует использованию термина "полярный апротонный", IUPAC описывает такие растворители как имеющие как высокие диэлектрические постоянные, так и высокие дипольные моменты, примером является ацетонитрил. Другие растворители, отвечающие критериям IUPAC, включают N, N-диметилформамид (DMF), N, N-диметилацетамид (DMA), N-метилпирролидон (NMP), гексаметилфосфорамид (HMPA), тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил (MeCN) и диметилсульфоксид (DMSO). Аполярные или неполярные апротонные растворители обычно имеют небольшие диэлектрические постоянные. Некоторыми примерами неполярных апротонных растворителей являются гексан и другие алканы, бензол, толуол, 1,4-диоксан, хлороформ, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, дихлорметан, дихлорэтан и т.д.

Термин "эквивалент", используемый в настоящей заявке при обсуждении количества используемого реагента, относится к "молярному эквиваленту". Например, один эквивалент реагента A на каждый эквивалент реагента B означает, что в реакции используется один моль реагента A на каждый моль реагента B. Моль определяется как количество, которое получают, когда общую массу используемого вещества делят на молекулярную массу указанного вещества, при этом обе массы выражены в одинаковых единицах (например, граммах).

Соединения по настоящему изобретению определяются в настоящей заявке их химическими структурами и/или химическими названиями. Когда соединение указано путем представления как его химической структуры, так и его химического названия, а химическая структура и химическое название не соответствуют друг другу, химическая структура является определяющей для идентичности соединения.

Варианты осуществления

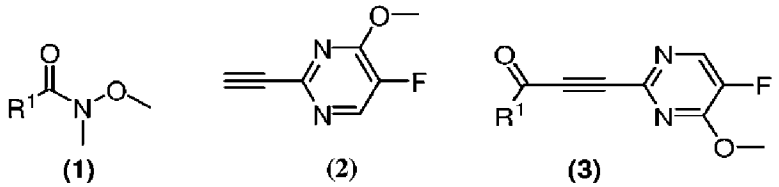
В настоящей заявке описаны новые способы для получения соединений формулы I.

В первом варианте осуществления соединения формулы I представляют собой соединения формулы II. Во втором варианте осуществления соединения формулы I представляют собой соединения формулы III. В третьем варианте осуществления

соединения формулы I представляют собой соединения формулы IV.

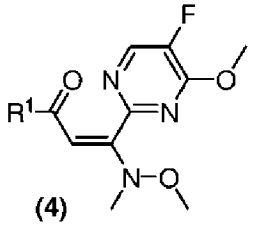
Первый способ получения соединения формулы II, соединения формулы III или соединения формулы IV включает следующие стадии:

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения (1) с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**



; и

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**



.

Второй способ получения соединения формулы II, соединения формулы III или соединения формулы IV включает следующие стадии:

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения (1) с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**; и

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II.

Третий способ получения соединения формулы II, соединения формулы III или

соединения формулы IV включает следующие стадии:

i) сочетание промежуточного амидного соединения **(1)** в подходящем количестве с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

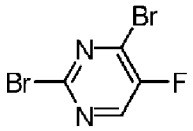
ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4);**

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24**); и

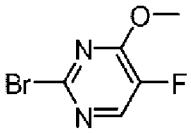
iiib) алкилирование соединения формулы (**24**) подходящим количеством алкилирующего агента формулы (**22**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II.

Четвертый способ получения соединения формулы II, соединения формулы III или соединения формулы IV включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе



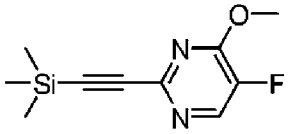
(5)



(6)

;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе



(7)

;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего реагента для деметилирования, подходящей кислоты или подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре, с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

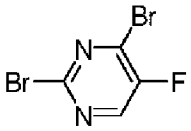
i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения (1) с пиримидином **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**; и

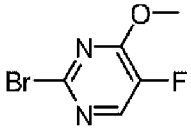
iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II.

Пятый способ получения соединения формулы II, соединения формулы III или соединения формулы IV включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе



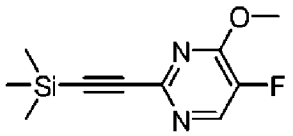
(5)



(6)

;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе



(7)

;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего реагента для деметилирования, подходящей кислоты или подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре, с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1)** с пиримидином **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24**); и

iiib) алкилирование соединения формулы (**24**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**22**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II.

Шестой способ получения соединения формулы II, соединения формулы III или соединения формулы IV включает следующие стадии:

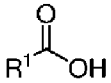
a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего

количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре, с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8)** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания, в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1)**



(8)

;

i) сочетание промежуточного амидного соединения **(1)** в подходящем количестве с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**; и

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II.

Седьмой способ получения соединения формулы II, соединения формулы III или соединения формулы IV включает следующие стадии:

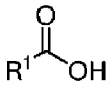
a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора;

с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8)** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1)**



(8) ;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения (1) с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24**); и

iiib) алкилирование соединения формулы (**24**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**22**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II.

Восьмой способ получения соединения формулы III или соединения формулы IV включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

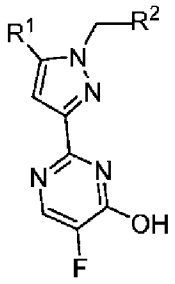
d) амидирование карбоновой кислоты **(8)** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1)**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения (1) с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II;

iv) деметилирование соединения формулы II путем его взаимодействия с подходящим количеством подходящего реагента для деметилирования в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9)**



(9)

; и

v) хлорирование спирта **(9)** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы III.

Девятый способ получения соединения формулы III или соединени формулы IV включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8)** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1)**;

i) сочетание промежуточного амидного соединения **(1)** в подходящем количестве с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора

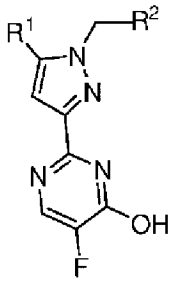
промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24**);

iiib) алкилирование соединения формулы (**24**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**22**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II;

iv) деметилирование соединения формулы II путем его взаимодействия с подходящим количеством подходящего реагента для деметилирования в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9)**



(9)

; и

v) хлорирование спирта **(9)** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы III.

Десятый способ получения соединения формулы IV включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора;

с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8)** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1)**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1)** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II;

iv) деметилирование соединения формулы II путем его взаимодействия с подходящим количеством подходящего реагента для деметилирования в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9)**;

v) хлорирование спирта **(9)** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы III; и

vi) взаимодействие подходящего количества амина **(10)** с хлорпиримидином формулы III, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением амино-пиримидина формулы IV

(10)

Одиннадцатый способ получения соединения формулы IV включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8)** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1)**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения (1) с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3)**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4)**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном

растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24**);

iiib) алкилирование соединения формулы (**24**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**22**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы II;

iv) деметилирование соединения формулы II путем его взаимодействия с подходящим количеством подходящего реагента для деметилирования в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9)**;

v) хлорирование спирта **(9)** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы III; и

vi) взаимодействие подходящего количества амина **(10)** с хлорпиримидином формулы III, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением амино-пиримидина формулы IV

(**10**)

.

Для соединения формулы I применимы следующие определения:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

R^4 представляет собой хлор, -OMe или $-NR^6R^7$;

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген;

R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или $-C(O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы II, формулы III или формулы IV, R^1 представляет собой фенил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых других вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо. В некоторых других вариантах

осуществления R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O. В некоторых других вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O, и оно является незамещенным.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы II, формулы III или формулы IV, R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный, вплоть до двух, заместителями R^5. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до двух, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем R^5.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы II, формулы III или формулы IV, каждый R^5 независимо представляет собой метил или галоген. В других вариантах осуществления каждый R^5 независимо представляет собой галоген. В некоторых других вариантах осуществления каждый R^5 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы II, формулы III или формулы IV, R^6 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой водород. В некоторых других вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 2 заместителями R^8. Еще в некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы II, формулы III или формулы IV, R^7 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8. В других вариантах осуществления R^7 представляет собой водород. В некоторых других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 2 заместителями R^8. Еще в некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы II, формулы III или формулы IV, каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

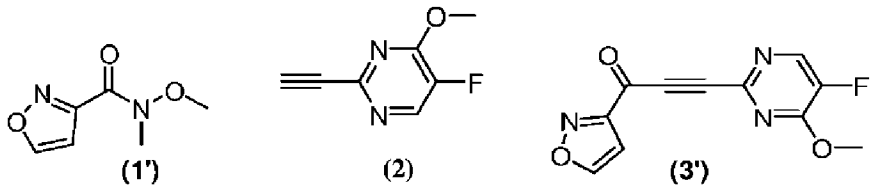
В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы II, формулы III или формулы IV, R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O, и оно является незамещенным; R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями

R^5; каждый R^5 представляет собой фтор; R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8, и каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

В четвертом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V. В пятом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI. В шестом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VII.

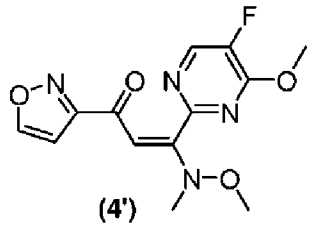
Первый способ получения соединения формулы V, соединения формулы VI или соединения формулы VII включает следующие стадии:

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**



; и

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**



.

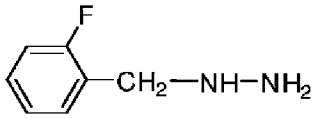
Второй способ получения соединения формулы V, соединения формулы VI или соединения формулы VII, включает следующие стадии:

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного

соединения **(4')**; и

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Третий способ получения соединения формулы V, соединения формулы VI или соединения формулы VII, включает следующие стадии:

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

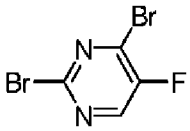
ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**); и

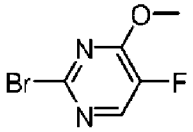
iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Четвертый способ получения соединения формулы V, соединения формулы VI или соединения формулы VII включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе



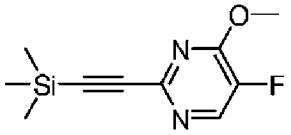
(5)



(6)

;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания; в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе



(7)

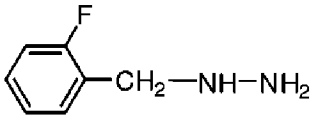
;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**; и

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы

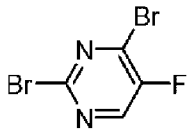


или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

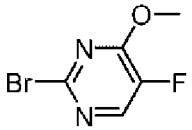
Пятый способ получения соединения формулы V, соединения формулы VI или соединения формулы VII включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном

растворителе



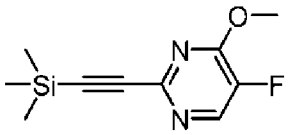
(5)



(6)

;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания; в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе



(7)

;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)**, в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**; и

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы **(24')**; и

iiib) алкилирование соединения формулы **(24')** с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы **(23A)**, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

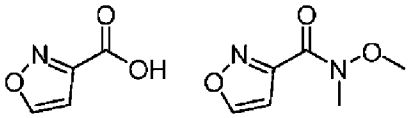
Шестой способ получения соединения формулы V, соединения формулы VI или соединения формулы VII включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**



(8') **(1')**

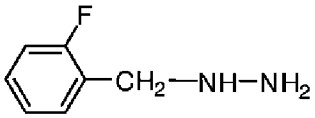
;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**; и

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в

подходящем количестве гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

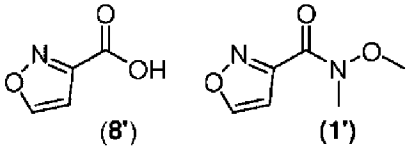
Седьмой способ получения соединения формулы V, соединения формулы VI или соединения формулы VII включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**



(8') **(1')**

;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой,

раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**); и

iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Восьмой способ получения соединения формулы VI или соединения формулы VII включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

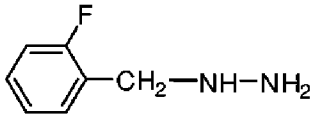
d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем

апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

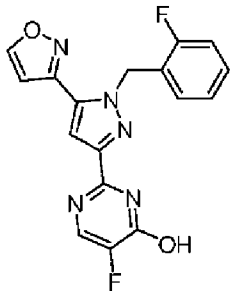
ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**



(9')

; и

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI.

Девятый способ получения соединения формулы VI или соединения формулы VII включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом

растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

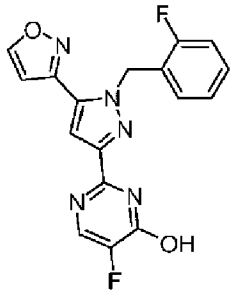
i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**);

iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**



(9'A)

; и

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI.

Десятый способ получения соединения формулы VII, включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

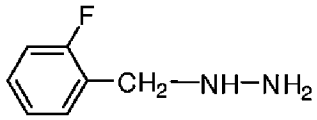
d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии

подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества амина **(10)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением амино-пиримидина формулы VII.

Одиннадцый способ получения соединения формулы VII включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**); и

iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества амина **(10)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением амино-пиримидина формулы VII.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше

одиннадцати способов для получения соединения формулы V, формулы VI или формулы VII, R^6 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой водород. В некоторых других вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 2 заместителями R^8. Еще в некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы V, формулы VI или формулы VII, R^7 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8. В других вариантах осуществления R^7 представляет собой водород. В некоторых других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 2 заместителями R^8. Еще в некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы V, формулы VI или формулы VII, каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы V, формулы VI или формулы VII, R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8, и каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

В седьмом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA. В восьмом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой Формула IB. В девятом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IC. В десятом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы ID.

Первый способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы ID включает следующие стадии:

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**; и

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**.

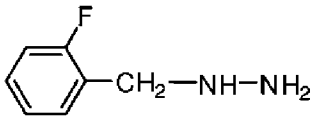
Второй способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы ID включает следующие стадии:

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного

соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**; и

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Третий способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы ID включает следующие стадии:

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**); и

iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Четвертый способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора

бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

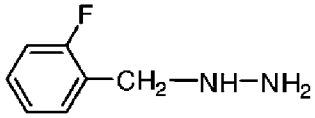
b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**; и

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Пятый способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества

подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**; и

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**); и

iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Шестой способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего

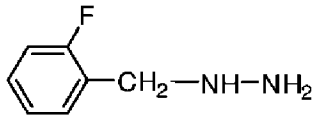
количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**; и

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Седьмой способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора

с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**); и

iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V.

Восьмой способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества

подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

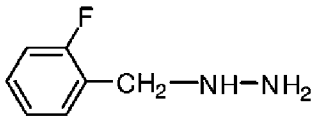
c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**; и

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI.

Девятый способ получения соединения формулы IA, формулы IB, формулы IC или

формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**);

iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы

V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**; и

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI.

Десятый способ получения соединения формулы IA включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения (7) в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

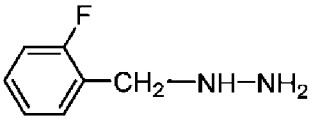
d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного

соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы

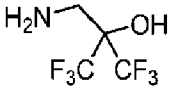


или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества амина **(17)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы **IA**



(17)

Одиннадцатый способ получения соединения формулы IA включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения (7) в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего

количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

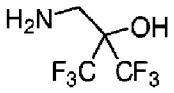
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы **(24')**;

iiib) алкилирование соединения формулы **(24')** с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы **(23A)**, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества амина **(17)**



(17)

с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего

количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы **IA.**

В некоторых вариантах осуществления описанных выше одиннадцати способов для получения соединения формулы IA соединение формулы IA дополнительно может быть очищено. Получени более чистого соединения формулы IA включает следующую дополнительную стадию:

A') растворение соединения формулы IA, полученного на стадии vi), в подходящем количестве MeOH и перемешивание полученной смеси при температуре между 30°C и 65°C до растворения всех твердых веществ с получением метанольного раствора формулы IA;

B') фильтрование полученного метанольного раствора соединения формулы IA;

C') добавление воды, поддерживая при этом температуру между 50°C и 60°C, с получением суспензии;

D') охлаждение полученной суспензии соединения формулы IA; и

E') фильтрование и сушка полученного перекристаллизованного соединения формулы IA.

Десятый способ получения соединения формулы IB, включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения (7) в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

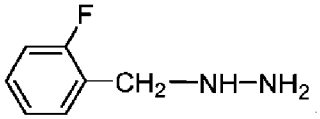
d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного

соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы

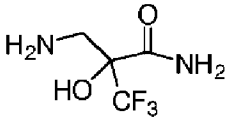


или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества амина **(13)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы IB



(**13**)

Одиннадцатый способ получения соединения формулы IB включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения (7) в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы **(24')**;

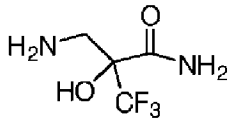
iiib) алкилирование соединения формулы **(24')** с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы **(23A)**, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при

подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества амина **(13)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы IB



(**13**)

Десятый способ получения соединения формулы IC включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре, с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

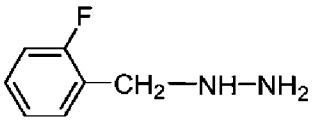
d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой,

раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы

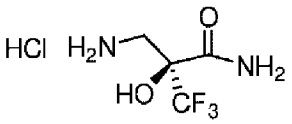


или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

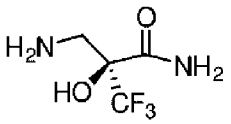
iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества хирального амина **(19A)** или его HCl соли **(19)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения соединения Формула IC



(19)



(19A)

Одиннадцатый способ получения соединения формулы IC включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания, в метаноле или подходящей метоксидной соли в подходящем апротонном растворителе, при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества

подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы **(24')**;

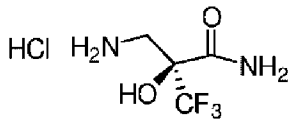
iiib) алкилирование соединения формулы **(24')** с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы **(23A)**, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

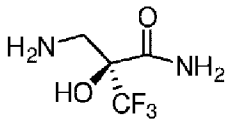
v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества хирального амина **(19A)** или его HCl

соли **(19)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения соединения Формула IC



(**19**)



(**19A**)

Десятый способ получения соединения формулы ID, включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

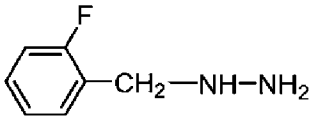
d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)**, в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного

соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы

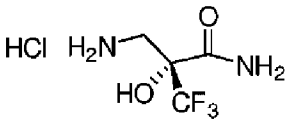


или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

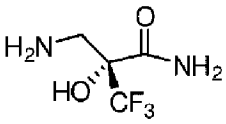
iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества хирального амина **(15A)** или его HCl соли **(15)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы ID



(15)



(15A)

Одиннадцатый способ получения соединения формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

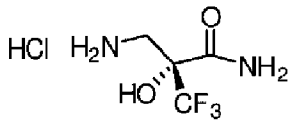
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**);

iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

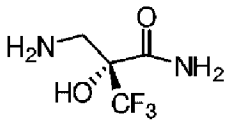
iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества хирального амина **(15A)** или его HCl соли **(15)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы ID



(15)



(15A)

Двенадцатый способ получения соединения формулы IC включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

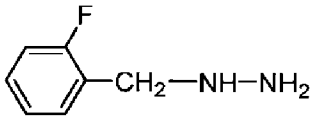
c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы

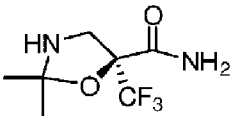


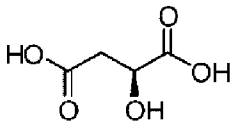
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

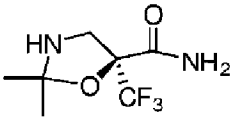
v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества соли (L)-яблочной кислоты **(18)** амина **(21)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы IC





(**18**)



(**21**)

Тринадцатый способ получения соединения формулы IC включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; с получением, после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем

растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

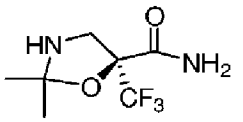
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**);

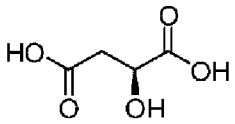
iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

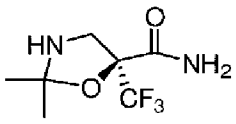
v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества соли (L)-яблочной кислоты **(18)** амина (**21**) с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы IC





(18)



(21)

Двенадцатый способ получения соединения формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора; после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) десилилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

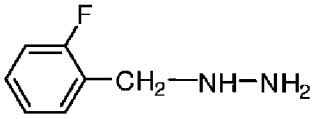
d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного

соединения **(4')**;

iii) осуществление конденсации промежуточного соединения **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином формулы

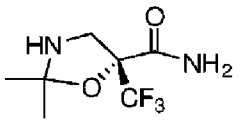


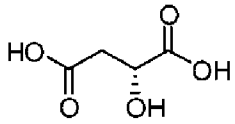
или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

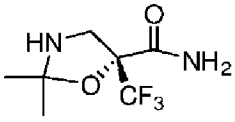
v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества соли (D)-яблочной кислоты **(14)** амина **(20)** с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы ID





(14)



(20)

Тринадцатый способ получения соединения формулы ID включает следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидина **(5)** с подходящим количеством подходящего основания в метаноле или подходящей метоксидной солью в подходящем апротонном растворителе при подходящей температуре с получением, после обработки, раствора бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** в подходящем апротонном растворителе;

b) сочетание бромпиримидинового промежуточного соединения **(6)** с подходящим количеством этинилтриметилсилана в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, в присутствии подходящего количества необязательного подходящего Cu(I) катализатора и подходящего количества подходящего Pd катализатора;

после обработки, раствора промежуточного соединения **(7)** в подходящем растворителе;

c) де-силилирование промежуточного соединения **(7)** с использованием подходящего количества подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением пиримидинового промежуточного соединения **(2)**;

d) амидирование карбоновой кислоты **(8')** путем ее взаимодействия с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента для амидного связывания в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего катализатора; затем с подходящим количеством N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли) в присутствии подходящего избыточного количества подходящего основания при подходящей температуре в подходящем растворителе с получением амида **(1')**;

i) сочетание используемого в подходящем количестве промежуточного амидного соединения **(1')** с промежуточным пиримидиновым соединением **(2)** в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания с получением, после гашения кислотой, раствора промежуточного соединения **(3')**;

ii) при pH > 5, необязательно после добавления подходящего количества N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), в подходящем растворителе при подходящей температуре смеси дают прореагировать с получением промежуточного соединения **(4')**;

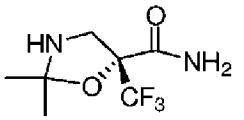
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с используемым в подходящем количестве гидразином в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы (**24'**);

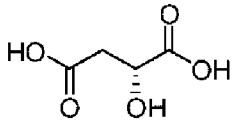
iiib) алкилирование соединения формулы (**24'**) с использованием подходящего количества алкилирующего агента формулы (**23A**), необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем протонном или апротонном растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы V;

iv) деметилирование соединения формулы V путем его взаимодействия с подходящим количеством деметилирующего реагента в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением спирта **(9')**;

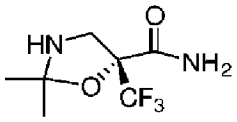
v) хлорирование спирта **(9')** с использованием подходящего количества фосфорилхлорида и, необязательно, подходящего количества подходящего основания при подходящей температуре, необязательно в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы VI; и

vi) взаимодействие подходящего количества соли (D)-яблочной кислоты **(14)** амина (**20**) с хлорпиримидином формулы VI, необязательно в присутствии подходящего количества подходящего основания, в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением соединения формулы ID





(14)



(20)

В некоторых вариантах осуществления описанных выше способов для получения соединения формулы ID соединение формулы ID может быть получено в виде конкретного полиморфа (Форма B). Получение полиморфной Формы B соединения формулы ID включает следующие дополнительные стадии:

A) растворение соединения формулы ID, полученного на стадии vi), в ацетонитриле и воде при подходящей температуре между 70°C и 75°C;

B”) фильтрование раствора со стадии A”) с получением фильтрованного раствора соединения;

C”) нагревание фильтрованного раствора при подходящей температуре между 65°C и 75°C и добавление воды с получением суспензиии;

D”) охлаждение суспензии со стадии C”) до температуры между 0°C и 5°C с получением кристаллической Формы B соединения формулы ID; и

E”) фильтрование, промывка смесью ацетонитрила и воды и сушка кристаллической Формы B соединения ID.

Для стадии i) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии i) в конкретных вариантах осуществления 1-38, описанных выше:

Подходящее количество промежуточного амидного соединения **(1’)** или промежуточного амидного соединения **(1)** составляет по меньшей мере один эквивалент амида **(1)** или амида **(1’)** на эквивалент промежуточного пиримидинового соединения **(2)**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 0,95 и 1,2 эквивалентами амида **(1)** или **(1’)** на 1 эквивалент пиримидина **(2)**. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,1 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,05 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления одно составляет один эквивалент. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 1,05 эквивалента.

Подходящий апротонный органический растворитель представляет собой безводный органический растворитель, например, THF или гексан или смесь THF и гексана. Другие подходящие апротонные органические растворители представляют собой , например, 2-метилтетрагидрофуран или толуол.

Подходящая температура находится ниже -40°C. В некоторых вариантах

осуществления подходящая температура находится между -90°C и -40°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура представляет собой температуру между -90°C и -45°C. В других вариантах осуществления подходящая температура представляет собой температуру между -90°C и -50°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между -90°C и -60°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между -80°C и -60°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между -78°C и -60°C. В других вариантах осуществления подходящая температура находится между -65°C и -55°C. В некоторых других вариантах осуществления подходящая температура находится между -70°C и -60°C. Еще в некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится ниже -55°C.

Подходящее основание представляют собой, например, н-бутиллитий. Другие подходящие основания представляют собой бис(триметилсилил)амид (HMDS), бис(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), бис(триметилсилил)амид калия (KHMDS), гидрид натрия (NaH), изопропилмагнийхлорид (iPrMgCl), метилмагнийхлорид (MeMgCl) и диизопропиламид лития (LDA). Каждое из этих оснований обычно добавляют к реакционной смеси в форме раствора в органическом апротонном растворителе. Например, н-бутиллитий можно добавить в виде раствора в гексане.

Подходящее количество подходящего основания находится между 0,90 и 1,2 эквивалентами на каждый эквивалент промежуточного соединения **(2)**. В некоторых вариантах осуществления оно находится между 0,9 и 1,5 эквивалентами. В некоторых вариантах осуществления оно находится между 0,9 и 1,3 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1,1 и 1,5 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 1,1 и 1,4 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно находится между 1,1 и 1,3 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 1 эквивалент.

В некоторых вариантах осуществления реакцию промежуточного амидного соединения **(1)** и пиримидина **(2)** гасят кислотой. В одном варианте осуществления кислота представляет собой водную кислоту, например хлористоводородную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой безводную кислоту, такую как ледяная уксусная кислота.

В некоторых вариантах осуществления реакционную смесь промежуточного амидного соединения **(1)** и пиримидина **(2),** включающую промежуточный продукт **(3),** используют непосредственно на стадии ii). В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт **(3)** выделяют до реакции стадии ii).

Для стадии ii) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии ii) в конкретных вариантах

осуществления 1-38, описанных выше:

В некоторых вариантах осуществления N, O-диметилгидроксиламин добавляют в виде HCl соли.

Подходящее количество *N, O*-диметилгидроксиламина гидрохлорида находится между 0 и 1,5 эквивалентами N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида на эквивалент промежуточного пиримидинового соединения **(2)**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 0 и 1,0 эквивалентом. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 0 и 1,4 эквивалентами. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 0 и 1,2 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 0,1 и 0,9. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 0,6 или 0,5 эквивалента. В других вариантах осуществления никакого дополнительного *N, O*-диметилгидроксиламина не добавляют на стадии ii).

Подходящий растворитель представляет собой протонный или непротонный растворитель. Примеры протонных растворителей включают, например, воду или водный раствор кислоты. Подходящим растворителем, который представляет собой водный раствор кислоты, является, например, раствор HCl, раствор AcOH или раствор H_2SO_4. В некоторых вариантах осуществления никакого добавления кислоты не требуется на этой стадии, и гашение происходит, когда по меньшей мере 1 эквивалент N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида используют отдельно, в отсутствие добавленной кислоты. В других вариантах осуществления кислотное гашение осуществляют с использованием одного из водных растворов кислоты, указанных выше, и в отсутствие добавления гидроксиламина гидрохлорида. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь водного раствора кислотного растворителя с апротонным растворителем. Например, растворитель может представлять собой смесь водного раствора HCl с этилацетатом. Другие альтернативные растворители включают, например 2-метилTHF, THF, MTBE или смеси всех перечисленных выше подходящих растворителей. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель или растворители, такие как этилацетат, 2-метилTHF, THF, MTBE или их смесь. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой кислотный безводный органический растворитель, такой как ледяную уксусную кислоту. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. включающий безводную кислоту, такую как ледяная уксусная кислота.

Подходящая температура находится между 0°C и 30°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между 0°C и 25°C. В других вариантах осуществления она находится между 0°C и 5°C. В других вариантах осуществления она находится между 5°C и 30°C. В других вариантах осуществления она находится между 5°C и 25°C. В других вариантах осуществления она находится между 10°C и 25°C. В других вариантах осуществления она находится между 15°C и 25°C.

Для достижения pH>5, pH реакционной смеси доводят после того, как раствор,

полученный на стадии i), содержащий промежуточное соединение **(3')**, добавляют к кислотной реакционной смеси, необязательно содержащей *N, O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид. Реакционная смесь может быть кислотной из-за присутствия N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида или присутствия добавленного водного раствора кислоты или обоих. Альтернативно, кислотная реакционная смесь содержит безводную кислоту в органическом растворителе и необязательно *N, O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид. В одном варианте осуществления раствор, полученный на стадии i), добавляют к кислотной реакционной смеси, содержащей ледяную уксусную кислоту и *N, O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид в этилацетате. В некоторых вариантах осуществления раствор, полученный на стадии i), содержащий промежуточное соединение **(3')**, добавляют к кислотной реакционной смеси и, необязательно, *N, O*-диметилгидроксиламин или его соль (например, HCl соль) добавляют после осуществления кислотного гашения. Подходящий pH > 5 можно получить путем добавления водного раствора основания, например насыщенного раствора бикарбоната натрия или насыщенного раствора бикарбоната калия или подобного основания. В некоторых вариантах осуществления необязательно добавляемый *N, O*-диметилгидроксиламин или его соль (например, HCl соль) можно добавить после основания, в других вариантах осуществления его можно добавить до основания. В некоторых вариантах осуществления подходящий достигаемый pH представляет собой любой pH выше 5 и ниже 9. В других вариантах осуществления подходящий pH находится на уровне выше 6 и ниже 9. В некоторых других вариантах осуществления подходящий pH находится на уровне выше 7 и ниже 9. В других вариантах осуществления подходящий pH находится между 6,5 и 9. В некоторых других вариантах осуществления pH смеси доводят до pH между 7 и 8. Еще в некоторых вариантах осуществления подходящий pH находится между 6,5 и 8,5. Еще в некоторых вариантах осуществления подходящий pH находится между 6,75 и 8,25. В некоторых других вариантах осуществления подходящий pH находится между 6,5 и 9.

Для стадии iii) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии iii) в конкретных вариантах осуществления 2, 4, 6, 8, 10,11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 37 и 38, описанных выше:

В некоторых вариантах осуществления гидразин используют в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой гидрохлоридную соль.

Подходящее количество гидразина формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его соли (например, HCl соли) составляет по меньшей мере один эквивалент гидразина на каждый эквивалент промежуточного соединения **(4)** или промежуточного соединения **(4')**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество гидразина находится между 1 эквивалентом и 2 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,5 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится

между 1 и 1,3 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 1,1 и 1,4 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно находится между 1,1 и 1,3 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 1,2 эквивалента.

Необязательное подходящее основание представляет собой, например, карбонат калия (K_2CO_3). Другие необязательные подходящие основания на этой стадии представляют собой, например, ацетат натрия (NaOAc), карбонат натрия (Na_2CO_3), гидрокарбонат натрия ($NaHCO_3$) и бикарбонат калия ($KHCO_3$).

Подходящее количество подходящего основания представляет собой количество, которое может частично или полностью нейтрализовать кислоту из гидразина гидрохлорида, когда используют гидрохлоридную форму гидразина. Например, 0,5-1,1 эквивалента основания на каждый эквивалент гидразина гидрохлорида. В других вариантах осуществления подходящее количество составляет 0,5-0,9 эквивалента. В некоторых других вариантах осуществления оно составляет 0,65 эквивалента. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 0,6 эквивалента. Еще в некоторых вариантах осуществления оно находится между 0,9 и 1,1 эквивалентами.

Подходящим растворителем является, например, метанол, этанол или изопропанол. Другие растворители, которые можно использовать на этой стадии, представляют собой, например, дихлорметан, THF, CH_3CN, DMSO, DMF, $CHCl_3$, диоксан и DMA. Когда используют необязательное подходящее основание, основание следует растворить или суспендировать в воде перед его смешиванием с гидразином гидрохлоридом, растворенном в подходящем протонном или апротонном растворителе. Смесь гидразина гидрохлорида и необязательного подходящего основания в протонном или апротонном растворителе и воде затем следует смешать с раствором промежуточного соединения **(4)** или **(4')** в подходящем протонном или апротонном растворителе. Поэтому реакцию в этом случае будут осуществлять в смеси протонного или апротонного растворителя и воды.

Подходящая температура находится между 10°C и 40°C. В других вариантах осуществления подходящая температура находится между 15°C и 30°C. В некоторых вариантах осуществления она находится между 10°C и 30°C. В других вариантах осуществления она находится между 15°C и 30°C. В других вариантах осуществления она находится между 15°C и 25°C. В некоторых других вариантах осуществления она находится между 20°C и 25°C.

Для стадии iiia) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии iiia) в конкретных вариантах осуществления 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 37 и 38, описанных выше:

Подходящее количество гидразина (например, гидразин гидрата) составляет по меньшей мере один эквивалент гидразина на каждый эквивалент промежуточного

соединения **(4)** или промежуточного соединения **(4')**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество гидразина находится между 1 эквивалентом и 5 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 эквивалентом и 2 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1,5 и 1,8 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 1,5 и 1,7 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 1,55 и 1,65 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 1,6 эквивалента.

В некоторых вариантах осуществления в реакции используют необязательное подходящее основание. Необязательное подходящее основание представляет собой, например, карбонат калия (K_2CO_3). Другие необязательные подходящие основания на этой стадии представляют собой, например, ацетат натрия (NaOAc), карбонат натрия (Na_2CO_3), гидрокарбонат натрия ($NaHCO_3$) и бикарбонат калия ($KHCO_3$).

Подходящим растворителем является, например, метанол, этанол или изопропанол. Другие протонные или апротонные растворители, которые можно использовать на этой стадии представляют собой, например, дихлорметан, THF, диоксан, CH_3CN, $CHCl_3$, DMSO, DMF и DMA. В некоторых вариантах осуществления реакцию будут осуществлять в смеси протонного или апротонного растворителя и воды.

Подходящая температура находится между 5°C и 100°C. В других вариантах осуществления подходящая температура находится между 10°C и 80°C. В некоторых вариантах осуществления она находится между 10°C и 50°C. В других вариантах осуществления она находится между 15°C и 30°C. В других вариантах осуществления она находится между 15°C и 35°C. В некоторых других вариантах осуществления она находится между 20°C и 30°C. Еще в некоторых вариантах осуществления она находится между 20°C и 25°C.

Для стадии iiib) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии iiib) в конкретных вариантах осуществления 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 37 и 38, описанных выше:

Подходящее количество алкилирующего агента формулы (**22**) или (**23A**) составляет по меньшей мере один эквивалент алкилирующего агента на каждый эквивалент промежуточного соединения **(24)** или промежуточного соединения **(24')**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество алкилирующего агента находится между 1 эквивалентом и 5 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 эквивалентом и 2 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,5 эквивалентами.

В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии подходящего количества подходящего основания. Подходящим основанием, например,

является алкоксид (*например,* трет-бутоксид лития (LTB), трет-бутоксид калия (KTB), трет-бутоксид натрия (STB)), бис(триметилсилилил)амин (HMDS), бис(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), бис(триметилсилил)амид калия (KHMDS), NaH или диизопропиламид лития (LDA). Подходящее количество основания находится, например, между 1 и 1,5 эквивалентами основания.

Подходящим растворителем является, например, простой эфир, диоксан или THF. В некоторых вариантах осуществления простой эфир представляет собой диметилэтиловый эфир (DME). Другие протонные или апротонные растворители, которые можно использовать на этой стадии, представляют собой, например, дихлорметан, CH_3CN, DMA, DMF, DMSO и $CHCl_3$. В некоторых вариантах осуществления подходящий растворитель выбран из эфирного растворителя, включающего алкиловый эфир, диоксан, THF или DME. В других вариантах осуществления он выбран из дихлорметана, CH_3CN, DMA, DMSO и $CHCl_3$.

Подходящая температура находится между -10°C и 50°C. В других вариантах осуществления подходящая температура находится между -10°C и 30°C. В некоторых вариантах осуществления она находится между 0°C и 30°C. В других вариантах осуществления она находится между 15°C и 30°C. В других вариантах осуществления она находится между 15°C и 25°C. В некоторых других вариантах осуществления она находится между 20°C и 25°C. Еще в некоторых вариантах осуществления она находится между -10°C и 0°C. Еще в некоторых вариантах осуществления она находится между -10°C и 5°C.

В некоторых вариантах осуществления для алкилирующего агента формулы (**22**) или (**23A**), X представляет собой -F, -Cl, -Br, -I, мезилат ($-OSO_2CH_3$), тозилат ($-OSO_2PhCH_3$) или трифлат ($-OSO_2CF_3$). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -Br.

Для стадии a) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии a) для получения соединения формулы **(6),** описанного в конкретных вариантах осуществления 10, 11, 12, 22, 23, 36, 37 и 38, описанных выше:

Подходящая метоксидная соль представляет собой, например, MeONa, MeOLi, MeOK, MeOCs или подобные метоксиды, и MeOH или подходящий апротонный растворитель используют в качестве растворителя. В других вариантах осуществления подходящее основание представляет собой, например, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, $KHCO_3$ или подобные основания и MeOH используют в качестве растворителя. В одном варианте осуществления дибромпиримидиновое соединение формулы (**5**) подвергают взаимодействию с метоксидной солью (например, MeONa) в метаноле.

Подходящее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент основания на каждый эквивалент дибромпиримидина **(5)**. В других вариантах осуществления оно находится между 0,9 и 1,2 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,1 эквивалента. В других вариантах

осуществления оно составляет 1,01 эквивалента основания на каждый эквивалент дибромпиримидина **(5)**. В других вариантах осуществления оно составляет 1,02 эквивалента основания на каждый эквивалент дибромпиримидина **(5)**.

Подходящий апротонный растворитель, когда MeOH не является растворителем, представляет собой, например, THF или подобный растворитель.

Подходящая температура находится между -25°C и 15°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между -20°C и 10°C. В других вариантах осуществления она находится между -15°C и 5°C. В некоторых других вариантах осуществления она находится между -15°C и 0°C. В некоторых других вариантах осуществления она находится между -20°C и 5°C. В некоторых других вариантах осуществления она находится между -15°C и 5°C. Еще в некоторых вариантах осуществления она находится между -15°C и -5°C.

Подходящий апротонный растворитель, в котором промежуточное пиримидиновое соединение **(6)** переносят на следующую стадию, представляет собой, например, простой эфир. В одном варианте осуществления простой эфир представляет собой метил-*трет*-бутиловый эфир. В других вариантах осуществления подходящий апротонный растворитель представляет собой, например, CH_2Cl_2, EtOAc, THF, толуол или подобный растворитель.

Для стадии b) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии b) для получения соединения формулы **(7),** описанного в конкретных вариантах осуществления 10, 11, 12, 22, 23, 36, 37 и 38, описанных выше:

Подходящее количество этинилтриметилсилана составляет по меньшей мере один эквивалент этинилтриметилсилана на эквивалент промежуточного соединения **(6),** образованного на предыдущей стадии. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество этинилтриметилсилана находится между 1,0 и 2,0. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,8 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,6 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,5 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,3 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1,0 и 1,2 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 1,2 эквивалента.

Подходящий апротонный органический растворитель представляет собой, например, простой эфир. В одном варианте осуществления простой эфир представляет собой метил-трет-бутиловый эфир. В других вариантах осуществления подходящий апротонный растворител представляет собой, например, EtOAc, THF, толуол, CH_2Cl_2 или подобный растворитель.

Подходящая температура находится между 15°C и 40°C. В одном варианте

осуществления подходящая температура находится между 15°C и 35°C. В других вариантах осуществления она находится между 15°C и 30°C. В других вариантах осуществления она находится между 18°C и 30°C. В некоторых других вариантах осуществления она находится между 20°C и 30°C. Еще в некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет 25°C.

Подходящее основание представляет собой, например, триэтиламин, основание Хунига, Et_2NH, iPr_2NH, пиперидин, пирролидин, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4 или т.п.

Подходящее количество подходящего основания составляет по меньшей мере 1 эквивалент подходящего основания на каждый эквивалент промежуточного пиримидинового соединения **(6)**. В некоторых вариантах осуществления оно находится между 1 и 10 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 5 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 3 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно находится между 1,5 и 2,5 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно составляет 2 эквивалента. Еще в некоторых вариантах осуществления подходящее количество подходящего основания может быть в большом избытке, например, основание можно использовать в качестве растворителя в реакции.

Подходящая необязательная Cu(I) соль представляет собой, например, CuCl, CuBr, CuI или CuOTf. В некоторых вариантах осуществления реакцию можно осуществить без медного катализатора (условия без меди).

Подходящее количество Cu(I) соли представляет собой каталитическое количество. Каталитическое количество может представлять собой любое количество ниже 1 эквивалента Cu(I) соли на каждый эквивалент промежуточного пиримидинового соединения **(6)**. В некоторых вариантах осуществления каталитическое количество представляет собой количество выше 0 и ниже 1 эквивалента. В других вариантах осуществления каталитическое количество представляет собой количество выше 0 и ниже 0,75 эквивалента. В других вариантах осуществления оно находится между 0 и 0,5 эквивалентами или между 0 и 0,25 эквивалентами или между 0 и 0,1 эквивалентами или между 0 и 0,01 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления каталитическое количество Cu(I) соли представляет собой количество, например, между 0,0025 и 0,006 эквивалентами Cu (I) соли на каждый эквивалент промежуточного пиримидинового соединения **(6)**. В некоторых вариантах осуществления каталитическое количество Cu (I) соли находится между 0,003 и 0,006 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 0,004 и 0,006 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно составляет 0,005 эквивалента.

Подходящий Pd катализатор представляет собой, например, $PdCl_2(PPh_3)_2$. Другие подходящие Pd катализаторы включают $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, Pd(dppe)Cl и $Pd(dppp)Cl_2$.

Подходящее количество подходящего Pd катализатора представляет собой каталитическое количество. Каталитическое количество Pd катализатора представляет

собой количество, например, между 0 и 0,2 эквивалентами Pd на каждый эквивалент промежуточного соединения **(6)**. В некоторых вариантах осуществления каталитическое количество находится между 0 и 0,1 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 0 и 0,01 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 0,0010 и 0,0040 эквивалентами Pd на каждый эквивалент промежуточного пиримидинового соединения **(6)**. В другом варианте осуществления каталитическое количество находится между 0,0015 и 0,0030 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 0,0020 и 0,0030 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно составляет 0,0025 эквивалента.

Подходящий растворитель, в котором промежуточное пиримидиновое соединение **(7)** переносят на следующую стадию, представляет собой, например, простой эфир. В одном варианте осуществления простой эфир представляет собой метил-трет-бутиловый эфир. В других вариантах осуществления подходящий растворитель представляет собой, например, основание Хунига, Et_2NH, iPr_2NH, пиперидин, пирролидин, THF, толуол, CH_2Cl_2, CH_3CN, DMF, DMSO или подобные растворители.

В одном варианте осуществления промежуточное пиримидиновое соединение **(6)** подвергают взаимодействию с этинилтриметилсиланом в метил-*трет*-бутиловом эфире в присутствии триметиламина, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ катализатора и CuI.

Для стадии c) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии c) для получения соединения формулы **(2),** описанной в конкретных вариантах осуществления 10, 11, 12, 22, 23, 36, 37 и 38, описанных выше:

Десилилирование можно осуществить с использованием подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания.

Подходящий фторидный реагент представляет собой, например, KF, TBAF, CsF или NaF, среди прочих. В некоторых вариантах осуществления подходящий фторидный реагент представляет собой KF.

Подходящая кислота представляет собой, например, HCl, HBr, $MeSO_3H$, HF или водные растворы подобных кислот.

Подходящее основание представляет собой, например, MeONa, MeOK, MeOCs, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 или подобные основания.

Реакции десилилирования широко известны и многие условия можно найти в литературе для осуществления реакции. Поэтому можно использовать многие другие фторидные реагенты, кислоты и основания.

Подходящее количество подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания представляет собой каталитическое количество. Каталитическое количество подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или

подходящего основания составляет, например, меньше чем один эквивалент подходящего фторидного реагента, подходящей кислоты или подходящего основания на каждый эквивалент промежуточного соединения **(7)**. В одном варианте осуществления каталитическое количество находится между 0,01 и 1 эквивалентом. В других вариантах осуществления оно находится между 0,01 и 0,75. В других вариантах осуществления оно находится между 0,01 и 0,5. В других вариантах осуществления оно находится между 0,01 и 0,25. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 0,01 и 0,1. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 0,01 и 0,05. В другом варианте осуществления оно находится между 0,015 и 0,03. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 0,015 и 0,025. В других вариантах осуществления оно составляет 0,02 эквивалента.

Подходящим растворителем является, например MeOH, THF, CH_3CN, EtOAc, CH_2Cl_2, $CHCl_3$ или многие другие, в зависимости от используемого фторидного реагента, кислоты или основания. В одном варианте осуществления подходящим растворителем является MeOH.

Подходящая температура находится между 15°C и 35°C. В одном варианте осуществления подходящая температура находится между 15°C и 30°C. В других вариантах осуществления она находится между 18°C и 30°C.

Для стадии d) любого из описанных выше способов синтеза соединения формулы II, соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и реакционной стадии для получения соединения формулы **(1),** описанной в конкретных вариантах осуществления 11, 12, 23, 37 и 38:

Подходящий эквивалентный оксалилхлориду реагент представляет собой, например, тионилхлорид или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDAC).

Подходящее количество оксалилхлорида или эквивалентного реагента составляет по меньшей мере один эквивалент оксалилхлорида на эквивалент карбоновой кислоты **(8)** или **(8')**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 1 и 3 эквивалентами. В других вариантах осуществления подходящее количество находится между 1 и 2 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления подходящее количество находится между 1 и 1,5 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 1,1 и 1,3 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления подходящее количество составляет 1,1 эквивалента или 1,2 эквивалента.

Подходящий апротонный органический растворитель представляет собой, например, толуол. Другие подходящие растворители представляют собой, например, метиленхлорид или тетрагидрофуран.

Подходящим катализатором является DMF.

Подходящее количество подходящего катализатора представляет собой

каталитическое количество, т.е. меньше чем один эквивалент катализатора на каждый эквивалент исходного вещества **(8)** или исходного вещества **(8')**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 0,01 и 0,09 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 0,01 и 0,07 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 0,02 и 0,07 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно находится между 0,04 и 0,06 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 0,05 эквивалента.

Подходящая температура для реакции исходного вещества **(8)** или исходного вещества **(8')** с оксалилхлоридом или тионилхлоридом представляет собой температуру между 40°C и 95°C. В некоторых вариантах осуществления она находится между 40°C и 80°C. В других вариантах осуществления она находится между 40°C и 55°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между 45°C и 55°C.

В других вариантах осуществления температура находится между 45°C и 50°C. В других вариантах осуществления температура находится между 50°C и 60°C.

Подходящая температура для реакции исходного вещества **(8)** или исходного вещества **(8')** с EDAC представляет собой температуру между -10°C и 25°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между -10°C и 20°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между -10°C и 0°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между -10°C и -5°C.

В некоторых вариантах осуществления N, O-диметилгидроксиламин используют в виде HCl или гидрохлоридной соли.

Подходящее количество N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида составляет по меньшей мере один эквивалент N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида на каждый эквивалент исходного вещества **(8)** или исходного вещества **(8')**. В других вариантах осуществления подходящее количество N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида находится между 1 эквивалентом и 2 эквивалентами на каждый эквивалент исходного вещества **(8)** или исходного вещества **(8')**. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,5 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 1,2 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1,1 и 1,2 эквивалентами.

Подходящее основание представляет собой, например, K_2CO_3 или NaOH. Другие подходящие основания представляют собой, например, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Et_3N или основание Хунига.

Подходящий избыток указанного подходящего основания составляет по меньшей мере 2 эквивалента основания на эквивалент используемого N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 2 и 5 эквивалентами основания на эквивалент N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида. В других вариантах осуществления оно составляет 2-3 эквивалента. В

некоторых других вариантах осуществления оно находится между 2 и 4 эквивалентами.

Подходящий растворитель для смеси вода/апротонный растворитель представляет собой, например, дихлорметан (DCM). Другие подходящие растворители представляют собой, например, этилацетат, тетрагидрофуран и 2-метилтетрагидрофуран.

Для стадии iv) синтеза соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии iv) в конкретных вариантах осуществления 4-12 и 16-38, описанных выше:

Реакцию можно осуществить в подходящих кислотных, щелочных или нейтральных условиях.

Подходящий водный раствор кислоты представляет собой, например, раствор HCl. Другие кислоты, которые можно использовать, включают, например, метилсульфоновую кислоту ($MeSO_3H$) или HBr.

Подходящий реагент, который можно использовать в щелочных условиях, представляет собой, например, MeSNa.

Подходящий реагент, который можно использовать в нейтральных и безводных условиях, представляет собой, например, BBr_3.

Реакции деметилирования, такие как стадия iv), являются типичными реакциями, и многие резличные условия можно найти в литературе.

Подходящее количество кислоты находится между 3 и 6 эквивалентами кислоты на эквивалент соединения формулы II или соединения формулы V. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество находится между 4 и 6 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 4,5 и 6 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно составляет от 4,90 до 5 эквивалентов. HCl можно обеспечить, например, в форме концентрированной HCl (например, 37% масс. HCl).

Подходящий протонный растворитель представляет собой, например, MeOH. Другие подходящие протонные растворители представляют собой EtOH и iPrOH.

Подходящий апротонный растворитель представляет собой, например, простой эфир или THF.

Подходящая температура находится между 50°C и 70°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между 55°C и 65°C. В некоторых других вариантах осуществления подходящая температура находится между 60°C и 65°C. В некоторых других вариантах осуществления подходящая температура находится между 62°C и 65°C.

Для стадии v) синтеза соединения формулы III, соединения формулы IV, соединения формулы VI, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии v) в конкретных вариантах осуществления 6-12 и 18-38, описанных выше:

Подходящее количество $POCl_3$ составляет по меньшей мере два эквивалента $POCl_3$ на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения **(9)** или промежуточного

соединения **(9')**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество $POCl_3$ составляет по меньшей мере 4 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество составляет по меньшей мере 3 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество составляет по меньшей мере 2 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество составляет по меньшей мере 1 эквивалент. В некоторых других вариантах осуществления подходящее количество находится между 1 и 4 эквивалентами $POCl_3$ на каждый эквивалент промежуточного соединения **(9)** или промежуточного соединения **(9')**.

Подходящая температура находится между 50°C и 90°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между 60°C и 90°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между 65°C и 90°C. В других вариантах осуществления подходящая температура находится между 70°C и 90°C. В некоторых других вариантах осуществления подходящая температура находится между 75°C и 90°C. Еще в некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между 75°C и 85°C. В других вариантах осуществления подходящая температура находится между 75°C и 80°C.

Подходящий апротонный органический растворитель представляет собой, например, ацетонитрил (CNMe). Реакцию также можно осуществить в чистом $POCl_3$, в отсутствие каких-либо растворителей.

Подходящее необязательное основание представляет собой, например, *N, N*-диметиланилин. Реакцию также можно осуществить в отсутствие основания.

Подходящее количество подходящего основания, когда его используют, находится между 0,2 и 2 эквивалентами основания на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения **(9)** или промежуточного соединения **(9')**. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания находится между 1,3 и 1,6 эквивалентами. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания находится между 1,2 и 1,8 эквивалентами. В других вариантах осуществления оно составляет 1 эквивалент.

Для стадии vi) синтеза соединения формулы IV, соединения формулы VII, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы IC или соединения формулы ID и стадии vi) в конкретных вариантах осуществления 8-12 и 20-38, описанных выше:

Подходящее количество амина **(10)** или амина **(13),** или соли амина с яблочной кислотой **(14),** или соли амина с яблочной кислотой **(18),** или амина **(15A)** или его соответствующей HCl соли **(15),** или амина **(19A)** или его соответствующей HCl соли **(19)** составляет по меньшей мере один эквивалент амина или соли HCl или яблочной кислоты на каждый эквивалент соединения формулы VI или соединения формулы III. В некоторых вариантах осуществления можно использовать избыточное количество амина. В некоторых вариантах осуществления можно использовать количество между 1 и 5 эквивалентами амина. В других вариантах осуществления подходящее количество находится между 1 и 4

эквивалентами. В других вариантах осуществления оно находится между 1 и 3 эквивалентами. В некоторых других вариантах осуществления оно находится между 1 и 2 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно находится между 1,1 и 1,5 эквивалентами. Еще в некоторых вариантах осуществления оно составляет 1,1-1,3 эквивалентов.

Подходящее необязательное основание представляет собой, например, основание Хунига. Другие подходящие необязательные основания представляют собой, например, Et_3N, $NaHCO_3$ и $KHCO_3$. Подходящее количество амина **(10)** или амина **(13),** или амина **(15A),** или амина **(19A)** как такового также можно использовать в качестве основания, когда амин используется в избыточном количестве.

Подходящее количество подходящего необязательного основания составляет по меньшей мере один эквивалент необязательного основания на каждый эквивалент промежуточного соединения формулы VI или промежуточного соединения формулы III. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество составляет 2 эквивалента.

Подходящим растворителем является диметилсульфоксид (DMSO). Другие подходящие растворители представляют собой, например, *N, N*-диметилформамид (DMF), *N, N*-диметилацетамид (DMA) и *трет*-бутанол (t-BuOH).

Подходящая температура находится между 90°C и 135°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура находится между 120°C и 130°C. В других вариантах осуществления подходящая температура находится между 125°C и 130°C. В других вариантах осуществления подходящая температура находится между 90°C и 105°C. В некоторых других вариантах осуществления она находится между 95°C и 104°C

Также раскрыты новые промежуточные соединения, которые полезны в способах, описанных в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединение формулы **(3)** или **(4)**. В одном варианте осуществления, для соединения формулы **(3)** или **(4)** R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо. В другом варианте осуществления для соединения формулы **(3)** или **(4)** R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O.

Еще в одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединение формулы **(3')** или **(4')**.

Еще в одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединение формулы **(14), (18), (15), (19), (20)** или **(21).**

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую Форму A соединения формулы IA. Форму A можно получить в соответствии со способом, описанным в настоящей заявке, например, способом конкретного варианта осуществления 13, первым, вторым, третьим, четвертым, пятым или шестым способом для получения соединения формулы IA, описанным выше.

Форма A характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD). В

одном варианте осуществления Форма А соединения формулы IA имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу подобную той, которая показана на Фиг. 1. В одном варианте осуществления Форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, показанную на Фиг. 1. В другом варианте осуществления Форма А имеет XRPD пики, показанные в таблице ниже:

Угол	d-значение	интенсивность	относительная интенсивность
4.218 °	20.92949 Å	1531	34.8 %
9.082 °	9.72888 Å	2846	64.7 %
9.787 °	9.02964 Å	3669	83.4 %
10.885 °	8.12181 Å	14.8	0.3 %
12.198 °	7.24980 Å	65.7	1.5 %
13.758 °	6.43115 Å	288	6.5 %
15.443 °	5.73323 Å	379	8.6 %
16.880 °	5.24808 Å	568	12.9 %
17.222 °	5.14486 Å	750	17.0 %
17.743 °	4.99495 Å	4401	100.0 %
18.213 °	4.86700 Å	1862	42.3 %
18.923 °	4.68599 Å	277	6.3 %
19.646 °	4.51517 Å	282	6.4 %
20.726 °	4.28219 Å	34.1	0.8 %
20.969 °	4.23314 Å	16.4	0.4 %
21.816 °	4.07062 Å	54.8	1.2 %
23.126 °	3.84299 Å	106	2.4 %
24.585 °	3.61801 Å	185	4.2 %
25.495 °	3.49102 Å	114	2.6 %
26.106 °	3.41067 Å	99.3	2.3 %
27.050 °	3.29372 Å	112	2.5 %
27.499 °	3.24097 Å	734	16.7 %
28.082 °	3.17498 Å	233	5.3 %
28.827 °	3.09457 Å	85.8	2.0 %
29.767 °	2.99895 Å	243	5.5 %
30.683 °	2.91146 Å	55.1	1.3 %
31.156 °	2.86841 Å	113	2.6 %
31.871 °	2.80565 Å	60.0	1.4 %
32.981 °	2.71369 Å	138	3.1 %
35.312 °	2.53969 Å	44.2	1.0 %
36.605 °	2.49240 Å	1225	27.8 %
39.044 °	2.30515 Å	270	6.1 %

Еще в одном варианте осуществления Форма А характеризуется тем, что имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь основных пиков в рентгеновской

порошковой дифрактограмме, выбранных из 4,2, 9,1, 9,8, 17,2, 17,7, 18,2, 27,5 и 36,0 градусов угла 2Θ. В одном варианте осуществления Форма А характеризуется тем, что имеет один, два, три, четыре или пять основных XRPD пиков, выбранных из 4,2, 9,1, 9,8, 17,7, 18,2 и 36,0 градусов угла 2Θ. В другом варианте осуществления Форма А имеет основные XRPD пики при 9,1, 9,8, 17,7 и 18,2 градусах угла 2Θ. Еще в одном варианте осуществления Форма А имеет основные XRPD пики при 4,2, 9,1, 9,8, 17,7, 18,2 и 36,0 градусах угла 2Θ. В другом варианте осуществления Форма А имеет основные XRPD пики при 4,2, 9,1, 9,8, 17,2, 17,7, 18,2, 27,5 и 36,0 градусах угла 2Θ. Должно быть понятно, что указанный угол 2Θ означает указанное значение ±0,1°.

В контексте настоящей заявки, термин “основные пики” относится к XRPD пику с относительной интенсивностью больше чем 10%. Относительная интенсивность рассчитывается как отношение интенсивности пика, представляющего интерес, к интенсивности самого большого пика.

Форма А также может быть охарактеризована методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В одном варианте осуществления Форма А имеет начало эндотермического перехода (*т.е.* температуру плавления) при температуре между 140°C и 180°C, между 155°C и 170°C, между 160°C и 170°C, между 160°C и 165°C, между 162°C и 164°C или между 162,5°C и 163,5°C. В одном варианте осуществления начало эндотермического перехода происходит при 163,1°C. Должно быть понятно, что указанная температура означает указанное значение ue ± 0,5°C.

В некоторых вариантах осуществления Форма А имеет чистоту по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%. Чистоту Формы А определяют путем деления массы Формы А соединения формулы IA в композиции, включающей соединение формулы IA, на общую массу соединения формулы IA в композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция соединения формулы IA содержит по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% по массе соединения, представляющего собой кристаллическую Форму А соединения.

Терминология, используемая в настоящей заявке, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения изобретения. Используемые в настоящей заявке формы единственного числа, определяемые артиклями “a”, “an” и “the”, предназначены также для включения форм множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Также должно быть понятно, что термины “включать” (и любая форма “включать”, такая как “включает” и “включающий”), “иметь” (и любая форма “иметь”, такая как “имеет” и “имеющий”), “включать в себя” (и любая форма “включать в себя”, такая как “включает в себя” и “включающий в себя”), “содержать” (и любая форма “содержать”, например “содержит” и “содержащий”) и любые другие грамматические варианты, являются не ограничивающими глаголами. Как результат, способ, который “включает”, “имеет” “включает в себя” или “содержит” одну или несколько стадий, имеет такие одну или несколькими стадий, но не ограничивается наличием только этих одной или нескольких стадий. Аналогичным

образом, стадия способа, которая “включает”, “имеет” “включает в себя” или “содержит” один или несколько признаков, обладает этими одним или несколькими такими признаками, но не ограничивается наличием только этих одного или нескольких признаков.

Все публикации, процитированные в настоящем описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была специально и индивидуально указана для включения в настоящую заявку посредством ссылки, как если бы она была полностью изложена.

Когда в настоящем описании указан один или несколько диапазонов, предполагается, что каждый диапазон является сокращенным форматом для представления информации, где под диапазоном понимается, что он охватывает каждую дискретную точку в пределах диапазона, как если бы эти точки были полностью описаны в настоящей заявке.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры получения представлены для того, чтобы лучше понять настоящее изобретение. Эти примеры представлены только в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем изобретения.

МЕДОДЫ КОНТРОЛЯ В ХОДЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Анализ ВЭЖХ Метод А (TFA-модифицированная подвижная фаза)

Оборудование:

A. ВЭЖХ анализы осуществляли с использованием системы ВЭЖХ Agilent серии 1100/1200, состоящей из насоса, ChemStation UV VWD или DAD детектора, автодозатора и нагревателя колонки или эквивалента. Программа ChemStation, установленная на GX270 или эквиваленте. Колонка представляла собой HALO C18 150 × 4,6 мм.

B. Колонка: HALO C18 150 × 4,6 мм 2,7 микрон или эквивалент

C. Флаконы автодозатора, силиконовые/тефлоновые прокладки, 12 × 32мм

D. 100-мл волюметрические колбы класса А

E. Мерные воронки

F. Шпатели

G. Одноразовые стеклянные пипетки Пастера

H. Весы, способные точно отвесить 0,01 мг

I. 2 × 2-л резервуар для растворителя

Реагенты:

A. Вода степени чистоты для ВЭЖХ или эквивалент

B. Ацетонитрил (ACN) степени чистоты для ВЭЖХ или эквивалент

C. Трифторуксусная кислота (TFA) степени чистоты для ВЭЖХ или эквивалент

D. Испытываемый образец промежуточного соединения.

E. Промежуточные аутентичные вещества или эталонный стандарт, если имеется.

Растворитель и разбавитель:

A. Растворитель A: 0,1% TFA в воде *(т.е.* 1 мл в 1 л воды)

B. Растворитель B: 0,1% TFA в ацетонитриле *(т.е.* 1 мл в 1 л ACN)

C. Разбавитель: ацетонитрил/вода

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Температура колонки: 40°C

Таблица времени:

Время (минуты)	% Растворителя A	% Растворителя B
0	85	15
10	5	95
15	5	95

Время удерживания избранных соединений:

Соединение	**Приблизительное время удерживания (мин)**
(8')	1,8
Пиперидинамид	4,9
(1')	3,0
(5)	7,0
(6)	6,5
(7)	9,5
(2)	5,4
Формула V	8,7
(9')	6,9
Формула VI	9,3
Формула IA	8,8
Формула ID	6,9

Анализ ВЭЖХ, Метод B (нейтральная подвижная фаза)

Оборудование:

A. ВЭЖХ анализы осуществляли с использованием системы ВЭЖХ Agilent серии 1100/1200, состоящей из насоса, ChemStation UV VWD или DAD детектора, автодозатора и нагревателя колонки или эквивалента. Программа ChemStation, установленная на GX270 или эквиваленте. Колонка представляла собой HALO C18 150 × 4,6 мм.

B. Колонка: HALO C18 150 × 4,6 мм 2,7 микрон или эквивалент

C. Флаконы автодозатора, силиконовые/тефлоновые прокладки, 12 × 32мм

D. 100-мл волюметрические колбы класса A

E. Мерные воронки

F. Шпатели

G. Одноразовые стеклянные пипетки Пастера

H. Весы, способные точно отвесить 0,01 мг

I. 2 × 2-л резервуар для растворителя

Реагенты:

A. Вода степени чистоты для ВЭЖХ или эквивалент

B. Ацетонитрил (ACN) степени чистоты для ВЭЖХ или эквивалент

C. Испытываемый образец промежуточного соединения.

D. Промежуточные аутентичные вещества или эталонный стандарт, если имеется.

Растворитель и разбавитель:

A. Растворитель A: Вода

B. Растворитель B: Ацетонитрил

C. Разбавитель: ацетонитрил/вода

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Температура колонки: 40°C

Таблица времени:

Время (минуты)	% Растворителя A	% Растворителя B
0	85	15
10	5	95
15	5	95

Время удерживания избранных соединений:

Соединение	**Приблизительное время удерживания (мин)**
(2)	5,4
(3')	7,4
(4')	5,9
(9')	8,7

СПЕКТРОСКОПИЯ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Спектры ^{1}H ЯМР всех соединений регистрировали на ЯМР спектрометре BRUKER, работающем при 500 МГц, при комнатной температуре. Образцы, растворенные в $CDCl_3$, соотносили с пиком остаточного растворителя при 7,27 м.д. Образцы, растворенные в DMSO-d_6, соотносили с пиком остаточного растворителя при 2,50 м.д. Полученные FID передавали в PC и обрабатывали с использованием программы для обработки ЯМР-данных ACD/Labs.

РЕНТГЕНО-СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ (XRPD):

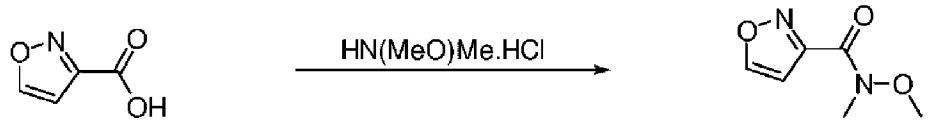
Рентгеновские порошковые дифрактограммы получали с использованием устройства D8 Advance, Bruker; с использованием одного из двух методов:

Сканирование 5-45° 2-тета, размер шага 0,02°, 1 сек на шаг; или

Сканирование 3-40° 2-тета, размер шага 0,037°, 1,5 сек на шаг

Пример 1: Получение соединений формулы VI

Стадия d): Сочетание соединения (8') и *N, O*-диметилгидроксиламина с получением N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамида (1').



$C_4H_3NO_3$
мол.масса : 113,07
(8')

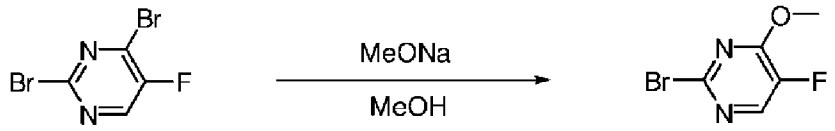
$C_6H_8N_2O_3$
мол.масса : 156,14
(1')

Изооксазол-3-карбоновую кислоту (**(8')**, 92% масс. по данным ^{1}H-ЯМР, 3,86 кг, 34,1 моль, 1,0 экв.), толуол (19,3 л) и DMF (0,131 л, 1,69 моль, 0,05 экв.) смешивали в 30-л снабженном рубашкой реакционном сосуде, снабженном отверстием для ввода/выхода азота, мешалкой с верхним приводом, термопарой и капельной воронкой. Полученную суспензию нагревали до 45-55°C. Оксалилхлорид (4,80 кг, 37,8 моль, 1,11 экв.) загружали через капельную воронку в течение 4 часов 30 минут, поддерживая при этом температуру реакции между 45-55°C. Наблюдали сильное выделение газа. После добавления получали коричневую смесь. Коричневую смесь выдерживали при 45-55°C в течение 30 минут, затем нагревали до 85-95°C и перемешивали при 85-95°C в течение 1 часа. В процессе нагревания коричневая смесь превращалась в черную смесь. Черную смесь охлаждали до 20-25°C в течение 4 часов и выдерживали при 20-25°C минимум в течение 16 часов. Реакцию контролировали путем гашения части реакционной смеси в пиперидине и отслеживания образования пиперидинамида при помощи ВЭЖХ (**(8')**:пиперидинамид площадь:площадь % < 1,9). После завершения реакции по данным ВЭЖХ темную смесь фильтровали через встроенную в линию газовую дисперсионную трубку (крупная фритта) в 20-л колбу роторного испарителя. Толуол (3,9 л) использовали для промывки реактора и промывочный раствор фильтровали через встроенный фильтр в 20-л колбу роторного испарителя. Отфильтрованную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока отделения дистиллята больше не наблюдалось.

Отдельно, карбонат калия (7,06 кг, 51,1 моль, 1,5 экв.) и воду (31 л) перемешивали в 100-л снабженном рубашкой реакторе. Реакционный раствор охлаждали до -10-10°C. В реактор загружали *N, O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид (3,93 кг, 40,3 моль, 1,18 экв.), затем дихлорметан (39 л). Реакционную смесь охлаждали до -10-0°C. Ацилхлоридное промежуточное соединение, образованное, как описано выше (4,4 кг), загружали в 100-л снабженный рубашкой реактор, содержащий *N, O*-диметилгидроксиламин в дихлорметане, при скорости перемешивания, установленной при 210 об/мин, поддерживая при этом температуру реакции между -10-0°C, в течение 30 минут. Добавление было слегка экзотермическим, и после добавления получали коричневую смесь. Реакционную смесь перемешивали при -10-0°C в течение 20 минут, затем нагревали до 15-25°C и перемешивали в течение 10 минут при этой температуре. Слои разделяли. Нижний органический слой собирали, а верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (7,7 л). Объединенные органические слои переносили в 100-л снабженный рубашкой реактор и промывали 15% масс. водным раствором хлорида натрия (11,6 л). Слои разделяли. Нижний органический

слой собирали, а верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (3,9 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока отделения дистиллята больше не наблюдалось. К этому темному маслу добавляли тетрагидрофуран (7,7 л) и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **(1')** в виде темного масла (4,6 кг, выход 83% с поправкой на THF, содержание THF 4% масс. по данным ^{1}H-ЯМР, содержание воды 0,01% масс., определенное по методу Карла Фишера (KF), чистота по данным ВЭЖХ 98,9%). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,48 (с, 1 H); 6,71(с, 1 H); 3,78 (с, 3 H); 3,38 (с, 3 H).

Стадия а): замещение соединения (5) метоксидом с получением 2-бром-5-фтор-4-метоксипиримидина (6).



$C_4HBr_2FN_2$
мол.масса : 255,87

(5)

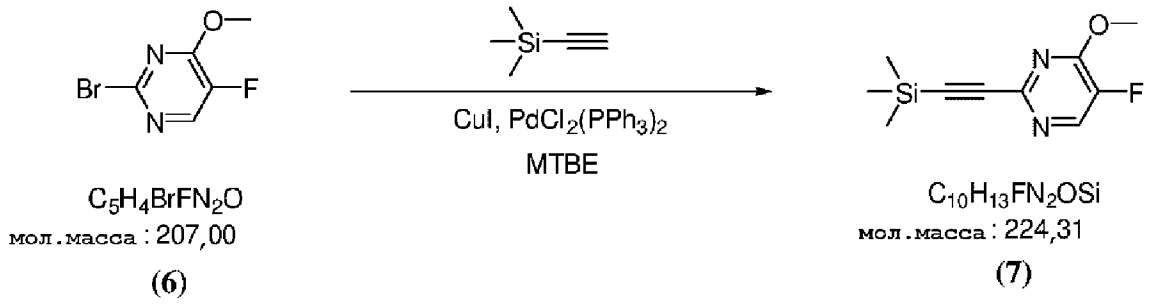
$C_5H_4BrFN_2O$
мол.масса : 207,00

(6)

2,4-Дибром-5-фторпиримидин (**(5)**, 6,42 кг, 25,1 моль, 1,0 экв.) и метанол (35,3 л) смешивали в 30-л снабженном рубашкой реакционном сосуде, снабженном отверстием для ввода/выхода азота, мешалкой с верхним приводом, термопарой и капельной воронкой. Реакционный раствор охлаждали до -15 - -5°C и получали суспензию. Метоксид натрия, 5,4 М раствор в метаноле (4,75 л, 25,7 моль, 1,02 экв.), загружали в течение 3 часов через капельную воронку, поддерживая при этом температуру реакции при -15 - -5°C. После добавления смесь перемешивали при -15 - -5°C в течение 30 минут. По данным ВЭЖХ, метод А, реакция завершилась (**(5)**:**(6)** площадь:площадь % = не определяли). 2 N HCl (0,26 л, 0,52 моль, 0,02 экв.) загружали в течение 2 мин, поддерживая при этом температуру при -15 - -5°C. Затем загружали воду (12,8 л) в течение 2 минут, поддерживая при этом температуру при -15-25°C. pH реакционной смеси был □3-4 , определенный при помощи индикаторной бумаги. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до отгонки большей части метанола.

Метил трет-бутиловый эфир (51,4 л) добавляли к концентрированной реакционной смеси и давали слоям разделиться в течение 1 часа. Органический слой фильтровали через газовую дисперсионную трубку (крупная фритта) и концентрировали при пониженном давлении до объема 19,3 л. Воду удаляли азеотропной перегонкой при пониженном давлении путем постоянной подачи метил трет-бутилового эфира (24,0 л). Конечный объем составил 18,0 л, и азеотропное удаление воды было завершено по данным анализа по методу Карла Фишера (содержание воды 0,24% масс., критерии приемлемости: содержание воды < 0,4% масс.). Промежуточное соединение **(6)** в метил трет-бутиловом эфире получали в виде светло-коричневого раствора и использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,08 (с, 1 H); 4,04 (с, 3 H).

Стадия b): сочетание соединения (6) и этинилтриметилсилана с получением 5-фтор-4-метокси-2-((триметилсилил)этинил)пиримидина (7).

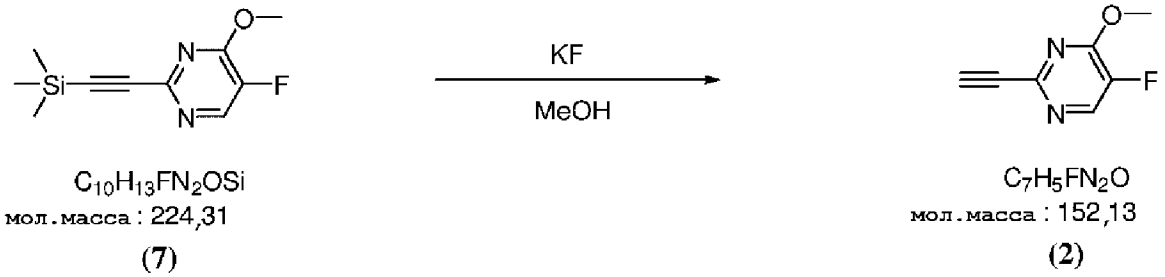


Полученный раствор промежуточного соединения **(6)** в метил трет-бутиловом эфире (18,0 л, 25,1 моль, 1,0 экв.) загружали в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд и добавляли метил трет-бутиловый эфир (16,0 л) для доведения объема до 34,0 л. Затем в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд загружали триэтиламин (5,1 кг, 50,4 моль, 2,0 экв.). Реакционную смесь дезоксигенировали посредством 4-5 циклов вакуум/азот при 15-30°C (400 мбар в течение 5 минут с последующим заполнением азотом). В реакционную смесь загружали иодид меди (24,0 г, 0,126 моль, 0,005 экв.) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (44,2 г, 0,063 моль, 0,0025 экв.). Реакционную смесь дезоксигенировали посредством 2-3 циклов вакуум/азот при 15-30°C (400 мбар в течение 5 минут с последующим заполнением азотом). Этинилтриметилсилан (3,0 кг, 30,5 моль, 1,2 экв.) загружали через капельную воронку в течение 2,5 часов, поддерживая при этом температуру реакции между 18-30°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 16 часов и получали суспензию. По данным ВЭЖХ, метод А, реакция завершилась (**(6)**: **(7)** площадь:площадь % = не определяли).

Реакционную смесь охлаждали до 5-15°C. Затем загружали 2 N HCl (16,0 л, 32,0 моль, 1,3 экв.) в течение 4 минут, поддерживая при этом температуру реакции ниже 25°C (температура партии повышалась от 6°C до 22°C). Давали слоям разделиться в течение 20 мин. Определенный при помощи индикаторной бумаги pH водного слоя был □1-2, и слой сливали. В реакционную смесь загружали SiliaMetSДимеркаптотриазин (411 г, 0,21 моль, 0,008 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45-55°C и выдерживали в течение 2 часов при 45-55°C, затем охлаждали до 20-25°C. Реакционную смесь фильтровали через Hyflo SuperCel (0,66 кг) и метил трет-бутиловый эфир (12,9 л) использовали для промывки 100-л снабженного рубашкой реакционного сосуда и промывочный раствор переносили в фильтр для промывки лепешки. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 19,2 л. Осуществляли обмен растворителя метил трет-бутилового эфира на метанол при пониженном давлении путем постоянной подачи метанола (25,6 л), и конечный объем после обмена растворителей составил 19,2 л. Промежуточное соединение **(7)** в метаноле получали в виде светло-коричневого раствора и использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,09 (с, 1 H); 3,94 (с, 3 H); 0,12 (с, 9 H).

Стадия c): десилилирование соединения (7) с получением 2-этинил-5-фтор-4-

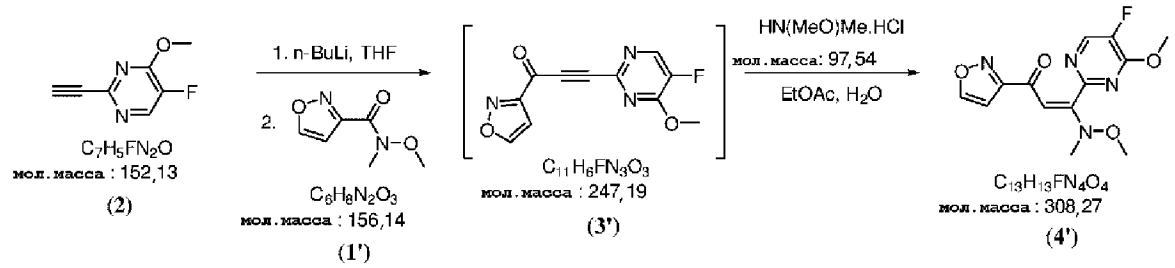
метоксипиримидина (2).



Полученный раствор промежуточного соединения **(7)** в метаноле (19,2 л, 25,1 моль, 1,0 экв.) загружали в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд и добавляли метанол (9,0 л) для доведения объема до 28,2 л. В реакционную смесь загружали фторид калия (29,5 г, 0,508 моль, 0,02 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 18-30°C в течение 1 часа, после этого по данным ВЭЖХ, метод А, реакция завершилась (**(7):(2)** площадь/площадь % = не определяли). Затем в реакционную смесь загружали воду (22,5 л) в течение 10 мин, поддерживая при этом температуру при 15-30°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до отгонки большей части метанола с получением суспензии в воде.

Метил трет-бутиловый эфир (32,1 л) добавляли в суспензию и давали слоям разделиться в течение 30 минут. Верхний органический слой собирали, а нижний водный слой экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (12,8 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении до объема 19,3 л. Концентрат фильтровали через слой диоксида кремния (960 г) и слой диоксида кремния промывали дополнительным метил трет-бутиловым эфиром (12,8 л). Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении до объема 19,3 л. Осуществляли обмен растворителя метил трет-бутилового эфира на гептан при пониженном давлении путем постоянной подачи гептана (33,4 л). Конечный объем после обмена растворителей составил 22,5 л. Полученную суспензию охлаждали до 0-5°C в течение 30 минут и выдерживали при 0-5°C в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали гептаном (6,4 л). Мокрую лепешку сушили в вакууме при 20-25°C в течение 4 часов до получения постоянной массы с получением промежуточного соединения **(2)** в виде светло-коричневого твердого вещества (3,33 кг, 88% выход от **(5)** для 3 стадий). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,28 (д, *J*=2,44 Гц, 1 H,); 4,11 (с, 3 H); 3,06 (с, 1 H).

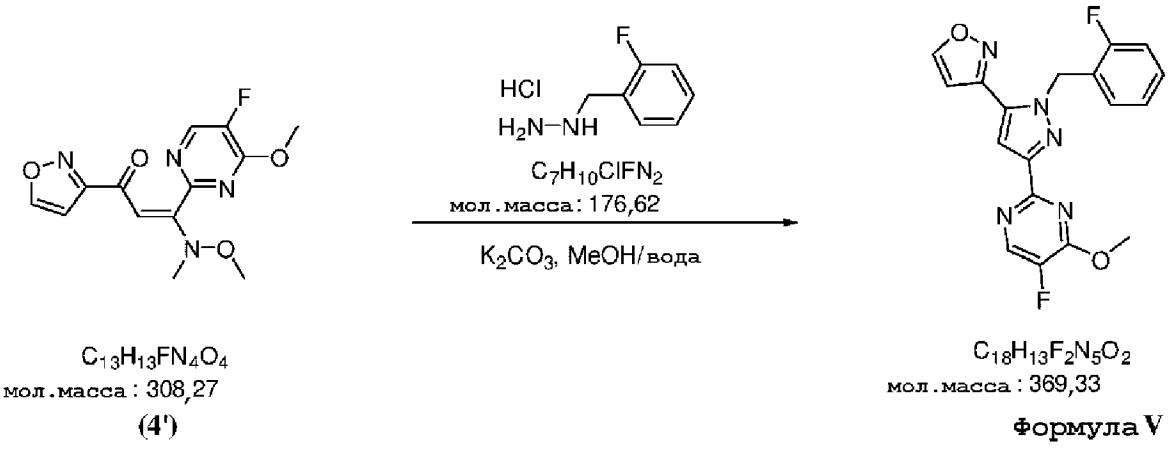
Стадии i) и ii): сочетание соединений (2) и (1') с получением (E)-3-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(изоксазол-3-ил)-3-(метокси(метил)амино)проп-2-ен-1-она (4').



Соединение **(2)** (1,826 кг, 12,0 моль, 1,0 экв.) и безводный THF (11,0 л) смешивали в 50-л круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой и термопарой. Реакционный раствор охлаждали до -78 - -60°C. Загружали н-бутиллитий, 2,5 M раствор в гексане (4,8 л, 12,0 моль, 1,0 экв.), в течение 1 часа 30 минут через канюлю, поддерживая при этом температуру реакции при -78 - -60°C и получали коричневую суспензию. После добавления суспензию перемешивали при температуре ниже -60°C в течение 30 минут. Затем загружали соединение **(1')** (2,06 кг, 95% масс., 12,6 моль, 1,05 экв.) в течение 40 минут, поддерживая при этом температуру реакции ниже -55°C (температура партии повышалась от -73°C до -60°C). Реакционную смесь перемешивали при температуре -65 - -55°C в течение 1 часа и затем нагревали до -50 - -45°C и выдерживали при -50 - -45°C в течение 30 минут и получали темный раствор.

Отдельно, *N, O*-Диметилгидроксиламин гидрохлорид (0,586 кг, 6,0 моль, 0,5 экв.) и 1N HCl (9,6 л, 9,6 моль, 0,8 экв.) смешивали в 100-л снабженном рубашкой реакционном сосуде, снабженном отверстием для ввода/выхода азота, мешалкой с верхним приводом и термопарой. Реакционный раствор охлаждали до 0-5°C. Полученн темный реакционный раствор из 50-л круглодонной колбы переносили в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд в течение 15 минут при интенсивном перемешивании. Этилацетат (18,3 л) использовали для промывки 50-л круглодонной колбы и промывочный раствор переносили в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд. В 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд загружали насыщенный раствор бикарбоната натрия (9,2 л) для доведения pH партии до □7-8. После перемешивания в течение 2 часов при 15-25°C реакция была завершена по данным ВЭЖХ, метод B (**(3')**:**(4')** площадь:площадь % = не определяли). Верхний этилацетатный слой собирали и промывали 10% масс. раствором хлорида натрия (11,0 л). Органический слой фильтровали через газовую дисперсионную трубку (крупная фритта) и концентрировали при пониженном давлении до объема 9,1 л. Этилацетат удаляли азеотропной перегонкой при пониженном давлении путем постоянной подачи метанола (18,3 л). Конечный объем после обмена растворителей составил 9,1 л, и получали суспензию. Полученную суспензию охлаждали до 0-5°C и перемешивали при 0-5°C в течение 30 минут. Полученную суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали предварительно охлажденным 0-5°C метанолом (2,7 л). Фильтровальную лепешку сушили под высоким вакуумом при 35-45°C в течение 8 часов до получения постоянной массы с получением **(4')** в виде светло-коричневого твердого вещества (2,73 кг, 74% выход, чистота 99% по данным ВЭЖХ). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,68 (д, *J*=1,53 Гц, 1 H); 8,50 (д, *J*=3,05 Гц, 1 H); 6,61 (д, *J*=1,68 Гц, 1 H); 6,44 (с, 1 H); 4,08 (с, 3 H); 3,82 (с, 3 H); 3,14 (с, 3 H).

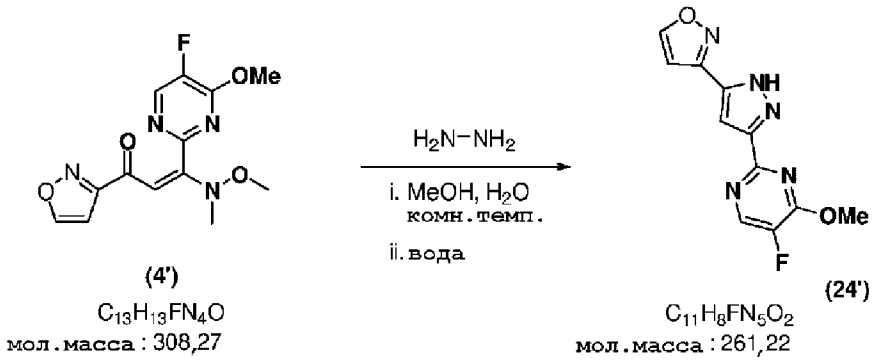
Стадия iii): циклизация соединения (4') и 2-фторбензилгидразина с получением 3-(3-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (Формула V).



2-Фторбензилгидразин гидрохлорид (3,37 кг, 19,1 моль, 1,2 экв.) и метанол (9,8 л) смешивали в 50-л круглодонной колбе, снабженной мешалкой с верхним приводом и термопарой. Реакционную смесь перемешивали при 10-25°C до растворения большей части твердых веществ. Отдельно, карбонат калия (1,32 кг, 9,6 моль, 0,6 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд и растворяли в воде (3,4 л). Раствор карбоната калия загружали в 50-л круглодонную колбу, содержащую раствор 2-фторбензилгидразина гидрохлорида при температуре между 10-25°C в течение 5 минут и получали суспензию.

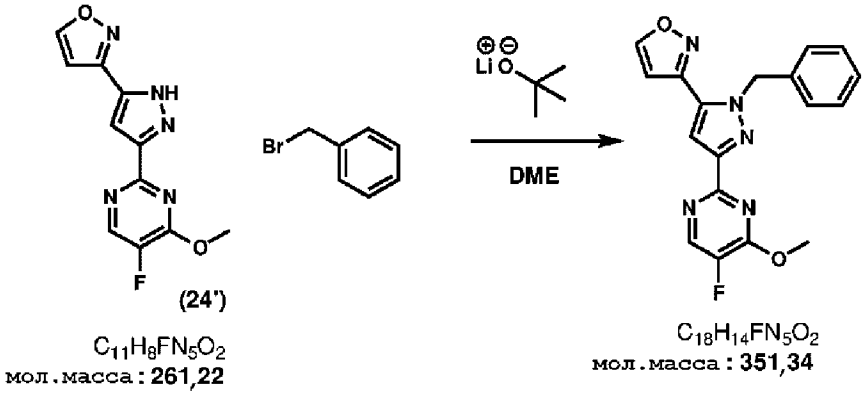
Отдельно, соединение **(4')** (4,89 кг, 15,9 моль, 1,0 экв.) и метанол (24,5 л) смешивали в 100-л снабженном рубашкой реакционном сосуде, снабженном отверстием для ввода/выхода азота, мешалкой с верхним приводом, термопарой и капельной воронкой. Полученную суспензию 2-фторбензилгидразина в метаноле переносили в реакционную смесь в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд в течение 5 минут, поддерживая при этом температуру при 15-30°C. После перемешивания в течение 10 часов при 20-25°C а получали суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ, метод B (**(4')**: Формула **V** площадь:площадь % = не определяли). В реакционную смесь загружали концентрированную хлористоводородную кислоту (1,31 л, 37% масс., 15,9 моль, 1,0 экв.) в течение 2 минут, и температура партии повышалась от 21°C до 29°C. Смесь охлаждали до 20-25°C в течение 30 минут и перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. Добавляли воду (24,5 л) через капельную воронку в течение 30 минут, поддерживая при этом температуру при 20-25°C. Полученную суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 30 минут и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали смесью метанола (14,7 л) и воды (14,7 л). Фильтровальную лепешку сушили под высоким вакуумом при 45-55°C в течение 16 часов до получения постоянной массы с получением Формулы **V** в виде не совсем белого твердого вещества (5,83 кг, выход 99%, чистота 99% по данным ВЭЖХ). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,47 (д, *J*=1,68 Гц, 1 H); 8,41 (д, *J*=2,59 Гц, 1 H); 7,36 (с, 1 H); 7,17-7,24 (м, 1 H); 6,95-7,07 (м, 2 H); 6,83-6,90 (м, 1 H); 6,60 (д, *J*=1,68 Гц, 1 H); 5,99 (с, 2 H); 4,19 (с, 3 H).

Стадия iiia) Образование чистого пиразола



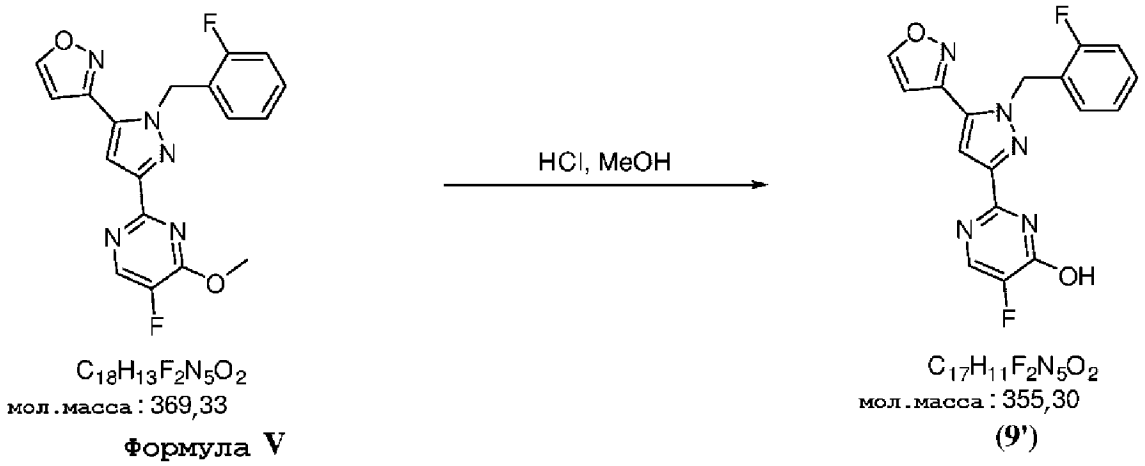
Соединение **(4')** (50,16 г, 163 ммоль) загружали в 3-л 4-горлую колбу, снабженную мешалкой с верхним приводом и термопарой. Добавляли метанол (750 мл) и воду (250 мл) и смесь охлаждали до 10°C. Добавляли по каплям гидразин гидрат (55% масс. в воде) (23,7 г, 260 ммоль, 1,6 экв.) и реакционной смеси давали нагреться комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли по каплям еще 250 мл воды и полученные твердые вещества выделяли фильтрованием и промывали смесью 2 × 250 мл 3:1 MeOH:вода. Твердые вещества частично сушили в вакууме на фильтре и затем в печи при 35°C в вакууме/потоке азота в течение ночи с получением Соединения (**24'**) в виде бледно-желтого твердого вещества, 38,50 г, 91%.

Стадия iiib): Алкилирование чистого пиразола



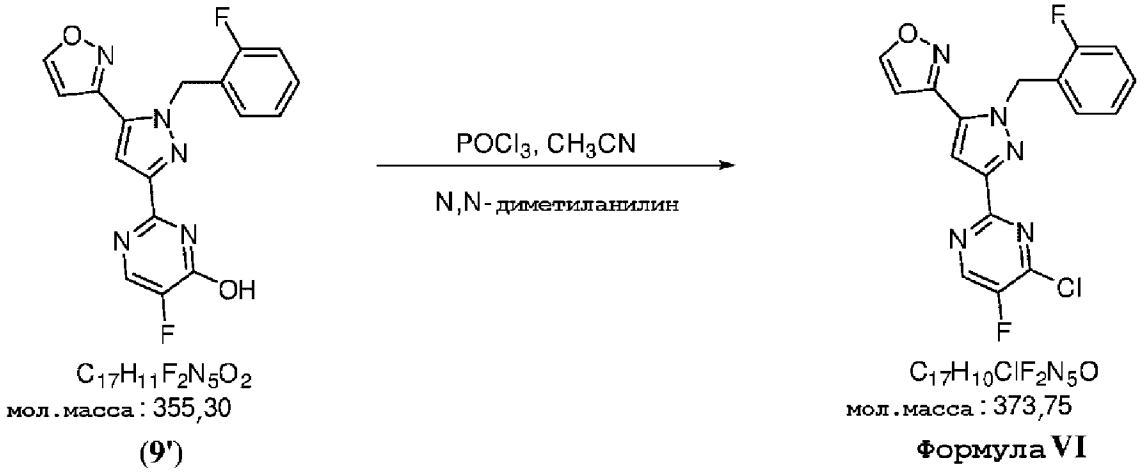
Соединение (**24'**) (3,5 г, 13,4 ммоль) растворяли в DME (130 мл) при комнатной температуре и добавляли трет-бутоксид лития (2,14 г, 26,8 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут добавляли бензилбромид (4,58 г, 26,8 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом (45 мл) и затем промывали водой (3 × 10 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученное масло очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого соединения (2,29 г, 46%).

Стадия iv): деметилирование Формулы V с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (9').



Формулу V (5,76 кг, 15,6 моль, 1,0 экв.), метанол (46,1 л) и концентрированную хлористоводородную кислоту (3,90 л, 37% масс., 47,4 моль, 3,0 экв.) загружали в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд, снабженный отверстием для ввода/выхода азота, термопарой, холодильником и мешалкой с верхним приводом. Смесь нагревали до 63-65°C и перемешивали при 63-65°C минимум в течение 24 часов и получали суспензию. По данным ВЭЖХ, метод А, реакция завершилась (**Формула V**:**(9')** площадь/площадь % = 0,8). Суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 1 часа и выдерживали при 20-25°C в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали метанолом (17,3 л). Мокрую лепешку сушили под высоким вакуумом при 35-45°C в течение 16 часов до получения постоянной массы с получением **(9')** в виде не совсем белого твердого вещества (5,35 кг, выход 97%, чистота 99% по данным ВЭЖХ). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,90-13,61 (шир.с, 1 H); 9,11 (д, J=1,68 Гц, 1 H); 8,16 (с, 1 H); 7,64 (с, 1 H); 7,29-7,42 (м, 1 H); 7,17-7,28 (м, 2 H); 7,08-7,15 (м, 1 H); 6,97 (с, 1 H); 5,91 (с, 3 H).

Стадия v): хлорирование соединения (9') с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (Формула VI).

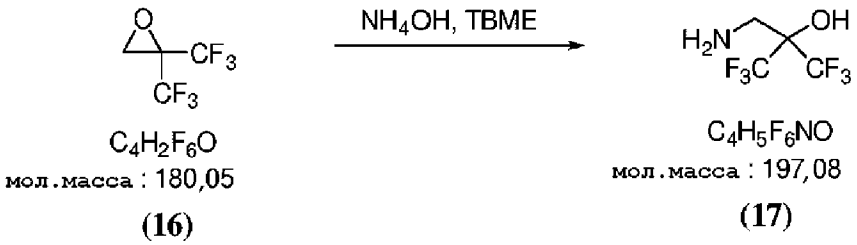


Промежуточное соединение **(9')** (3,975 кг, 11,2 моль, 1,0 экв.), ацетонитрил (35,8 л) и N, N-диметиланилин (0,28 л, 0,27 кг, 2,23 моль, 0,2 экв.) смешивали в 100-л снабженном

рубашкой реакционном сосуде с входным отверстием для азота, термопарой, капельной воронкой, холодильником и мешалкой с верхним приводом. Суспензию нагревали до 70-80°C. Затем загружали оксихлорид фосфора (1,55 л, 2,55 кг, 16,6 моль, 1,5 экв.) через капельную воронку в течение 1 часа, поддерживая при этом температуру реакции при 70-80°C. Смесь перемешивали при 75-80°C минимум в течение 4 часов и получали зеленый раствор. По данным ВЭЖХ, метод А, реакция завершилась (**(9')**:**Формула VI** площадь/площадь % = 0,4). Затем смесь охлаждали до -5-5°C в течение 1 часа. Загружали воду (17,9 л) в течение 40 минут через капельную воронку, поддерживая при этом температуру реакции при -5-5°C. Полученную суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 30 минут и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали смесью ацетонитрила (8,0 л) и воды (8,0 л) и затем водой (8,0 л). Фильтровальную лепешку сушили под высоким вакуумом при 35-45°C в течение 16 часов до получения постоянной массы с получением **Формулы VI** в виде не совсем белого твердого вещества (4,04 кг, выход 97%, чистота 99% по данным ВЭЖХ). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,65 (с, 1 H); 8,48 (д, *J*=1,68 Гц, 1 H); 7,44 (с, 1 H); 7,21-7,25 (м, 1 H); 6,97-7,06 (м, 2 H); 6,83-6,87 (м, 1 H); 6,61 (д, *J*=1,68 Гц, 1 H); 6,03 (с, 2 H).

<u>Пример 2: Получение Формулы IA</u>

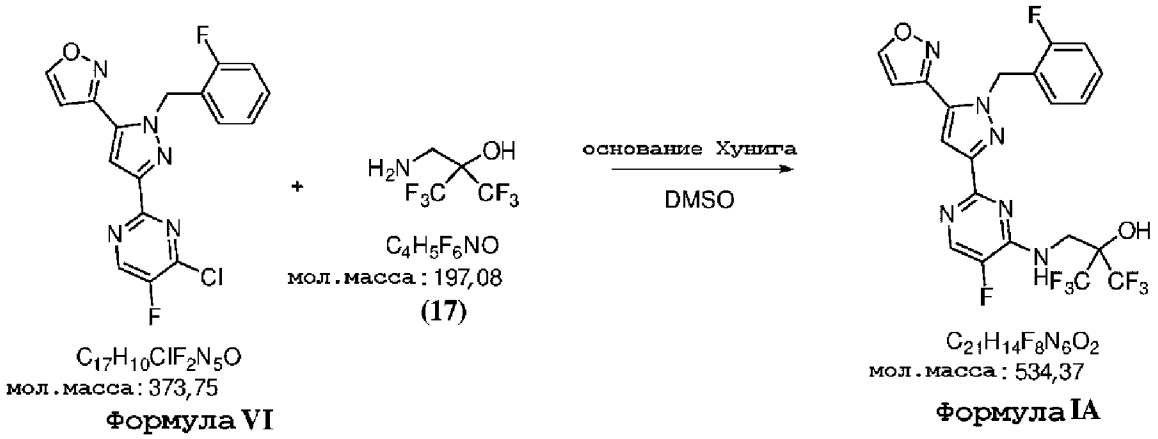
Стадия I): аминирование соединения (16) с получением 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (17).



Гидроксид аммония (28-30% (в виде NH_3) раствор в воде, 1,75 л, 26,8 моль, 9,6 экв.) и метил трет-бутиловый эфир (1,75 л) загружали в 10-л снабженный рубашкой реакционный сосуд, снабженный отверстием для ввода/выхода азота, термопарой, холодильником и мешалкой с верхним приводом. (Примечание: Температуру холодильника устанавливали на -20°C для минимизации потерь от испарения как газообразного аммиака, так и **(16)**). В интенсивно перемешиваемую реакционную смесь (300 об/мин) загружали 2,2-бис(трифторметил)оксиран (**(16)**, 500 г, 2,78 моль, 1,0 экв.) в течение 40 минут, поддерживая при этом температуру реакции при 20-30°C. Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 3 часов после добавления. Смесь оставляли для разделения слоев и нижний водный слой экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром 4 раза (4 × 1,75 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении (температура рубашки не более 20°C и вакуум 100 торр) для доведения объема до 1,5 л. Добавляли н-гептан (1,8 л) и смесь концентрировали при пониженном давлении (температура рубашки не более 20°C и вакуум 100 торр) для доведения объема до 1,5 л.

Суспензию охлаждали до 0-5°С и перемешивали при 0-5°С в течение 30 минут. Полученную суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали н-гептаном (500 мл). Твердое вещество сушили воздухом в колпаке при 20-25°С в течение 10 часов до получения постоянной массы с получением промежуточного соединения **(17)** в виде белого твердого вещества (383 г, выход 70%, чистота 99% по данным ГХ). ^{1}Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ м.д. 3,09 (с, 2 Н).

Стадия vi): сочетание Формулы VI и Соединения (17) с получением 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (Формула IA).

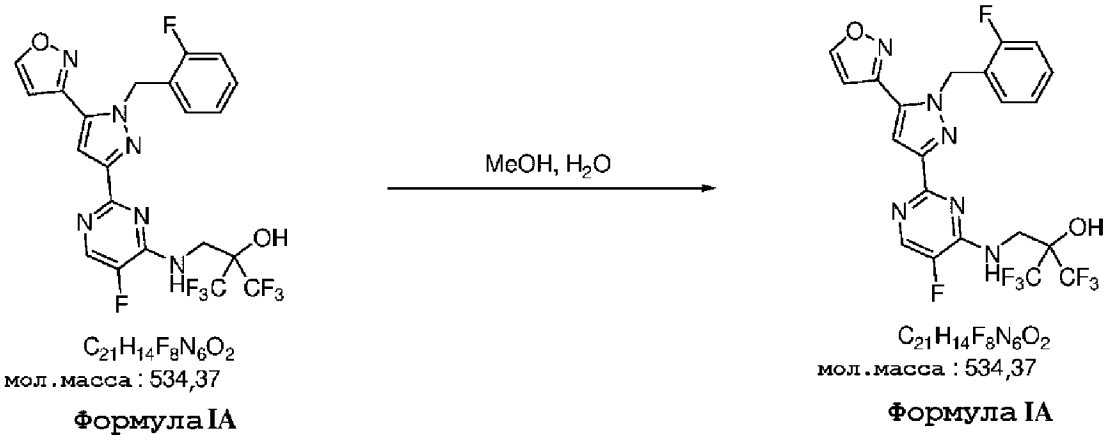


Промежуточные соединения **Формулу VI** (2,80 кг, 7,49 моль, 1,0 экв.) и **(17)** (1,76 кг, 8,93 моль, 1,2 экв.), диметилсульфоксид (5,6 л) и основание Хунига (1,3 л, 7,46 моль, 1,0 экв.) загружали в 30-л снабженный рубашкой реакционный сосуд, снабженный отверстием для ввода/выхода азота, термопарой, холодильником и мешалкой с верхним приводом. Реакционную смесь нагревали до 125-130°С и выдерживали при 125-130°С минимум в течение 4 часов. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (**Формула VI**:**Формула IA** площадь/площадь % = 1,7). Реакционную смесь охлаждали до 15-25°С.

Полученную реакционную смесь переносили в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд, снабженный отверстием для ввода/выхода азота, термопарой, холодильником и мешалкой с верхним приводом. Затем к реакционной смеси добавляли толуол (11,2 л), н-гептан (22,4 л) и основание Хунига (0,64 л, 3,68 моль, 0,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40-50°С. К интенсивно перемешиваемой реакционной смеси (300 об/мин) добавляли воду (4,2 л) при 40-50°С в течение 2 часов и реакционную смесь перемешивали при 40-50°С в течение 30 минут с получением затравочного слоя. К интенсивно перемешиваемой суспензи (300 об/мин) снова добавляли воду (7,0 л) при 40-50°С в течение 2 часов. Суспензию охлаждали до 20-25°С в течение 1 часа и перемешивали при 20-25°С в течение 20 минут. Полученную суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали предварительно смешанным раствором н-гептана и толуола (5,6 л/2,8 л), затем предварительно смешанным раствором воды и метанола (5,6 л/2,8 л). Фильтровальную лепешку затем сушили в вакууме при 35-45°С в течение 16 часов до

получения постоянной массы с получением **Формулы IA** в виде не совсем белого твердого вещества (4,05 кг, с примесью 7% масс. DMSO по данным НЯМР, уточненный при помощи анализа выход 94%, чистота 98% по данным ВЭЖХ). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 9,11 (д, J=1,96 Гц, 1 H); 8,66 (с, 1 H); 8,37 (д, J=3,13 Гц, 1 H); 8,11 (т, J=5,87 Гц, 1 H); 7,48 (с, 1 H); 7,30-7,37 (м, 1 H); 7,17-7,24 (м, 1 H); 7,21 (д, J=1,7 Гц, 1 H); 7,06-7,13 (м, 1 H); 7,00-7,06 (м, 1 H); 5,87 (с, 2 H); 4,11 (д, J=5,87 Гц, 2 H).

Стадия II): перекристаллизация соединения формулы IA с получением более чистого соединения формулы IA (соответствует стадиям A'), B'), C'), D') и E') в способе получения соединения формулы IA или в конкретном варианте осуществления 13, описанном выше)



Соединение формулы **IA**, полученное выше (1-ая часть, 4,76 кг, 8,91 моль), и метанол (19,0 л) загружали в 30-л снабженный рубашкой реакционный сосуд. Реакционную смесь перемешивали при низкой скорости и нагревали до 40-50°C до растворения большей части твердых веществ. Раствор в 30-л снабженном рубашкой реакционном сосуде фильтровали через встроенную в линию газовую дисперсионную трубку (крупная фритта) в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд. Метанол (4,8 л) использовали для промывки 30-л снабженного рубашкой реакционного сосуда и промывочный раствор переносили в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд.

Соединение формулы **IA**, полученное выше (2-ая часть, 4,96 кг, 9,28 моль) и метанол (19,9 л) загружали в 30-л снабженный рубашкой реакционный сосуд. Реакционную смесь перемешивали при низкой скорости и нагревали до 40-50°C до растворения большей части твердых веществ. Раствор в 30-л снабженном рубашкой реакционном сосуде фильтровали через встроенную в линию газовую дисперсионную трубку (крупная фритта) в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд. Метанол (5,0 л) использовали для промывки 30-л снабженного рубашкой реакционного сосуда и промывочный раствор переносили в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд.

Метанол (12,0 л) добавляли в 100-л снабженный рубашкой реакционный сосуд для доведения объема до 68,0 л. Реакционную смесь затем нагревали до 55-65°C и загружали воду (29,2 л) в течение 1 часа 30 минут, поддерживая при этом температуру партии при 50-60°C. Полученную суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 2 часов и выдерживали при

20-25°C в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (19,5 л/19,5 л). Фильтровальную лепешку затем сушили в вакууме при 40-50°C в течение 24 часов с получением соединения формулы **IA** в виде белого твердого вещества (8,93 кг, выход 92%, чистота 99% по данным ВЭЖХ). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,11 (д, *J*=1,96 Гц, 1 H); 8,66 (с, 1 H); 8,37 (д, *J*=3,13 Гц, 1 H); 8,11 (т, *J*=5,87 Гц, 1 H); 7,48 (с, 1 H); 7,30-7,37 (м, 1 H); 7,17-7,24 (м, 1 H); 7,21 (д, *J*=1,7 Гц, 1 H); 7,06-7,13 (м, 1 H); 7,00-7,06 (м, 1 H); 5,87 (с, 2 H); 4,11 (д, *J*=5,87 Гц, 2 H).

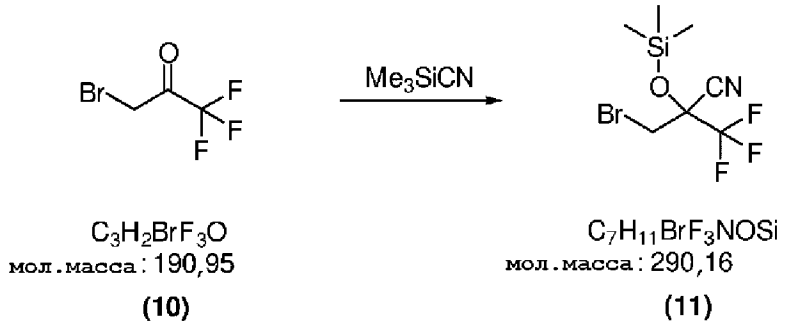
Определение характеристик кристаллической Формы A соединения формулы IA

Кристалличность соединения формулы IA, полученного в соответствии с процедурой, описанной выше, определяли методом XRPD. Рентгеновская порошковая дифрактограмма представлена на Фиг. 1.

Также определяли диапазон плавления методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). DSC анализ осуществляли в герметично закрытой чаше с температурой, повышающейся со скоростью 10°C/мин до 300°C. DSC профиль показан на Фиг. 2, и он показывает температуру плавления 163,1°C.

<u>Пример 3: Получение соединения формулы ID</u>

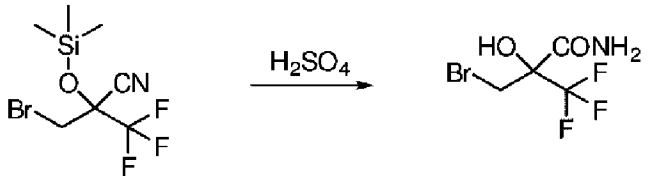
Стадия A): цианирование соединения (10) с получением рацемической смеси 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрила (11).



Триметилсиланкарбонитрил (3,41 кг, 34,4 ммоль, 0,97 экв.) и триэтиламин (0,100 л, 0,073 кг, 0,72 моль, 0,02 экв.) смешивали в 30-л снабженном рубашкой реакторе. Смесь охлаждали до 10-15°C. Загружали 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он (**(10)**, 6,74 кг, 35,3 моль, 1,0 экв.) через капельную воронку в течение 1 часа 40 минут, поддерживая при этом температуру реакции между 0-20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. ^{1}H-ЯМР образца показал, что реакция завершена (**(10)**:**(11)** площадь/площадь % = <1) с получением промежуточного соединения **(11)** в виде густого масла. Это промежуточное соединение **(11)** (рацемическая смесь) использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 3,68 (д, *J*=11,14 Гц, 1 H); 3,57 (д, *J*=11,14 Гц, 1 H), 0,34-0,37 (м, 9 H).

Стадия B): преобразование рацемической смеси нитрила (11) в амид с получением рацемической смеси 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-

гидроксипропанамида (12).

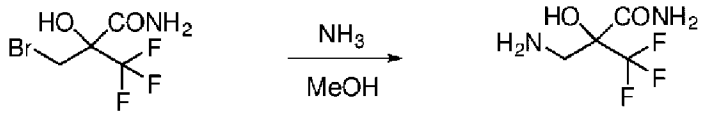


$C_7H_{11}BrF_3NOSi$
мол.масса : 290,16
(11)

$C_4H_5BrF_3NO_2$
мол.масса : 235,99
(12)

Концентрированную серную кислоту (8,6 л, 158 моль, 4,5 экв.) перемешивали в 100-л снабженном рубашкой реакторе. Серную кислоту нагревали до 40-45°C, затем полученное промежуточное соединение **(11)** (рацемическое) добавляли через капельную воронку в течение 1 часа, поддерживая при этом температуру ниже 75°C. Реакционную смесь перемешивали при 65-75°C в течение 2 часов и затем давали охладиться до 20-25°C. Реакционную смесь далее охлаждали до -15 - -5°C и разбавляли этилацетатом (40,4 л) через капельную воронку в течение 2 часов (сильно экзотермическая реакция), поддерживая при этом температуру между -15 и -5°C. Добавляли воду (33,7 л) через капельную воронку в течение 1 часа 30 минут (сильно экзотермическая реакция), поддерживая при этом температуру между -15 и -5°C. Реакционную смесь нагревали и выдерживали при 0-5°C. Слои разделяли и к органическому слою добавляли 15% водный раствор хлорида натрия (20 л), затем 20% водный раствор бикарбоната натрия (20 л), поддерживая при этом температуру между 5 и 20°C в течение 5 минут. Смесь перемешивали в течение 10 минут и слои разделяли. Органический слой промывали 15% водным раствором хлорида натрия (20 л). Органический слой переносили через встроенный фильтр через газовую дисперсионную трубку (крупная фритта) в 20-л роторный испаритель и концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока больше не наблюдали никакого дистиллята, с получением 10,0 кг неочищенного промежуточного соединения **(12)** (рацемическое) в виде светло-желтого масла, которое содержало 77% масс. промежуточного соединения **(12)** (рацемическое), как показал анализ ^{1}H-ЯМР. Это масло растворяли в метаноле (6,7 л) и концентрировали с получением 9,13 кг промежуточного соединения **(12)** (рацемическое). (7,73 кг скорректированная масса). Это масло использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,61-6,94 (м, 1 H); 5,92-6,26 (м, 1 H); 3,93-4,00 (м, 1 H); 3,68 (д, *J*=11,14 Гц, 1 H).

Стадия C): Аминирование рацемической смеси (12) с получением рацемической смеси 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (13).



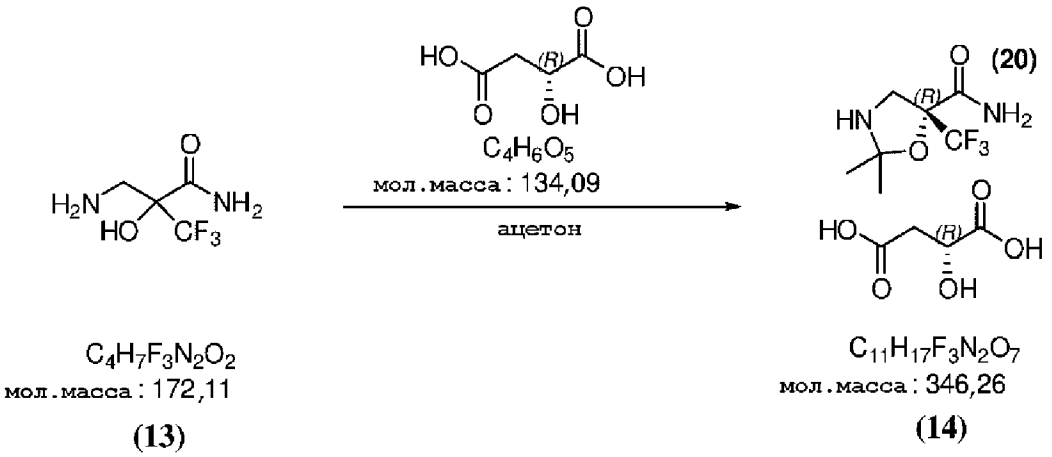
$C_4H_5BrF_3NO_2$
мол.масса : 235,99
(12)

$C_4H_7F_3N_2O_2$
мол.масса : 172,11
(13)

7N раствор аммиака в метаноле (57,5 л, 403 моль, 12,3 экв.) перемешивали в 100-л реакторе. Раствор охлаждали до -10-10°C. Затем добавляли полученное промежуточное соединение **(12)** (рацемическое, 7,73 кг, 32,8 моль, 1,0 экв.) через капельную воронку в течение 3 минут. Реакционную смесь нагревали до 20-30°C в течение 1 часа и выдерживали при этой температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0-10°C и добавляли метоксид натрия (5,8 л, 5,4 М, 31,3 моль, 0,95 экв.) в течение 2 минут. Реакционную смесь затем разделяли на 4 равные части и обрабатывали. Каждую часть концентрировали при пониженном давлении до объема 7,7 л и непрерывно загружали этилацетат (11,6 л), осуществляя азеотропную перегонку для удаления метанола до объема 7,7 л в виде суспензии. Этот способ повторяли для остальных трех частей. Все этилацетатные суспензии из 4 частей переносили в 100-л снабженный рубашкой реактор и снова добавляли этилацетат для доведения объема до 74 л. Добавляли воду (7,7 л) и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 20-30 минут и затем оставляли для разделения минимум на 12 часов.

Этилацетатный слой затем разделяли на 4 равные части и обрабатывали. Каждую часть концентрировали при пониженном давлении до объема 7,7 л. Этот способ повторяли для остальных трех частей. Все 4 части переносили в 100-л снабженный рубашкой реактор и добавляли этилацетат для доведения объема до 46,4 л. Реакционную смесь нагревали до 55-60°C и добавляли гептан (38,7 л) в течение 50 минут, поддерживая при этом температуру выше 50°C. Полученную суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 2 часов, затем выдерживали при 20-25°C в течение 1 часа 30 минут и фильтровали onto an 18-дюймовой воронке Бюхнера. В реактор загружали этилацетат (3,9 л) и гептан (7,7 л), смесь перемешивали в течение 2 минут и переносили в фильтр для промывки лепешки. Мокрую лепешку сушили на фильтре в течение 2 часов и затем сушили в вакууме при 25-30°C в течение 36 часов до получения постоянной массы с получением промежуточного соединения **(13)** (рацемическое) в виде не совсем белого твердого вещества (3,21 кг, выход 53%). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ м.д. 2,94 (д, J= 13,73 Гц, 1H); 3,24 (д, J= 13,58 Гц, 1H).

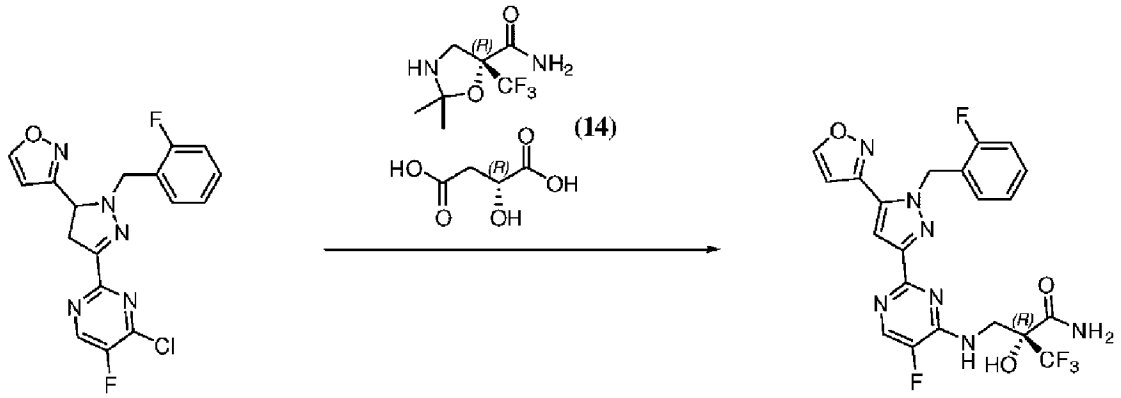
Стадия D): хиральное разделение рацемической смеси (13) в виде соли D-яблочной кислоты (14) (R)-2,2-диметил-5-(трифторметил)оксазолидин-5-карбоксамида (20).



Промежуточное соединение **(13)** (рацемическое) (2,0 кг, 11,6 моль, 1,0 экв.) и ацетон (10,0 л) смешивали в 22-л круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и цифровым термометром. Реакционную смесь перемешивали при низкой скорости при 20-25°C с получением раствора.

Отдельно, (*D*)-(+)-яблочную кислоту (1,56 кг, 11,6 моль, 1,0 экв.) и ацетон (30 л) перемешивали в 100-л снабженном рубашкой реакторе. Реакционный раствор нагревали до 33-38°C. Затем 20% полученного раствора промежуточного соединения **(13)** в ацетоне загружали в 100-л снабженный рубашкой реактор одной порцией, затем загружали суспензию промежуточного соединения **(14)** (0,52 г) в ацетоне (20 мл) в качестве затравочных кристаллов. Остальные 80% **(13)** раствора в ацетоне затем загружали в 100-л снабженный рубашкой реактор в течение минимум 1 часа, поддерживая при этом температуру реакции между 33 и 38°C. Реакционную смесь охлаждали до 28-32°C постепенно в течение минимум 2 часов и перемешивали при 28-32°C минимум в течение 12 часов. Полученную суспензию фильтровали при 28-32°C и фильтровальную лепешку промывали ацетоном (16,0 л) (Примечание: Соблюдали осторожность, чтобы убедиться, что фильтровальная лепешка не была сухой в начале фильтрования). Фильтровальную лепешку затем сушили в вакууме при 30°C в течение 8 часов до получения постоянной массы с получением соли **(14)** в виде не совсем белого твердого вещества (1,53 кг, выход 38%, RR:SR=97:3 по данным хиральной ГХ). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, D_2O) δ м.д. 4,33 (шир.с, 1H); 3,61 (шир.д, *J*= 13,58 Гц, 1H); 3,40-3,47 (м, 1H); 2,76 (шир.д, *J*= 15,87 Гц, 1H); 2,53-2,63 (м, 1H); 2,16 (шир.с, 4H).

Стадия E): сочетание Формулы VI и соли яблочной кислоты (14) с получением (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида (Формула ID).

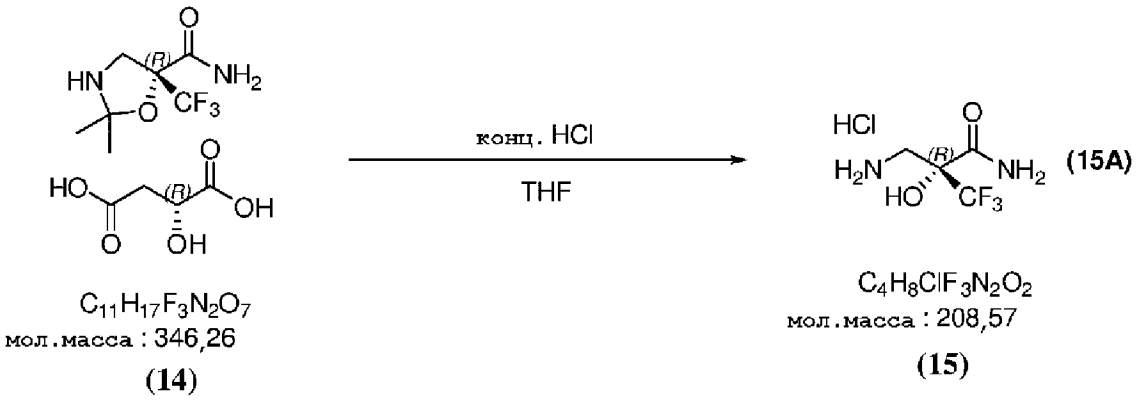


Формула VI

Формула ID

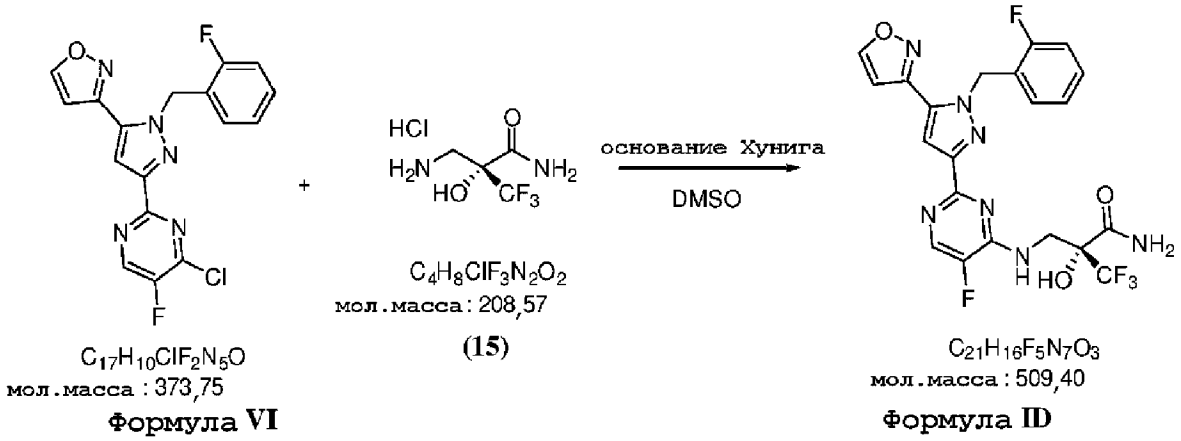
Соль (*D*)-яблочной кислоты **(14)** (0,81 кг, 2,34 моль, 1,25 экв.) и воду (0,98 л) загружали в 30-л снабженный рубашкой реакционный сосуд. Реакционную смесь перемешивали при низкой скорости и рубашку нагревали до 65-70°C и выдерживали при этой температуре в течение 30 мин. Ацетон, образовавшийся в процессе реакции, удаляли путем приложения слабого вакуума. Реакционную смесь охлаждали до 20-40°C и загружали **Формулу VI** (0,70 кг, 1,87 моль, 1,0 экв.), DMSO (9,8 л) и основание Хунига (0,82 л, 4,71 моль, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 88-93°C в течение 2 ч и выдерживали при 88-93°C в течение 20 ч. Реакция была завершена, как показал анализ ВЭЖХ (Формула VI:Формула ID площадь/площадь % = 0,5). Затем смесь охлаждали до 50-60°C. Загружали еще одну порцию основания Хунига (1,96 л, 11,3 моль, 6,0 экв.), затем воду (4,9 л) в течение 15 минут при 50-60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 50-60°C с получением затравочного слоя. Добавляли воду (7,0 л) через капельную воронку при 50-60°C в течение 30 минут и смесь выдерживали при 50-60°C в течение 30 минут. Полученную суспензию фильтровали при 50-60°C и фильтровальную лепешку промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (3,5 л/3,5 л). Фильтровальную лепешку затем сушили в вакууме при 50°C в течение 16 ч до получения постоянной массы с получением **Формулы ID** в виде не совсем белого твердого вещества (0,83 кг, выход 87%). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,10 (с, 1 H); 8,33 (д, *J*=2,90 Гц, 1 H); 7,93 (с, шир., 1 H); 7,90 (с, 1 H); 7,78 (с, шир., 1 H); 7,69 (с, шир., 1 H); 7,52 (с, 1 H); 7,33 (кв., *J*=7,02 Гц, 1 H); 7,17-7,25 (м, 1 H); 7,17-7,25 (м, 1 H); 7,10 (т, *J*=7,48 Гц,1 H); 6,98 (т, *J*=7,55 Гц, 1 H); 5,90 (с, 2 H); 3,92-4,05 (м, 2 H).

Стадия F): гидролиз соли оксазолидина соли яблочной кислоты (14) с получением HCl соли (15) (R)-2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (15A).



Соль яблочной кислоты **(14)** (1,53 кг, 4,42 моль, 1,0 экв.) и THF (12,3 л) перемешивали в 100-л снабженном рубашкой реакторе. Суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 5 минут. В 100-л снабженный рубашкой реактор загружали концентрированную HCl (37% масс., 0,41 л, 4,92 моль, 1,1 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C минимум в течение 1 часа. Суспензию охлаждали до 0-5°C в течение 1 часа и выдерживали при 0-5°C в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали при помощи THF (3,1 л). Мокрую лепешку сушили под высоким вакуумом при 45-55°C в течение 16 часов до получения постоянной массы с получением HCl соли **(15)** в виде не совсем белого твердого вещества (0,83 кг, выход 90%, R:S=97,7:2,3, по данным хиральной ГХ). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, D_2O) δ м.д. 3,50 (д, *J*=13,73 Гц, 1 H); 3,67 (д, *J*=13,73 Гц, 1 H).

Стадия vi) в крупном масштабе: сочетание Формулы VI и HCl соли (15) с получением (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида (Формула ID).



Формулу VI (1,02 кг, 2,73 моль, 1,0 экв.), соль **(15)** (0,685 кг, 3,28 моль, 1,2 экв.), диметилсульфоксид (4,1 л) и основание Хунига (1,29 л, 7,41 моль, 2,7 экв.) загружали в 30-л снабженный рубашкой реакционный сосуд, снабженный отверстием для ввода/выхода азота, термопарой, холодильником и мешалкой с верхним приводом. Реакционную смесь нагревали до 99-103°C и выдерживали при 99-103°C минимум в течение 4 часов. По данным ВЭЖХ, метод A, реакция завершилась (**Формула VI**:**Формула ID** площадь:площадь % = 0,6). Реакционную смесь охлаждали до 50-55°C и затем загружали метанол (4,1 л) одной

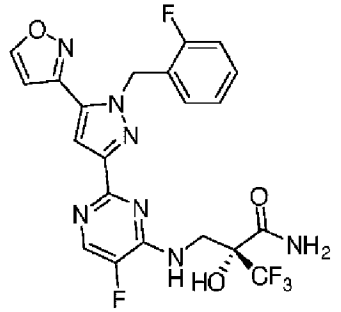
порцией. К реакционной смеси добавляли воду (2,7 л) при 50-55°C в течение 30 минут и реакционную смесь перемешивали при 50-55°C в течение 15 минут с получением затравочного слоя. Снова добавляли воду (5,5 л) при 50-55°C в течение 30 минут и суспензию выдерживали при 50-55°C в течение 30 минут. Суспензию затем охлаждали до 20-25°C в течение 1 часа и перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (10,2 л/10,2 л). Фильтровальную лепешку затем сушили в вакууме при 45-55°C в течение 16 часов до получения постоянной массы с получением соединения формулы **ID** в виде не совсем белого твердого вещества (1,29 кг, выход 93%, чистота 100% по данным ВЭЖХ, R:S=99,2:0,8 по данным хиральной ВЭЖХ). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,10 (с, 1 H); 8,33 (д, *J*=2,90 Гц, 1 H); 7,93 (с, шир., 1 H); 7,90 (с, 1 H); 7,78 (с, шир., 1 H); 7,69 (с, шир., 1 H); 7,52 (с, 1 H); 7,33 (кв., *J*=7,02 Гц, 1 H); 7,17-7,25 (м, 1 H); 7,17-7,25 (м, 1 H); 7,10 (т, *J*=7,48 Гц,1 H); 6,98 (т, *J*=7,55 Гц, 1 H); 5,90 (с, 2 H); 3,92-4,05 (м, 2 H).

Стадия vi) в кг масштабе: сочетание формулы VI и HCl соли (15) с получением (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида (Формула ID).

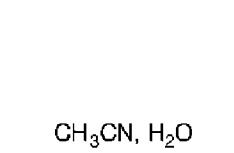
Формулу VI (53,5 ммоль, 1,0 экв.), **(15)** (12,3 г, 59,0 ммоль, 1,1 экв.), диметилсульфоксид (40,0 мл) и основание Хунига (21,4 г, 166 ммоль, 3,1 экв.) загружали в 500-мл снабженный рубашкой реакционный сосуд, снабженный отверстием для ввода/выхода азота, термопарой, холодильником и мешалкой с верхним приводом. Реакционную смесь нагревали до 100-105°C и выдерживали при 100-105°C минимум в течение 4 часов. По данным ВЭЖХ, метод A, реакция завершилась (**Формула VI**:**Формула ID** площадь:площадь % = 1,0). Реакционную смесь охлаждали до 58-63°C и затем в реакционную смесь загружали метанол (160 мл) одной порцией. К реакционной смеси добавляли воду (60 мл) при 58-63°C в течение 30 минут и реакционную смесь перемешивали при 58-63°C в течение 15 минут с получением затравочного слоя. Снова добавляли воду (140 мл) при 58-63°C в течение 30 минут и суспензию выдерживали при 58-63°C в течение 30 минут. Суспензию затем охлаждали до 30-35°C в течение 2 часов и перемешивали при 30-35°C в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (100 мл/100 мл). Фильтровальную лепешку затем сушили в вакууме при 70-80°C в течение 16 часов до получения постоянной массы с получением **Формулы ID** в виде не совсем белого твердого вещества (26,3 г, выход 96%, чистота 99,3% по данным ВЭЖХ). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,10 (с, 1 H); 8,33 (д, *J*=2,90 Гц, 1 H); 7,93 (с, шир., 1 H); 7,90 (с, 1 H); 7,78 (с, шир., 1 H); 7,69 (с, шир., 1 H); 7,52 (с, 1 H); 7,33 (кв., *J*=7,02 Гц, 1 H); 7,17-7,25 (м, 1 H); 7,17-7,25 (м, 1 H); 7,10 (т, *J*=7,48 Гц,1 H); 6,98 (т, *J*=7,55 Гц, 1 H); 5,90 (с, 2 H); 3,92-4,05 (м, 2 H).

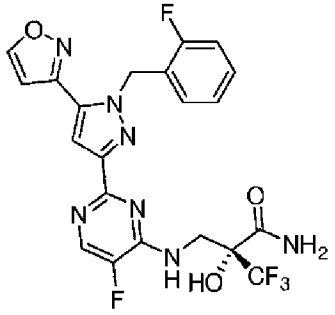
Стадия G): перекристаллизация соединения формулы ID с получением полиморфной Формы B соединения формулы ID (соответствует стадиям A"), B"), C"), D") и E") в способе получения соединения формулы ID или в конкретном варианте

осуществления 18).



$C_{21}H_{16}F_5N_7O_3$
мол.масса : 509,40
Формула ID





$C_{21}H_{16}F_5N_7O_3$
мол.масса : 509,40
Формула ID Форма B

Формулу **ID (25,7** г, 50,5 ммоль), полученную выше, ацетонитрил (386 мл) и воду (68 мл) загружали в 1-л снабженный рубашкой реакционный сосуд. Реакционную смесь перемешивали при низкой скорости и нагревали до 70-75°C до растворения большей части твердых веществ. Раствор в 1-л снабженном рубашкой реакционном сосуде фильтровали через встроенную в линию газовую дисперсионную трубку (крупная фритта) в другой 1-л снабженный рубашкой реакционный сосуд. Реакционную смесь затем нагревали до 70-75°C с получением раствора и загружали воду (318 мл), поддерживая при этом температуру партии выше 65°C, в течение 30 минут. Полученную суспензию перемешивали при 65-72°C в течение 1 часа и охлаждали до 0-5°C в течение минимум 2 часов и выдерживали при 0-5°C минимум в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали предварительно смешанным раствором ацетонитрила и воды (125 мл/125 мл). Фильтровальную лепешку затем сушили в вакууме при 80-95°C минимум в течение 20 часов с получением **Формулы ID, Формы B** в виде белого твердого вещества (22,7 г, 88% выход). ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,10 (с, 1 H); 8,33 (д, *J*=2,90 Гц, 1 H); 7,93 (с, шир., 1 H); 7,90 (с, 1 H); 7,78 (с, шир., 1 H); 7,69 (с, шир., 1 H); 7,52 (с, 1 H); 7,33 (кв., *J*=7,02 Гц, 1 H); 7,17-7,25 (м, 1 H); 7,17-7,25 (м, 1 H); 7,10 (т, *J*=7,48 Гц,1 H); 6,98 (т, *J*=7,55 Гц, 1 H); 5,90 (с, 2 H); 3,92-4,05 (м, 2 H).

Определение характеристик кристаллической Формы B соединения формулы ID

Кристалличность Формы B формулы ID анализировали методом XRPD. **Форма B** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на Фиг. 3A, 3B и 3C.

В одном варианте осуществления **Форма B** характеризуется одним или несколькими пиками в XRPD спектре при 18,8-19,1 °2Θ.

Еще в одном варианте осуществления **Форма B** характеризуется одним или несколькими пиками в XRPD спектре, выбранными из: 8,8, 16,4, 17,2, 18,8-19,1, 20,1 и 21,1-21,6 °2Θ.

Еще в одном варианте осуществления **Форма B** характеризуется одним или несколькими пиками в XRPD спектре, выбранными из: 8,8, 10,6, 12,6-13,0, 14,6, 16,4, 17,2,

18,8-19,1, 20,1, 21,1-21,6, 24,5, 25,3, 27,0-27,5, 28,9, 29,8 и 30,5 °*2Θ*.

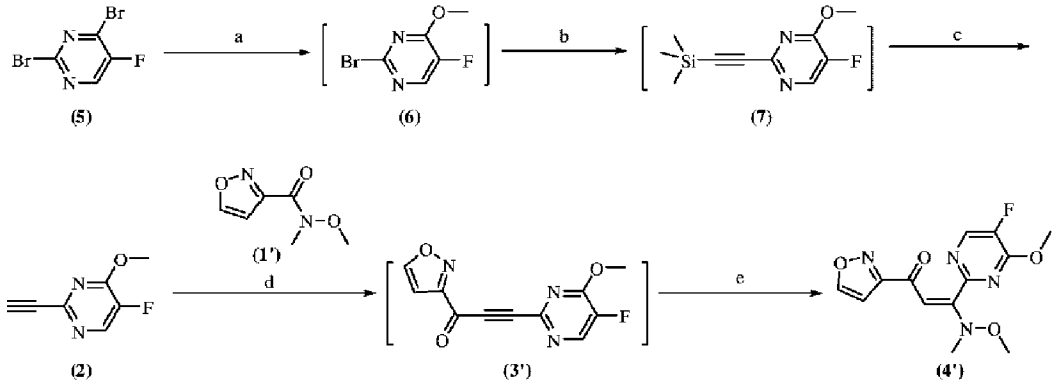
В некоторых вариантах осуществления **Форма B** характеризуется XRPD спектром, по существу подобным тому, который показан на Фиг. 3C.

В других вариантах осуществления **Форма B** характеризуется одним или несколькими пиками в XRPD спектре, выбранными из: 8,9 (76,55% отн. инт.), 17,4 (57,67%), 19,1 (100,00%) и 25,5 (52,26) °*2Θ*.

В других вариантах осуществления **Форма B** характеризуется одним или несколькими пиками в XRPD спектре, выбранными из: 7,0 (44,44% отн. инт.), 8,9 (76,55%), 17,4 (57,67%), 19,1 (100,00%), 20,3 (49,78%), 21,8 (36,16%) и 25,5 (52,26) °*2Θ*.

В других вариантах осуществления **Форма B** характеризуется тем, что демонстрирует по существу неизмененную рентгеновскую порошковую дифрактограмму при хранении в течение 14 месяцев в стабильных условиях 40°C и 75% относительной влажности. Рентгеновские порошковые дифрактограммы для Формы B до и после хранения в этих условиях показаны на Фиг. 3B.

Пример 4. Крупномасштабный синтез соединения (4')



Реагенты и условия: (a) NaOMe, MeOH, -15 □ -5°C, 1-2 ч; (b) CuI, $PdCl_2(PPh_3)_2$, TMS-Ацетилен, Et_3N, 20-30°C, 15-20ч; (c) KF, MeOH, 20-30°C, 1-2ч, выход 75-84% (за три стадии); (d) n-BuLi, THF,(1'), -78°C, 1-3ч; (e) NH(MeO)Me.HCl, 20-30°C, 0,5-1 ч, EA, CH_3COOH, выход 75-84% (за две стадии);

2-бром-5-фтор-4-метоксипиримидин (6):

2,4-Дибром-5-фторпиримидин (**5**) (44,9 кг, 175,4 моль, 1,0 экв.) и метанол (199 кг) добавляли в реактор при 20 □ 30°C в атмосфере N2. Смесь перемешивали при 20 □ 30°C в течение 0,5-1ч до полного растворения соединения (**5**), затем охлаждали до -15 □ -5°C (Примечание: соединение (**5**) может осаждаться при температуре ниже 5°C). К реакционной смеси добавляли по каплям раствор метоксида натрия (35,0 кг, 192,9 моль, 1,1 экв.) в течение 7 ч, поддерживая при этом внутреннюю температуру между -15 и -10°C. (Примечание: Реакция экзотермическая. Температуру следует поддерживать ниже -10°C для минимизации побочного бисметокси продукта.) После добавления следовала промывка метанолом (22,6 кг). Затем смесь перемешивали при -15 □ -5°C в течение 1 □ 2 ч до завершения реакции (Примечание: Температуру следует поддерживать ниже -10°C во время IPC процедуры). Реакционную смесь гасили путем добавления раствора 2M HCl (10

кг) в течение 10 минут при -15 □ -5°C (Примечание: pH следует довести до 3 □ 4). К реакционной смеси добавляли воду (130 кг) (pH = □6) и затем раствор перемешивали в течение 10 □ 30 минут при -15 □ -5°C и затем нагревали до 20 □ 30°C. Реакционный раствор концентрировали в вакууме для отгонки большей части метанола (Примечание: температуру рубашки поддерживали ниже 30°C). Полученный остаток экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (MTBE) (350 кг), осаждали, разделяли и водный слой удаляли. Органический слой затем промывали два раза водой (2 × 200 кг) для доведения pH водного слоя до □7. Оставшийся органический слой (MTBE) концентрировали в вакууме до 5□6 объема при температуре ниже 30°C. Добавляли дополнительное количество MTBE (150 кг) и затем подвергали дистилляции до 5□6 объема для контроля содержания воды (методом Карла Фишера) в растворе соединения (**6**)/MTBE на уровне ниже 0,5%. (Примечание: температуру рубашки поддерживали ниже 30°C). Полученный раствор непосредственно переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

5-фтор-4-метокси-2-((триметилсилил)этинил)пиримидин (7):

Триэтиламин (35,2 кг, 347,8 моль, 1,98 экв.) добавляли в раствор соединения (**6**)/MTBE и затем смешанный раствор дегазировали путем барботирования азотом в течение 0,5 □ 1ч при 20 □30°C. К смеси добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,32 кг, 0,455 моль, 0,0025 экв.) и иодид меди (I) (CuI) (0,17 кг, 0,892 моль, 0,005 экв.) в атмосфере N2 и затем перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси медленно добавляли этинилтриметилсилан (21,0 кг, 213,8 моль, 1,2экв.) в течение 3 □ 4 ч, поддерживая при этом внутреннюю температуру при 20□30°C. (Примечание: реакция слегка экзотермическая.) Смесь перемешивали при 20 □ 30°C в течение 15 □ 20 ч до завершения реакции (Примечание: IPC контроль: остается меньше чем 0,5% соединения (**6**)). Реакционную смесь гасили путем добавления раствора 2M HCl (126 кг) в течение 10 минут при 20 □ 25°C (Примечание: pH следует довести до 1 □ 2). Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин, осаждали, разделяли и водный слой удаляли. Органический слой сначала промывали водой (1 × 202 кг), затем 10% раствором N-ацетил-цистеина (1 × 258 кг), 7% водным раствором $NaHCO_3$ (1 × 248 кг) и в завершение 10% водным раствором Na_2SO_4 (1 × 178 кг). Органический слой обрабатывали циркуляцией CUNO (с 3M CUNO углеродной системой фильтрации) в течение 18 ч для удаления палладиевых примесей, с последующей промывкой при помощи MTBE (150 кг). Оставшийся органический слой (MTBE) концентрировали в вакууме до 3□4 объема при температуре ниже 30°C. Добавляли метанол (280 кг) и затем подвергали дистилляции до 3□4 объема при температуре ниже 30°C. Полученный раствор непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-этинил-5-фтор-4-метоксипиримидин (2):

Фторид калия (244 г, 4,2 моль, 0,023 экв.) добавляли в раствор соединения (**7**)/метанола в атмосфере N2 и затем смесь перемешивали в течение 1 □ 2 ч при 20 □30°C до завершения реакции (Примечание: IPC контроль: остается меньше чем 0,5% соединения (**7**)). Реакционную смесь гасили путем добавления воды (180 кг) в течение 10 минут при 20

□ 30°C (Примечание: Гашение является слегка экзотермическим). Реакционную смесь концентрировали в вакууме до 3□5 объема до отгонки большей части метанола (Примечание: температуру рубашки следует поддерживать ниже 30°C). Затем к смеси добавляли MTBE (250 кг), смесь перемешивали в течение 1 ч, осаждали, разделяли. Органический слой сохраняли, а водный слой повторно экстрагировали MTBE (80 кг), осаждали, разделяли и водный слой сливали. Объединенный органический слой промывали водой (1 × 100 кг) и затем полученный органический слой концентрировали в вакууме до 3□4 объема (Примечание: температуру рубашки следует поддерживать ниже 30°C). Добавляли метилциклогексан (200 кг) и затем подвергали дистилляции до 3□4 объема при температуре ниже 30°C. Полученный раствор охлаждали до 0 □ 5°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали предварительно охлажденным метилциклогексаном (60 кг). Выделенную мокрую лепешку сушили в вакууме при 20 □ 30°C в течение 24 □ 48 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (20,1 кг, выход 83%, чистота по данным ВЭЖХ=99,8%, анализ=97,8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.д. 3,00 (д, *J*=0,86 Гц, 1 H), 4,04 (с, 3 H), 8,22 (д, *J*=2,69 Гц, 1 H).

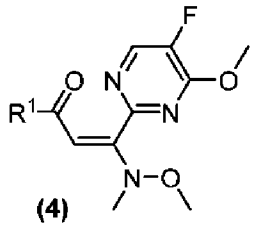
(E)-3-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(изоксазол-3-ил)-3-(метокси(метил)амино)проп-2-ен-1-он (4'):

Соединение (**2**) (20,0 кг, 128,6 моль, 1,0 экв.) и тетрагидрофуран (THF, 108 кг) добавляли в реактор (**R1**) при 20 □ 30°C в атмосфере N2. Смесь перемешивали при 20 □ 30°C в течение 0,5-1 ч до полного растворения соединения (**2**), затем охлаждали до -90 □ -75°C (Примечание: соединение (**2**) может осаждаться при низкой температуре). К реакционной смеси добавляли по каплям раствор н-бутиллития, 2,5M в гексане (39,0 кг, 139,2 моль, 1,08 экв.) в течение 11 ч, поддерживая при этом внутреннюю температуру ниже -85°C. (Примечание: Реакция экзотермическая. Температуру следует поддерживать ниже -75°C для минимизации побочного продукта полимеризации. В процессе добавления наблюдали не совсем белую вязкую суспензию). После добавления следовала промывка прогонкой THF (18 кг). Затем смесь перемешивали при -85°C в течение 2 ч. N-Метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамид (**5**) (22,8 кг, 146,0 моль, 1,1 экв.) загружали в реакционную суспензию через капельную воронку в течение 3 часов, поддерживая при этом внутреннюю температуру ниже -80°C. (Примечание: Реакция слегка экзотермическая, и не совсем белая суспензия постепенно превращалась в коричневую суспензию.) После добавления следовала промывка прогонкой THF (18 кг). Затем смесь нагревали до -70 □ -60°C в течение 1 ч и затем перемешивали при -70 □ -60°C в течение 1,5 ч. В это время N, O-диметилгидроксиамин гидрохлорид (3,9 кг, 39,9 моль, 0,3 экв.), ледяную уксусную кислоту (8,0 кг, 133,2 моль, 1,03 экв.) и этилацетат (EtOAc) (190 кг) добавляли в другой реактор (**R2**). Реакционную смесь перемешивали при 20 □ 30°C в течение 0,5 □ 1 ч с получением раствора и охлаждали до 0 □ 5°C и затем перемешивали при 0 □ 5°C в течение 0,5 □ 6 ч. Реакционную смесь переносили из **R1** в интенсивно перемешиваемый кислотный раствор в **R2** в течение 10 □ 60 минут, поддерживая при этом внутреннюю температуру ниже 10°C.

После переноса следовала промывка прогонкой EtOAc (92 кг) для промывки **R1,** и смесь объединяли в **R2**. Затем к реакционной смеси в **R2** добавляли 7% раствор бикарбоната натрия (120 кг) и смесь нагревали до 20 □ 30°C и затем перемешивали при 20 □ 30°C в течение 0,5 □ 1 ч. (Примечание: Реакцию контролировали путем гашения реакционной смеси в ацетонитриле/воде и сообщали данные IPC). Два слоя разделяли и водный слой сливали. Органический слой промывали два раза 10% раствором сульфата натрия (2 × 130 кг) и затем фильтровали через целит, затем следовала промывка прогонкой EtOAc (57 кг). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме до 3 □ 4 объема (Примечание: температуру рубашки следует поддерживать ниже 40°C). Добавляли метанол (170 кг) и затем подвергали дистилляции до 3 □5 объема при температуре ниже 40°C. Полученный раствор нагревали до 60 □ 70°C и перемешивали в течение 0,5 □ 1 ч и затем постепенно охлаждали до 0 □ 5°C в течение 8 □ 9 ч. Реакционную суспензию перемешивали при 0 □ 5°C еще в течение 5 □ 8 ч и затем фильтровали, фильтровальную лепешку промывали предварительно охлажденным метанолом. Выделенную лепешку сушили в вакууме при 30 □ 40°C в течение 24 □ 48 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (28,95 кг, выход 73%, чистота по данным ВЭЖХ=99,5%, анализ=98,7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.д. 3,03 (с, 3 H), 3,71 (с, 3 H), 3,99 (с, 3 H), 6,46 (с, 1 H), 6,55 (д, *J*=1,71 Гц, 1 H), 8,30 (д, *J*=1,71 Гц, 1 H), 8,34 (д, *J*=2,69 Гц, 1 H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (**4**):

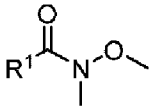


(**4**)

,

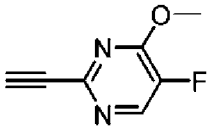
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы (**1**):



(**1**)

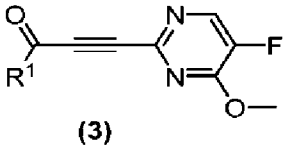
с пиримидиновым соединением формулы **(2):**



(**2**)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**



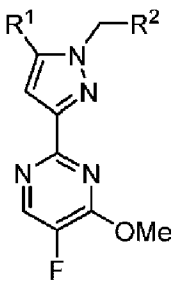
(**3**)

, и

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы (**4**), где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O.

2. Способ получения соединения формулы II:

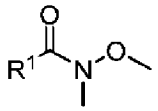


Формула II

,

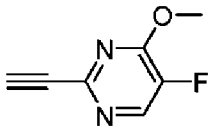
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

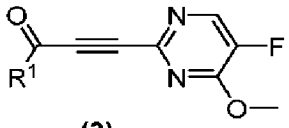
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:

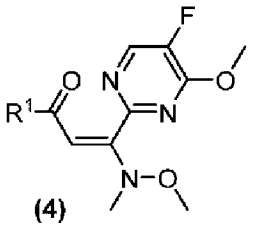


(3)

:

,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

, и

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы II, где:

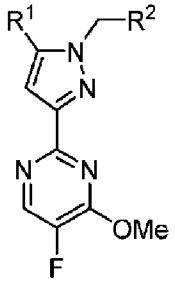
R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из

группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота; и

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген.

3. Способ получения соединения формулы II:

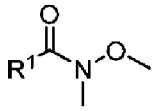


Формула II

,

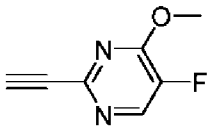
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

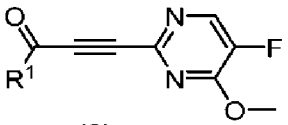
с пиримидиновым соединением формулы **(2):**



(2)

,

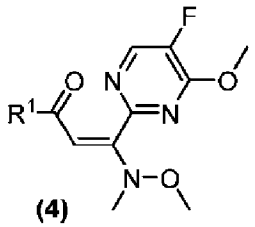
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

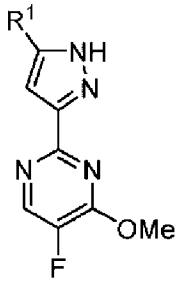
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24**):



(24)

; и

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24**) алкилирующим агентом формулы (**22**) с получением соединения формулы II

$R^2—CH_2—X$

(22)

;

где:

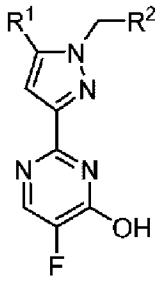
R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген;

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

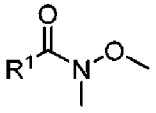
4. Способ получения соединения (**9**):



Соединение (9) ,

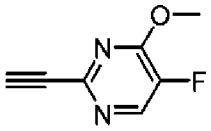
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



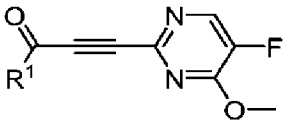
(1)

с пиримидиновым соединением формулы **(2):**



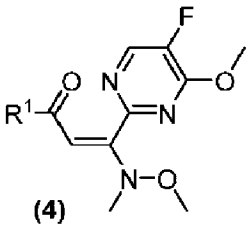
(2) ,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



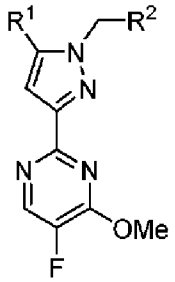
(3) ,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4) ,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы II;



Формула II и

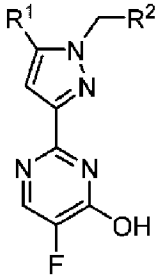
iv) деметилирование соединения формулы II с получением спиртового соединения (**9**); где

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота; и

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген.

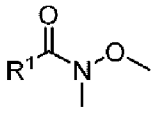
5. Способ получения соединения (**9**):



Соединение (**9**),

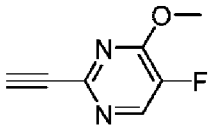
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

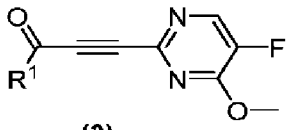
с пиримидиновым соединением формулы **(2):**



(2)

,

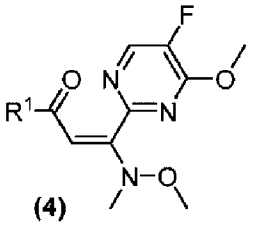
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

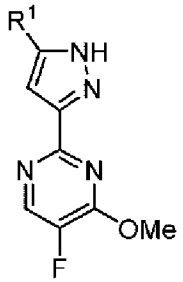
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

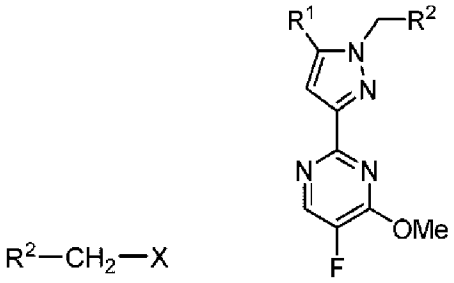
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24**):



(24)

;

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**21**) алкилирующим агентом формулы (**22**) с получением соединения формулы II:



(22) **Формула II**

; и

iv) деметилирование соединения формулы II с получением спиртового соединения (**9**); где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное

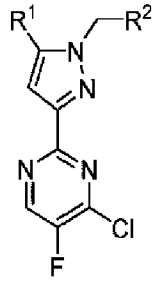
кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген; и

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

6. Способ получения соединения формулы III:

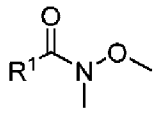


Формула III

,

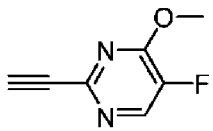
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

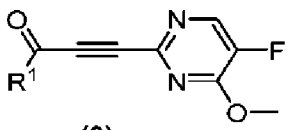
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

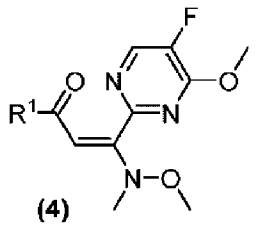
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

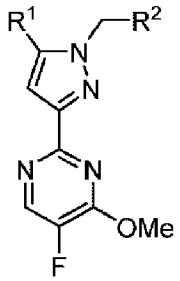
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

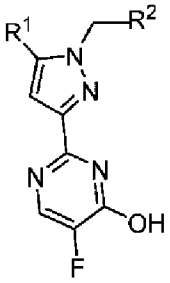
iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы II,



Формула II

,

iv) деметилирование соединения формулы II с получением спиртового соединения формулы **(9)**:



(9)

, и

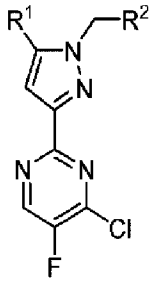
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9)** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы III, где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота; и

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген.

7. Способ получения соединения формулы III:

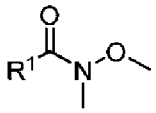


Формула III

,

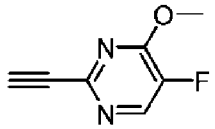
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

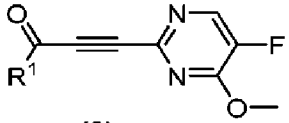
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

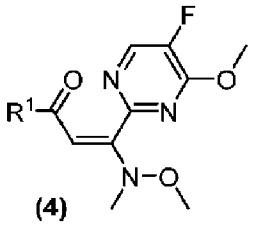
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

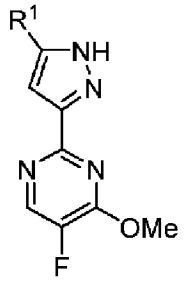
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

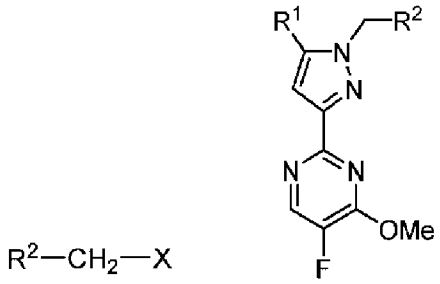
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24**):



(24)

,

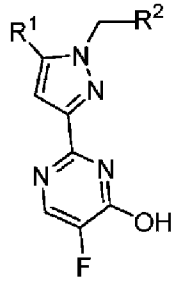
iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24**) алкилирующим агентом формулы (**22**) с получением соединения формулы II:



(22) **Формула II**

,

iv) деметилирование соединения формулы II с получением спиртового соединения формулы **(9)**:



(9)

; и

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9)** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы III, где:

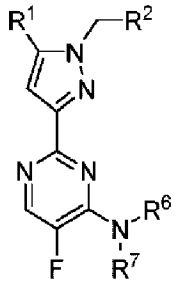
R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген; и

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

8. Способ получения соединения формулы IV:

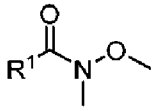


Формула IV

,

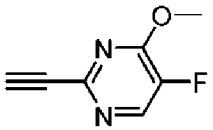
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

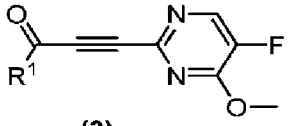
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

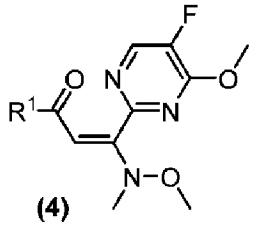
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

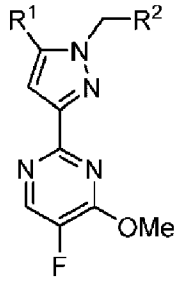
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

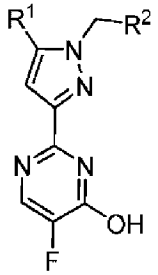
iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином формулы R^2-CH_2-NH-NH_2 или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы II,



Формула II

,

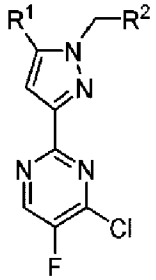
iv) деметилирование соединения формулы II с получением спиртового соединения формулы **(9)**:



(9)

,

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9)** фосфорилхлоридом и, необязательно в присутствии основания, в апротонном органическом растворителе с получением соединения формулы III:



Формула III

, и

vi) взаимодействие с аминовым соединением формулы **(10)**:

(10)

с соединением формулы III, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IV, где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно

замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота,

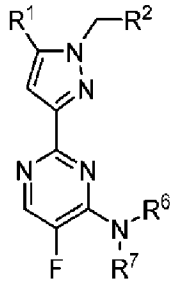
каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген

R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или -$C(O)NH_2$.

9. Способ получения соединения формулы IV:

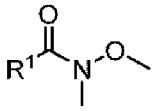


Формула IV

,

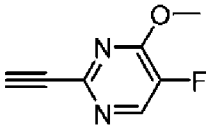
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1)**:



(1)

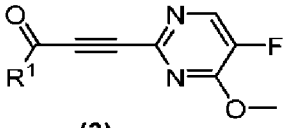
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

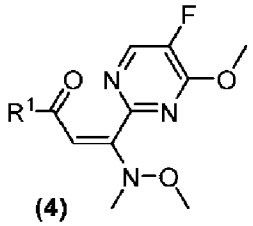
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3)**:



(3)

,

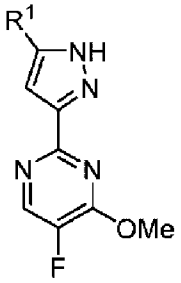
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4)**:



(4)

,

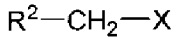
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4)** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24**):



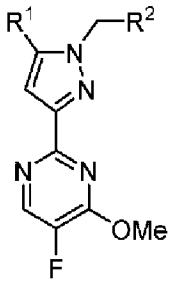
(24)

,

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24**) алкилирующим агентом формулы (**22**) с получением соединения формулы II:



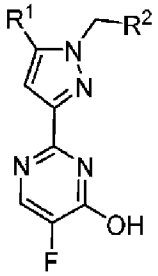
(22)



Формула II

,

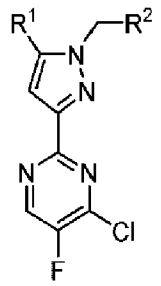
iv) деметилирование соединения формулы II с получением спиртового соединения формулы **(9)**:



(9)

,

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9)** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы III:



Формула III , и

vi) взаимодействие аминового соединения формулы **(10)**:

(10)

с соединением формулы III, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IV, где:

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный, вплоть до трех, заместителями R^5; где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота,

каждый R^5 независимо представляет собой метил, метокси или галоген;

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата);

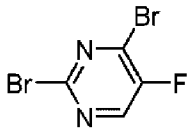
R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или -$C(O)NH_2$.

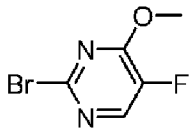
10. Способ по любому из пп. 1-9, где соединение формулы **(2)** получают способом, включающим следующие стадии:

а) взаимодействие дибромпиримидинового соединения формулы **(5)**:



(5)

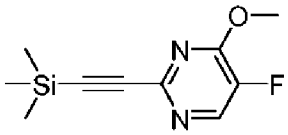
с основанием в метаноле или метоксидной солью в апротонном растворителе с получением бромпиримидинового соединения формулы **(6)**:



(6)

,

b) сочетание бромпиримидинового соединения формулы **(6)** с этинилтриметилсиланом, в апротонном органическом растворителе в присутствии основания и Pd катализатора и, необязательно, в присутствии Cu(I) катализатора с получением соединения формулы **(7)**:

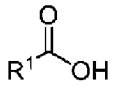


(7)

, и

c) десилилирование соединения формулы **(7)** с получением пиримидинового соединения формулы **(2).**

11. Способ по любому из пп. 1-10, где соединение формулы **(1)** получают путем взаимодействия карбоновой кислоты формулы **(8)**



(8)

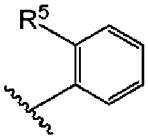
с оксалилхлоридом или эквивалентным реагентом для амидного связывания, затем с N, O-диметилгидроксиламином или его солью, в присутствии основания с получением амида формулы **(1)**.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо.

13. Способ по п. 12, где R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O.

14. Способ по любому из пп. 2-13, где R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный, вплоть до двух, заместителями R^5.

15. Способ по любому из пп. 2-13, где R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем R^5.

16. Способ по любому из пп. 2-13, где R^2 представлен формулой  .

17. Способ по любому из пп. 2-13, где R^2 представляет собой 6-членный гетероарил,

необязательно замещенный, вплоть до двух, заместителями R^5; и где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота.

18. Способ по любому из пп. 2-17, где каждый R^5 независимо представляет собой метил или галоген.

19. Способ по п. 18, где каждый R^5 независимо представляет собой галоген.

20. Способ по п. 18, где каждый R^5 представляет собой фтор.

21. Способ по любому из пп. 8-20, где R^6 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8.

22. Способ по п. 21, где R^6 представляет собой водород.

23. Способ по любому из пп. 8-22, где R^7 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8.

24. Способ по п. 23, где R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8.

25. Способ по любому из пп. 8-24, где каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

26. Способ по любому из пп. 1-11, где:

R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O;

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^5;

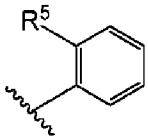
каждый R^5 представляет собой фтор;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8, и каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

27. Способ по любому из пп. 1-11, где:

R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O;

R^2 представляет собой 

;

каждый R^5 представляет собой фтор;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8, и каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где основание на стадии i) представляет собой н-бутиллитий.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где способ включает контактирование продукта реакции амида формулы (**1**) и пиримидинового соединения формулы (**2**) с раствором, включающим *N, O*-диметилгидроксиламин или его соль, и кислотой с получением

соединения формулы (**4**).

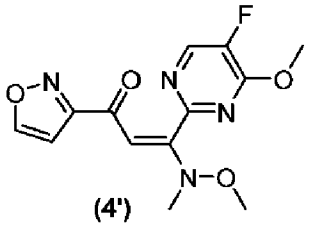
30. Способ по п. 29, где раствор включает *N, O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид.

31. Способ по п. 29 или 30, где кислота представляет собой водную кислоту.

32. Способ по п. 31, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

33. Способ по п. 29 или 30, где кислота представляет собой ледяную уксусную кислоту.

34. Способ получения соединения формулы (**4'**):

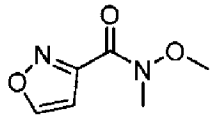


(**4'**)

,

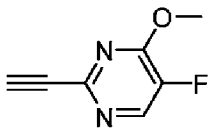
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы (**1'**):



(**1'**)

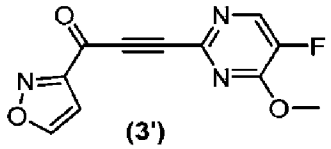
с пиримидиновым соединением формулы (**2**):



(**2**)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы (**3'**):

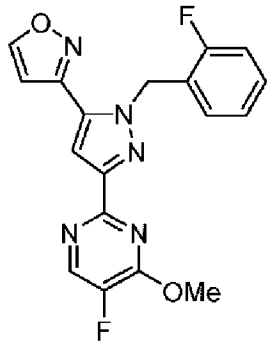


(**3'**)

, и

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы (**4'**).

35. Способ получения соединения формулы V:

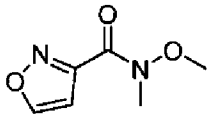


Формула V

,

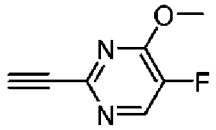
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

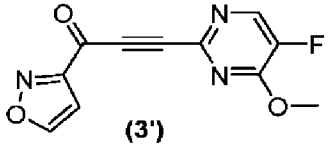
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

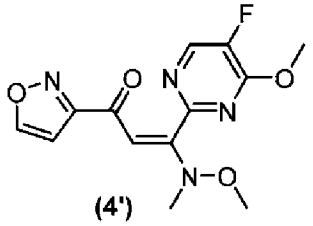
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

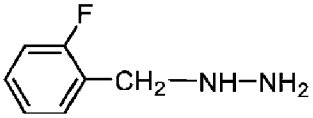
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

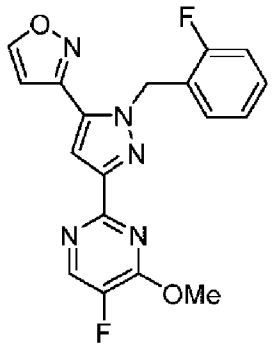
, и

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V.

36. Способ получения соединения формулы V:

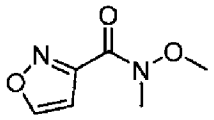


Формула V

,

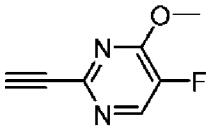
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

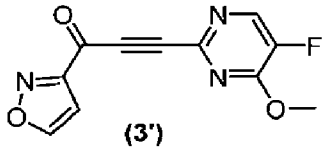
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

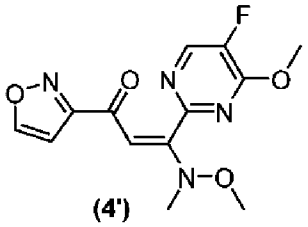
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:

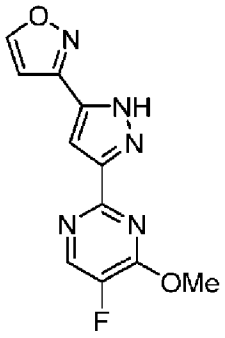


(4')

,

iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например,

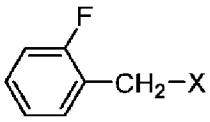
гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

; и

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:

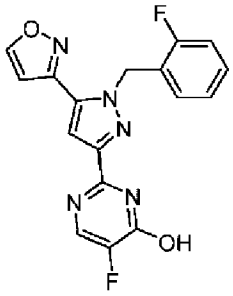


(23A)

,

где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

37. Способ получения соединения (**9'**):

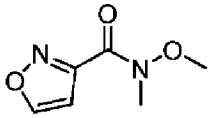


(9')

,

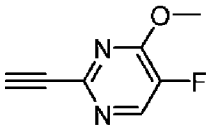
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы (**1'**):



(1')

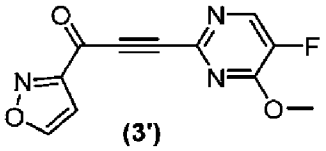
с пиримидиновым соединением формулы (**2**):



(2)

,

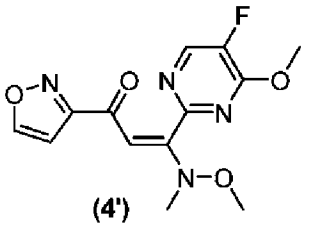
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

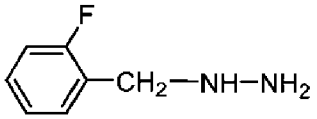
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



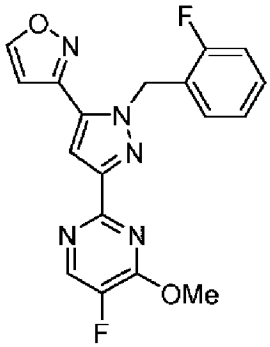
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



или его солью (например, HCl солью), необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:

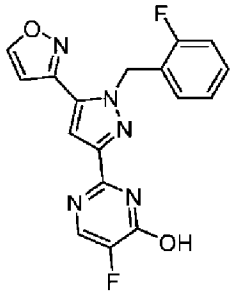


Формула V

, и

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения (**9'**).

38. Способ получения соединения (**9'**):

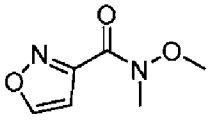


(9')

,

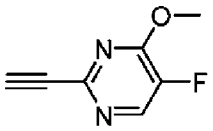
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

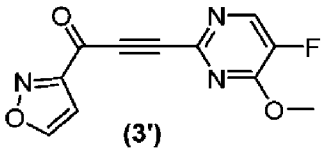
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

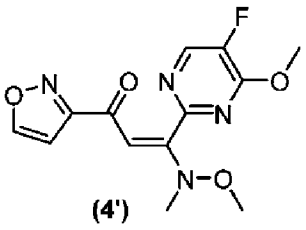
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

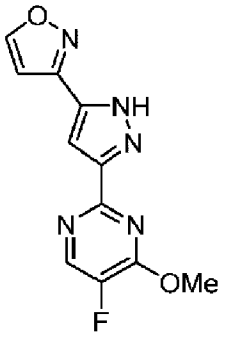
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

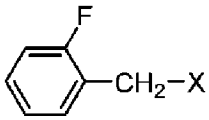
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



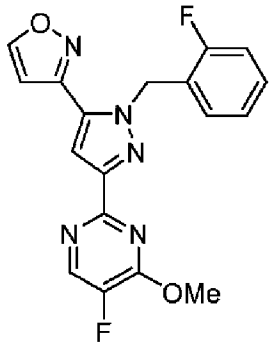
(24')

,

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



(23A)



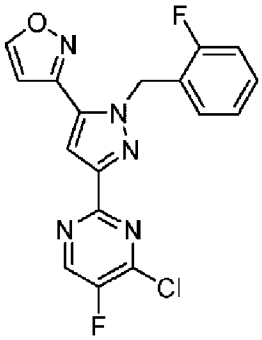
,

Формула V

и

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения (**9'**); где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

39. Способ получения соединения формулы VI:

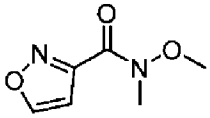


Формула VI

,

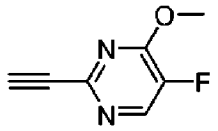
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

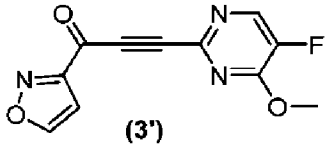
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

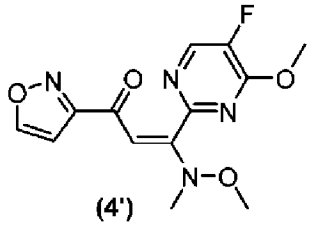
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

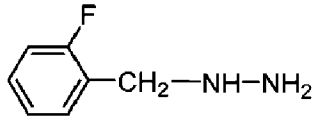
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



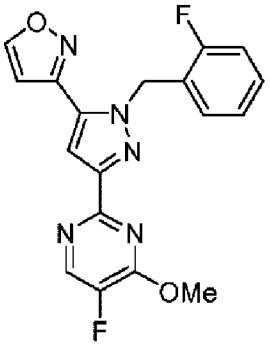
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



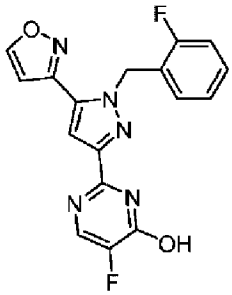
или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:

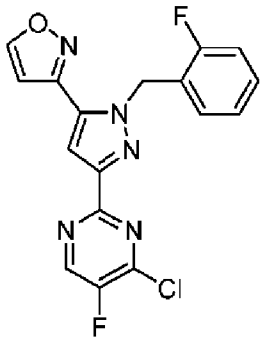


(9')

, и

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI.

40. Способ получения соединения формулы VI:

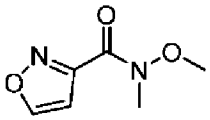


Формула VI

,

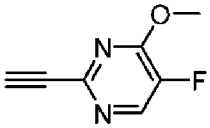
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

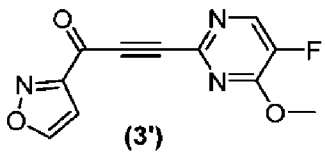
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:

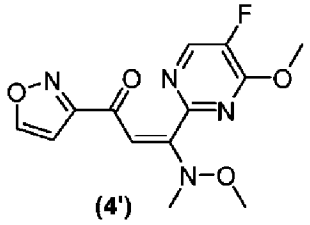


(3')

,

ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-

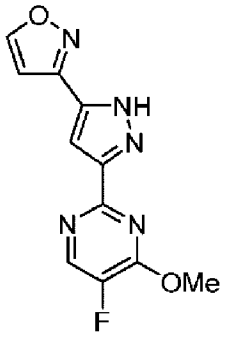
диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

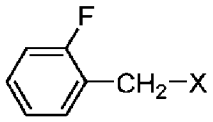
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

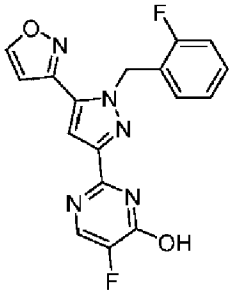
;

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V;



(23A)

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:

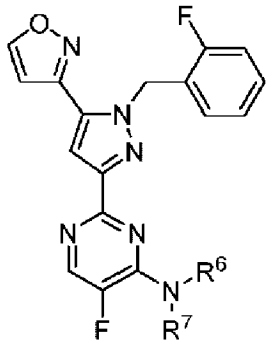


(9')

, и

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

41. Способ получения соединения формула VII:

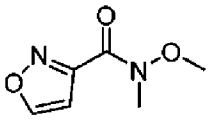


Формула VII

,

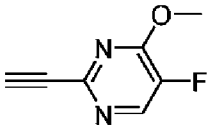
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида для формулы **(1')**:



(1')

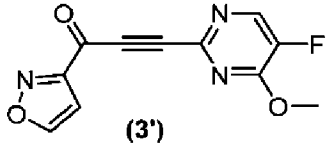
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

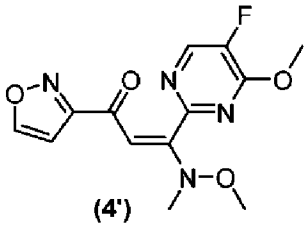
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

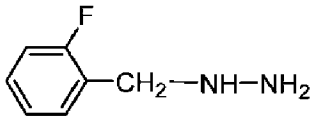
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



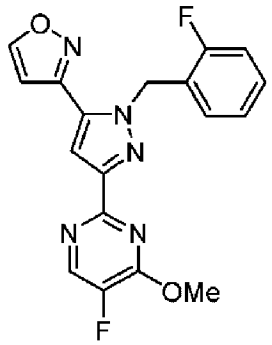
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



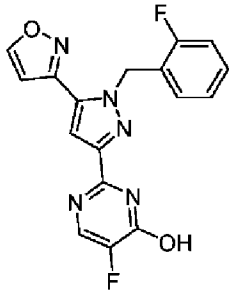
или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

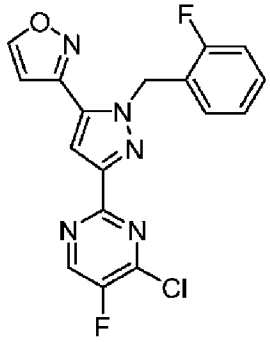
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

; и

vi) взаимодействие аминового соединения формулы **(10):**

(10)

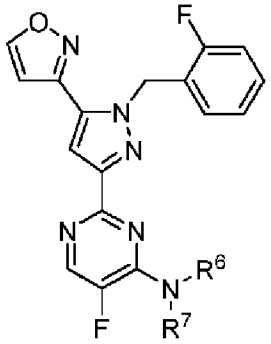
с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы VII, где:

R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или -$C(O)NH_2$.

42. Способ получения соединения формулы VII:

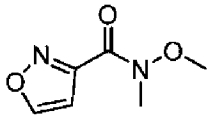


Формула VII

,

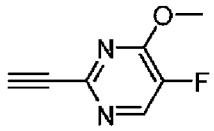
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

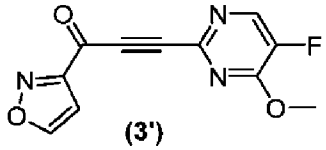
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

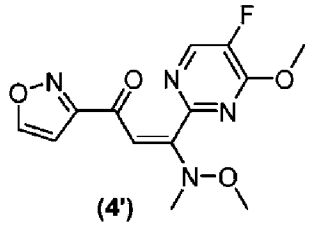
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

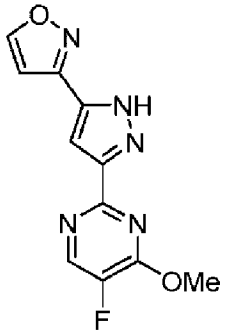
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4'):**



(4')

,

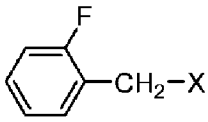
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



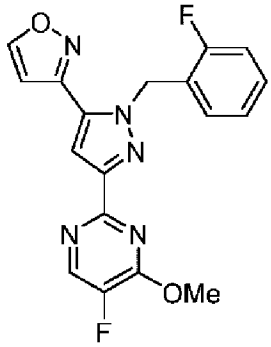
(24')

; и

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



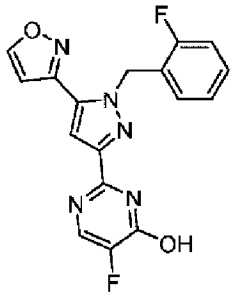
(23A)



Формула V

;

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:

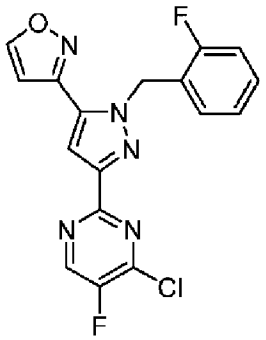


(9')

,

v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с

получением соединения формулы VI:



Формула VI , и

vi) взаимодействие аминового соединения формулы **(10):**

(10)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы VII, где:

X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата);

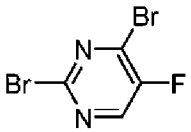
R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8; и

каждый R^8 независимо представляет собой -OH, C_{1-3} галогеналкил, галоген или -$C(O)NH_2$.

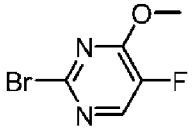
43. Способ по любому из пп. 34-42, где соединение формулы **(2)** получают способом, включающим следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидинового соединения формулы **(5)**:



(5)

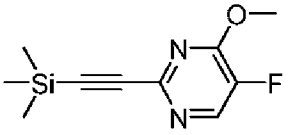
с основанием в метаноле или метоксидной солью в апротонном растворителе с получением бромпиримидинового соединения формулы **(6)**:



(6) ,

b) сочетание бромпиримидинового соединения формулы **(6)** с этинилтриметилсиланом, в апротонном органическом растворителе в присутствии

основания и Pd катализатора, необязательно в присутствии Cu(I) катализатора, с получением соединения формулы **(7)**:

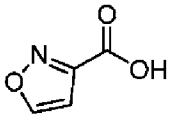


(7)

, и

c) десилилирование соединения формулы **(7)** с получением пиримидинового соединения **(2).**

44. Способ по любому из пп. 34-43, где соединение формулы **(1')** получают путем взаимодействия карбоновой кислоты формулы **(8')**:



(8')

с оксалилхлоридом или эквивалентным реагентом для амидного связывания, затем с N, O-диметилгидроксиламином или его солью, в присутствии основания с получением амида формулы **(1').**

45. Способ по любому из пп. 41-44, где R^6 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8.

46. Способ по п. 45, где R^6 представляет собой водород.

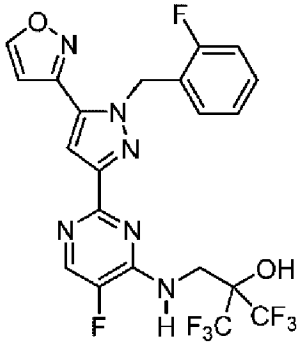
47. Способ по любому из пп. 41-46, где R^7 представляет собой водород или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 заместителями R^8.

48. Способ по п. 47, где R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8.

49. Способ по любому из пп. 41-48, где каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

50. Способ по пп. 41-49, где R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 3 заместителями R^8, и каждый R^8 независимо представляет собой -OH, трифторметил или $-C(O)NH_2$.

51. Способ получения соединения формулы IA:

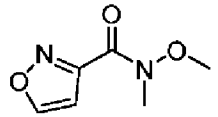


Формула IA

,

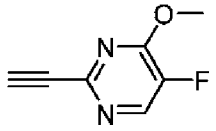
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

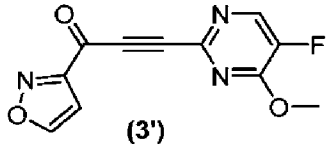
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

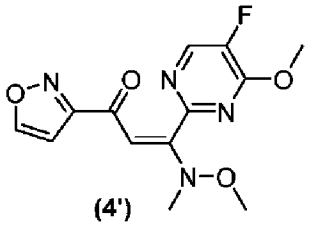
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

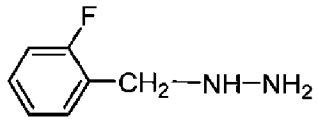
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



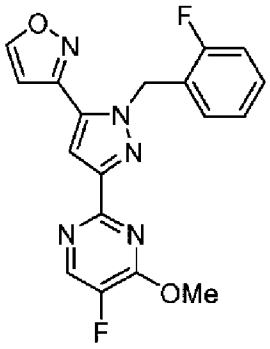
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



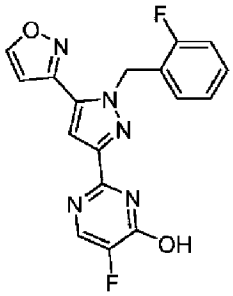
или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

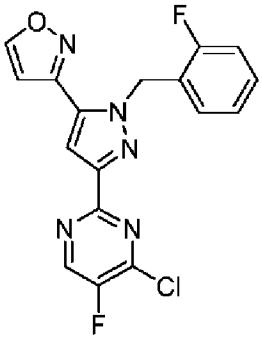
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

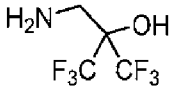
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

,

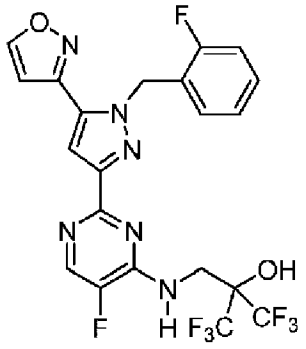
vi) взаимодействие амина формулы **(17)**:



(17)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IA.

52. Способ получения соединения формулы IA:

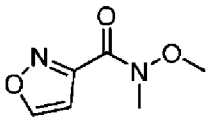


Формула IA

,

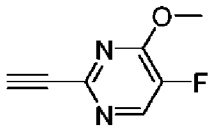
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

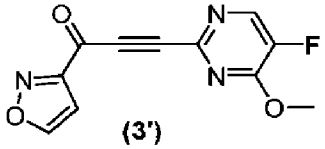
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

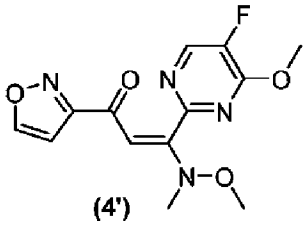
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

, и

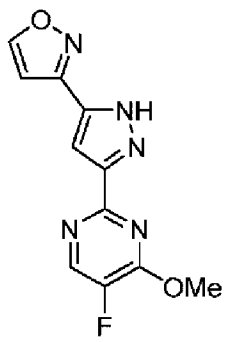
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

;

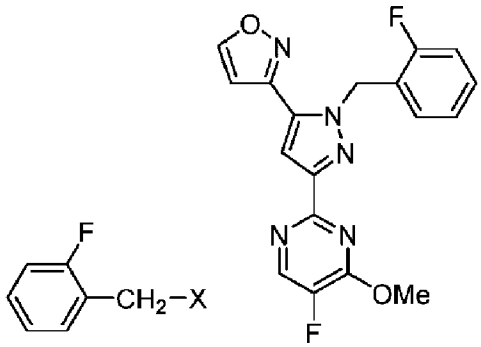
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

;

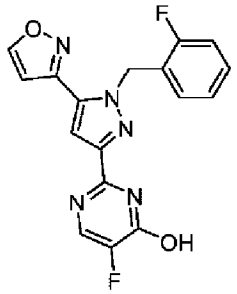
iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



(23A) **Формула V**

,

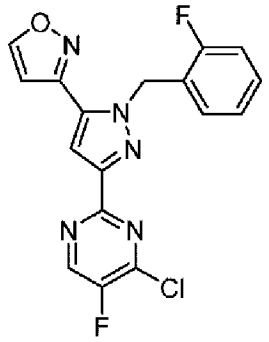
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

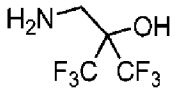
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(17)**:



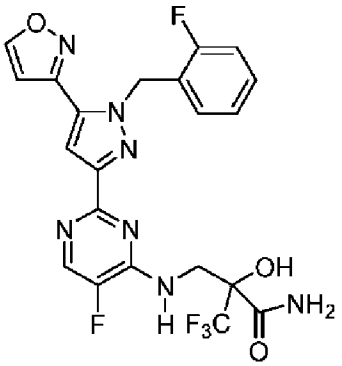
(**17**)

с соединением формулы VIA, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IA, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

53. Способ по п. 51 или 52, где способ дополнительно включает перекристаллизацию соединения формулы IA в смеси метанола и воды.

54. Способ по п. 53, где перекристаллизация включает следующие стадии: A') растворение соединения формулы IA в метаноле при температуре между 30°C и 65°C с получением метанольного раствора соединения формулы IA; B') фильтрование метанольного раствора соединения формулы IA со стадии A') с получением фильтрованного метанольного раствора соединения формулы IA; C') добавление воды к фильтрованному метанольному раствору соединения формулы IA при температуре между 50°C и 60°C с получением суспензии; D') охлаждение суспензии со стадии 3) с получением перекристаллизованного соединения формулы IA; и E') фильтрование и сушка перекристаллизованного соединения формулы IA.

55. Способ получения соединения формулы IB:

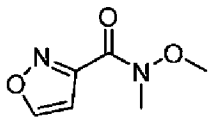


Формула IB

,

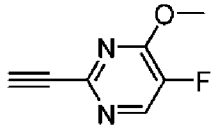
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида для формулы **(1')**:



(1')

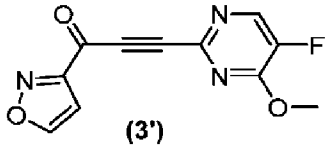
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

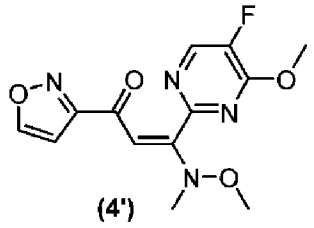
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

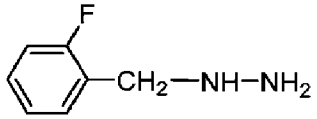
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



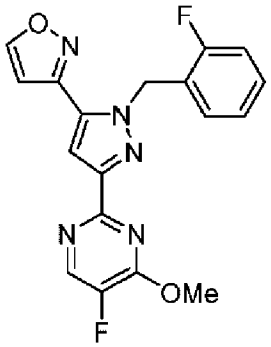
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:

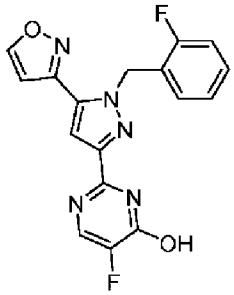


Формула V

,

iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения

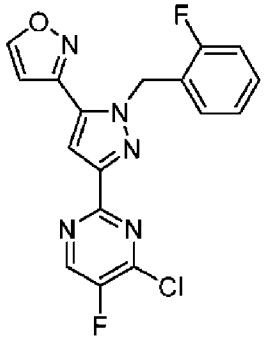
формулы **(9')**:



(9')

,

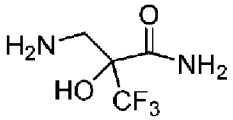
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

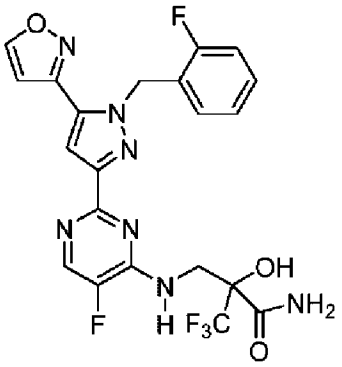
vi) взаимодействие амина формулы **(13)**:



(**13**)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IB.

56. Способ получения соединения формулы IB:

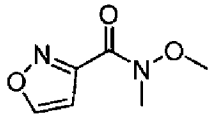


Формула IB

,

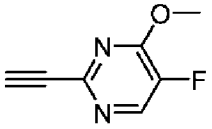
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

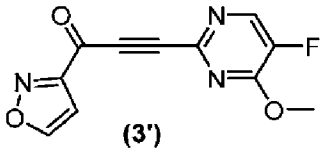
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

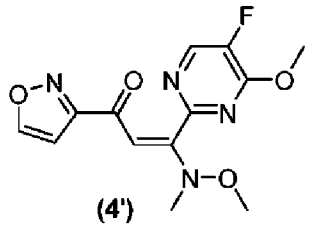
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

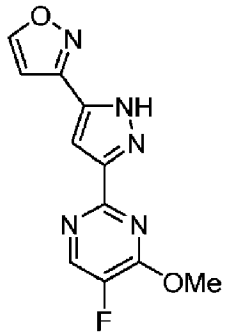
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

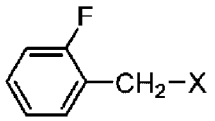
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



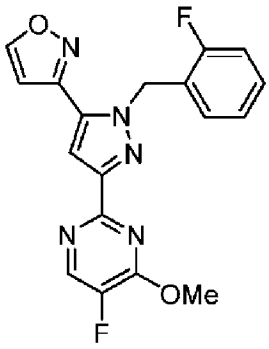
(24')

;

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



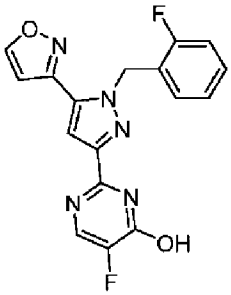
(23A)



Формула V

,

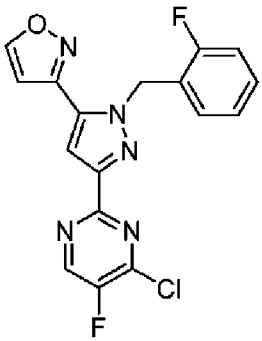
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

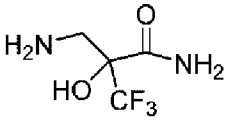
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

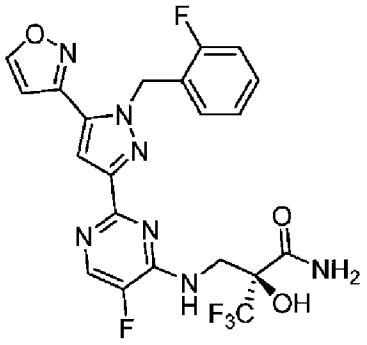
vi) взаимодействие амина формулы **(13)**:



(13)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IB, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

57. Способ получения соединения формулы IC:

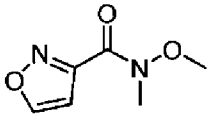


Формула IC

,

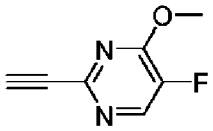
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида для формулы **(1')**:



(1')

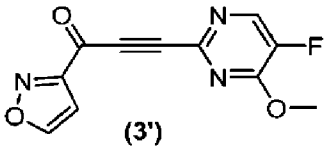
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

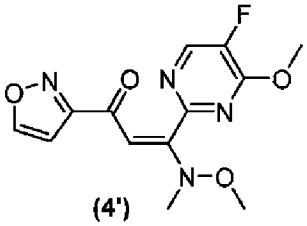
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

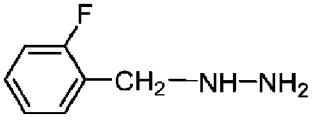
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

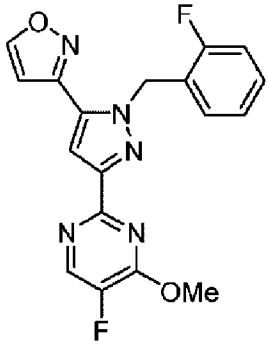
,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения

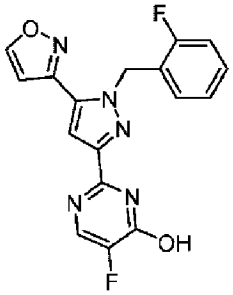
формулы V:



Формула V

,

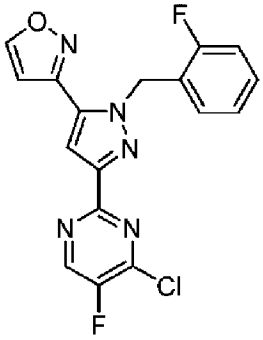
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

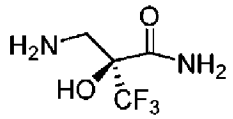
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



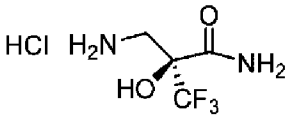
Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(19A)** или его HCl соли формулы **(19)**:



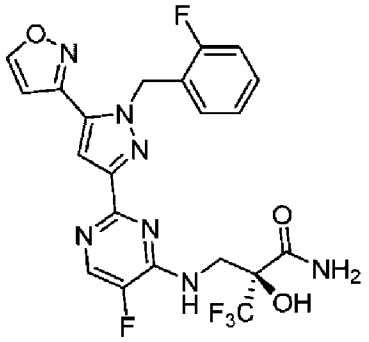
(19A)



(19)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IC.

58. Способ получения соединения формулы IC:

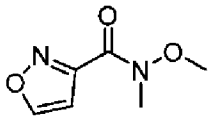


Формула IC

,

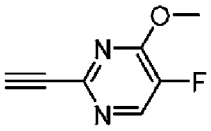
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

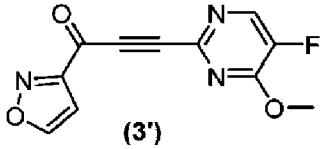
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

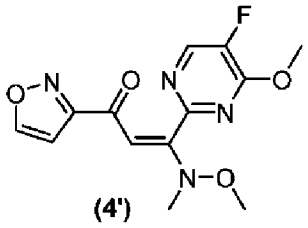
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

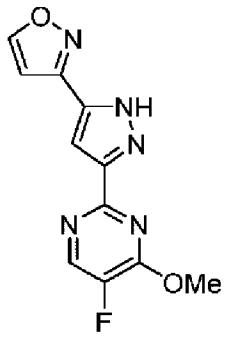
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

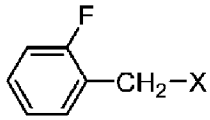
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



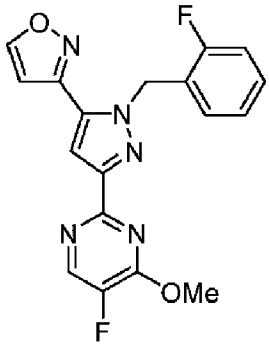
(24')

;

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



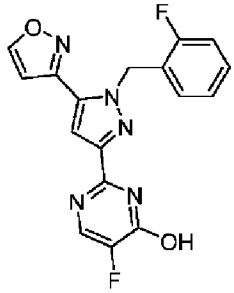
(23A)



Формула V

,

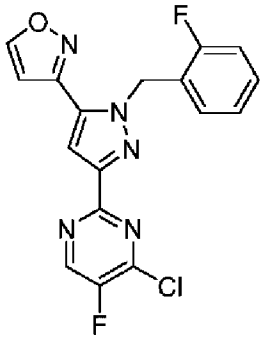
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

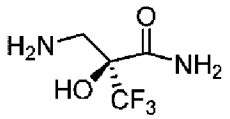
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



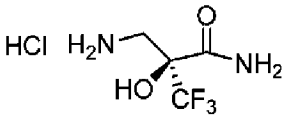
Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(19A)** или его HCl соли формулы **(19)**:



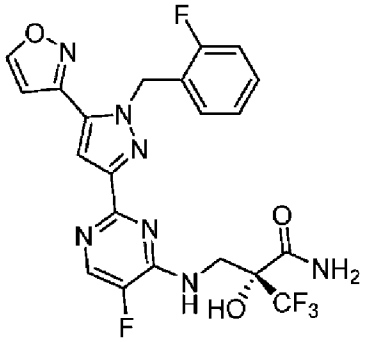
(19A)



(19)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IC, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

59. Способ получения соединения формулы ID:

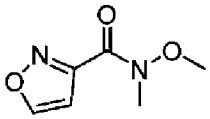


Формула ID

,

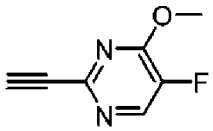
включает следующие стадии:

i) сочетание амида для формулы **(1')**:



(1')

с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:

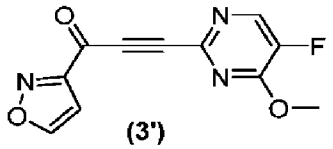


(2)

,

в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением,

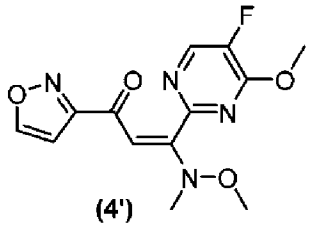
после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

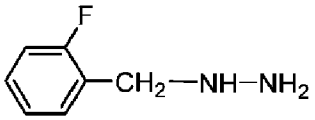
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



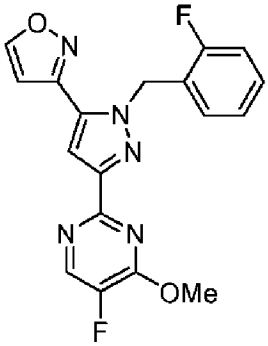
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



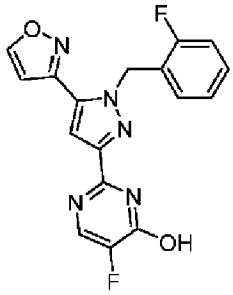
или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

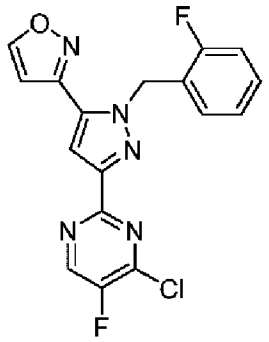
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

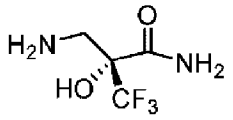
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



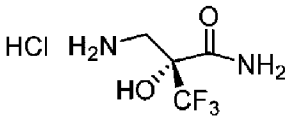
Формула VI

, и

vi) взаимодействие амина формулы **(15A)** или его HCl соли формулы **(15)**:



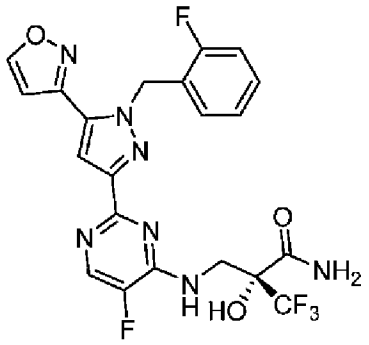
(15A)



(15)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы ID.

60. Способ получения соединения формулы ID:

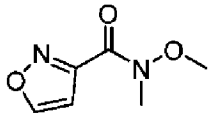


Формула ID

,

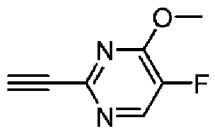
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

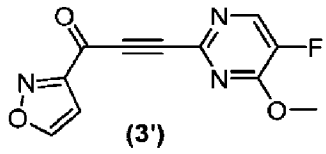
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

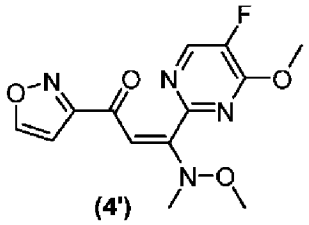
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

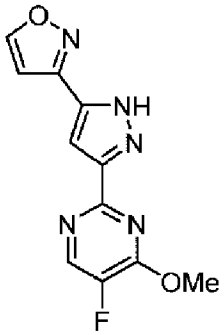
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

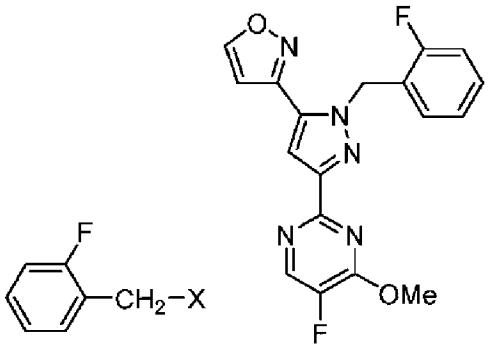
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

,

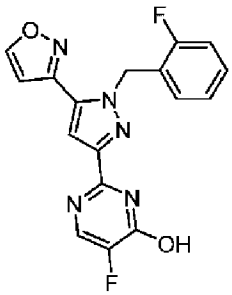
iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



(23A) Формула V

,

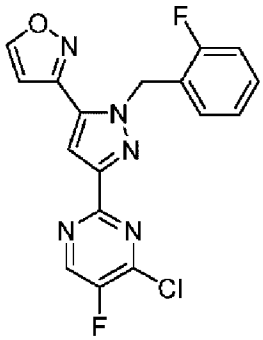
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

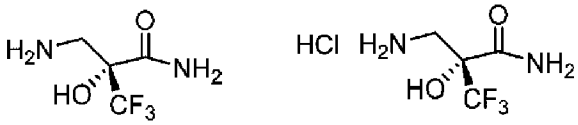
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



Формула VI

, и

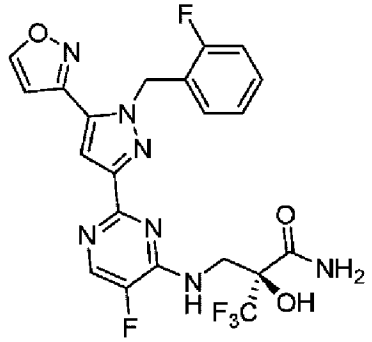
vi) взаимодействие амина формулы **(15A)** или его HCl соли формулы **(15)**:



(15A) **(15)**

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы ID, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (*например,* мезилата, тозилата или трифлата).

61. Способ получения соединения формулы IC:

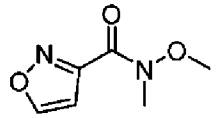


Формула IC

,

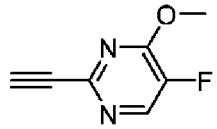
включает следующие стадии:

i) сочетание амида для формулы **(1')**:



(1')

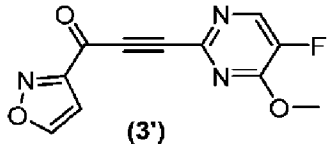
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

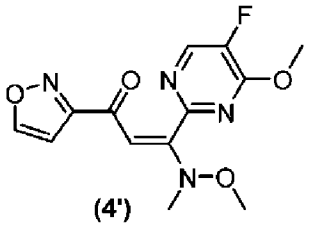
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

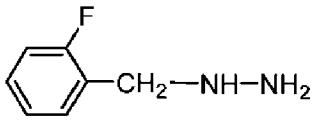
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



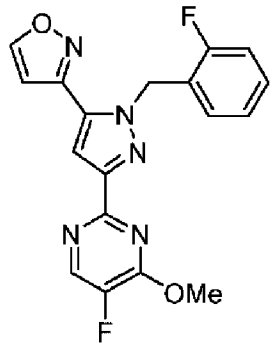
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



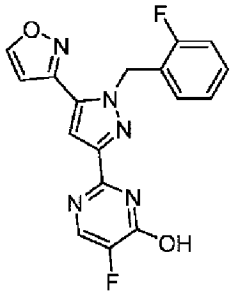
или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



ФормулаV

,

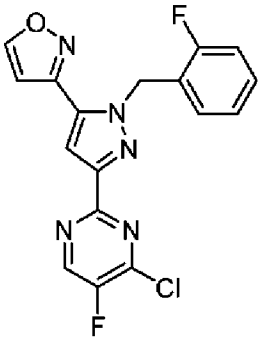
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

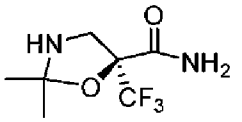
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:

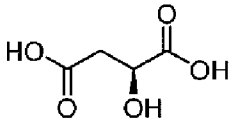


ФормулаVI

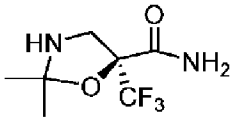
; и

vi) взаимодействие соли (L)-яблочной кислоты амина **(21)**, представленной формулой **(18)**:





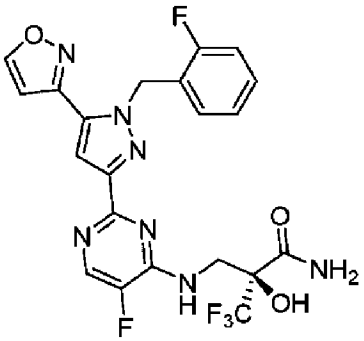
(18)



(21)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IC.

62. Способ получения соединения формулы IC:

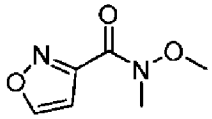


Формула IC

,

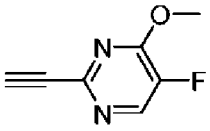
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

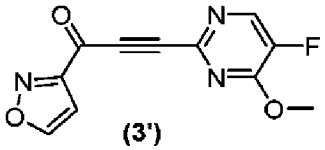
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

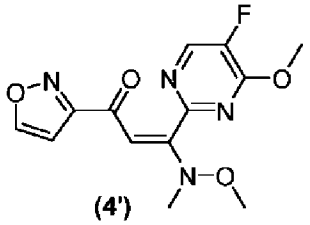
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

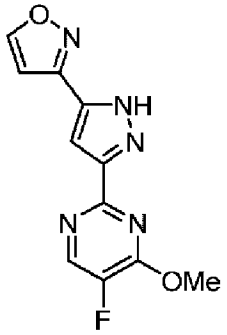
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

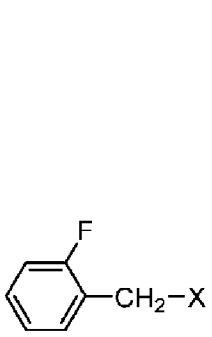
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



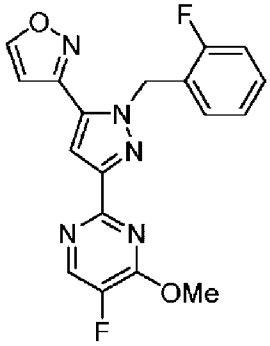
(24')

,

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**) с получением соединения формулы V:



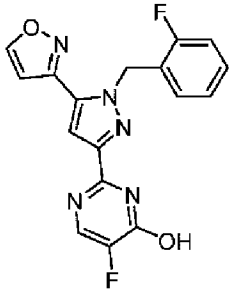
(23A)



Формула V

,

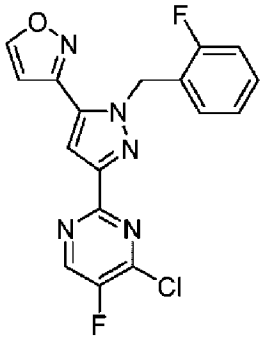
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

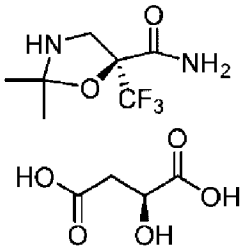
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:



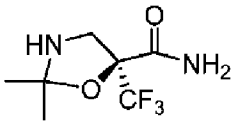
Формула VI

, и

vi) взаимодействие соли (L)-яблочной кислоты амина **(21)**, представленной формулой **(18)**:



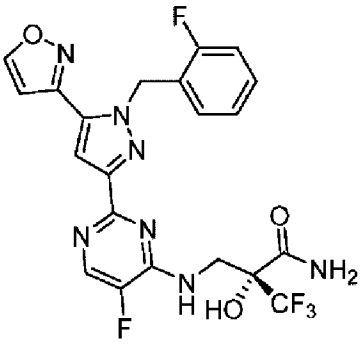
(**18**)



(**21**)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы IC, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

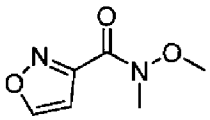
63. Способ получения соединения формулы ID:



Формула ID

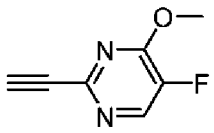
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(**1'**)

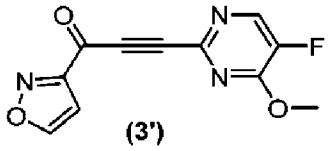
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

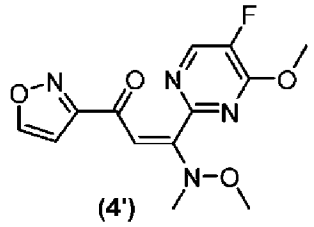
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**



(3')

,

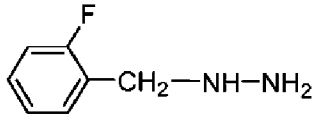
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли, смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



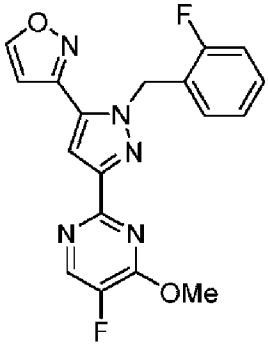
(4')

,

iii) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином формулы



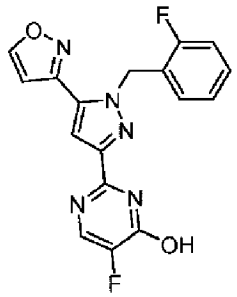
или его солью, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы V:



Формула V

,

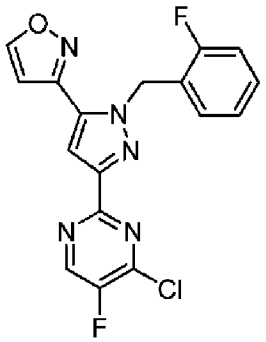
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

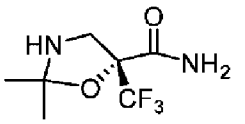
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:

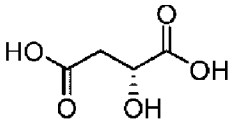


Формула VI

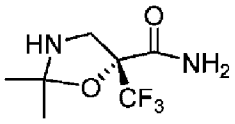
, и

vi) взаимодействие соли (D)-яблочной кислоты амина (**20**), представленной формулой (**14**):





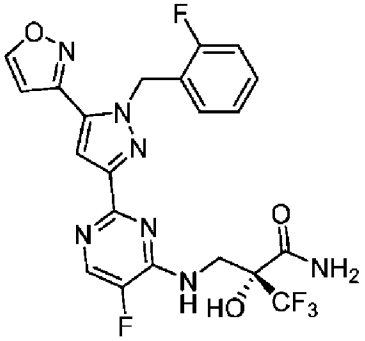
(14)



(20)

с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы ID.

64. Способ получения соединения формулы ID:

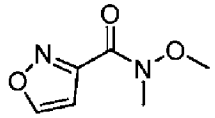


Формула ID

,

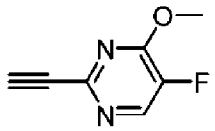
включающий следующие стадии:

i) сочетание амида формулы **(1')**:



(1')

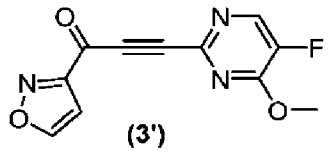
с пиримидиновым соединением формулы **(2)**:



(2)

,

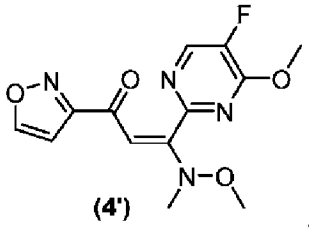
в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением, после гашения кислотой, промежуточного соединения формулы **(3')**:



(3')

,

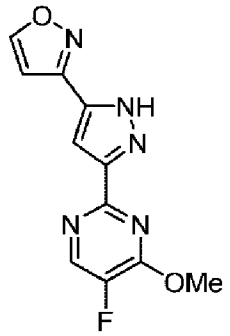
ii) при pH >5, необязательно в присутствии добавленного N, O-диметилгидроксиламина или его соли (например, HCl соли), смеси дают прореагировать с получением соединения формулы **(4')**:



(4')

,

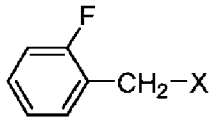
iiia) осуществление конденсации соединения формулы **(4')** с гидразином (например, гидразин гидратом) с получением соединения формулы (**24'**):



(24')

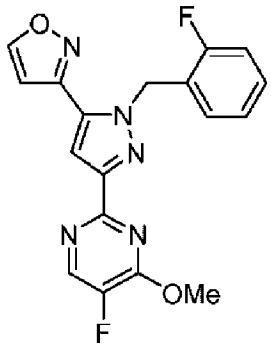
,

iiib) алкилирование промежуточного соединения формулы (**24'**) алкилирующим агентом формулы (**23A**)



(23A)

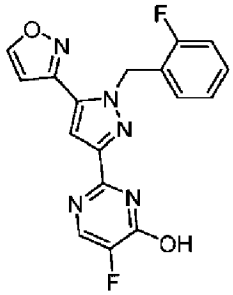
с получением соединения формулы V:



Формула V

,

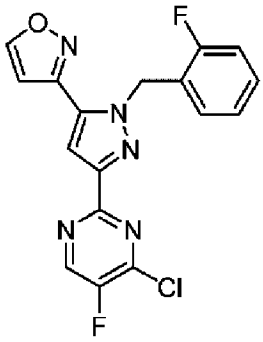
iv) деметилирование соединения формулы V с получением спиртового соединения формулы **(9')**:



(9')

,

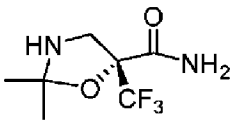
v) хлорирование спиртового соединения формулы **(9')** фосфорилхлоридом с получением соединения формулы VI:

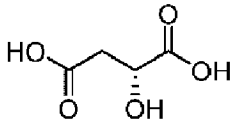


Формула VI

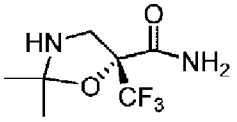
, и

vi) взаимодействие соли (D)-яблочной кислоты амина (**20**), представленной формулой (**14**):





(**14**)



(**20**)

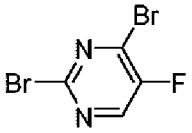
с соединением формулы VI, необязательно в присутствии основания, с получением соединения формулы ID, где X представляет собой удаляемую группу, выбранную из -Br, -I, -Cl, -F и эфира сульфокислоты (например, мезилата, тозилата или трифлата).

65. Способ по п. 63 или 64, дополнительно включающий стадию кристаллизации соединения формулы ID с получением Формы B соединения.

66. Способ по п. 65, где кристаллизация включает следующие стадии: A) растворение соединения формулы ID в ацетонитриле и воде при температуре между 40°C и 80°C с получением раствора соединения; B) фильтрование раствора со стадии A) с получением фильтрованного раствора соединения; C) нагревание фильтрованного раствора при температуре между 40°C и 80°C и добавление воды с получением суспензии; D) охлаждение суспензии со стадии C) с получением кристаллической Формы B соединения формулы ID; и E) фильтрование и сушка кристаллической Формы B соединения формулы ID.

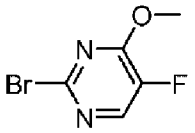
67. Способ по любому из пп. 34-66, где соединение формулы **(2)** получают способом, включающим следующие стадии:

a) взаимодействие дибромпиримидинового соединения формулы **(5)**:



(5)

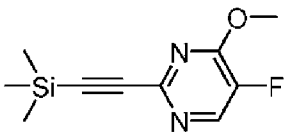
с основанием в метаноле или метоксидной солью в апротонном растворителе с получением бромпиримидинового соединения формулы **(6)**:



(6)

,

b) сочетание бромпиримидинового соединения формулы **(6)** с этинилтриметилсиланом, в апротонном органическом растворителе в присутствии основания и Pd катализатора, необязательно в присутствии Cu(I) катализатора, с получением соединения формулы **(7)**:

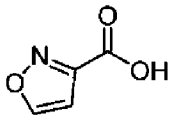


(7)

, и

c) десилилирование соединения формулы **(7)** с получением пиримидинового соединения **(2).**

68. Способ по любому из пп. 34-67, где соединение формулы **(1')** получают путем взаимодействия карбоновой кислоты формулы **(8')**



(8')

с оксалилхлоридом или эквивалентным реагентом для амидного связывания, затем с N, O-диметилгидроксиламином или его солью, в присутствии основания с получением амида формулы **(1').**

69. Способ по любому из пп. 34-68, где основание на стадии i) представляет собой н-бутиллитий.

70. Способ по любому из пп. 34-69, где способ включает контактирование реакционного продукта реакции между амидом формулы (**1'**) и пиримидиновым соединением формулы (**2**) с раствором, включающим *N, O*-диметилгидроксиламин или его соль, и кислотой с получением соединения формулы (**4'**).

71. Способ по п. 70, где раствор включает *N, O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид.

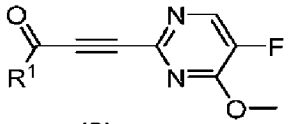
72. Способ по п. 70 или 71, где кислота представляет собой водную кислоту.

73. Способ по п. 72, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

74. Способ по п. 70 или 71, где кислота представляет собой ледяную уксусную кислоту.

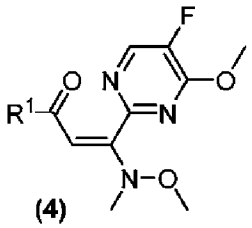
75. Способ по любому из пп. 3, 5, 7, 9, 11-33, 36, 40, 42-50, 52-54, 56, 58, 60, 62 и 64-74, где X представляет собой -Br.

76. Соединение формулы **(3)** или **(4)**:



(3)

; или



(4)

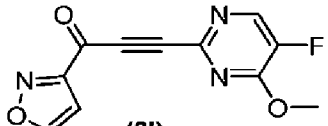
,

где R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; необязательно замещенные заместителями, вплоть до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или метила; где указанное 5 или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, S или O.

77. Соединение по п. 76, где R^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо.

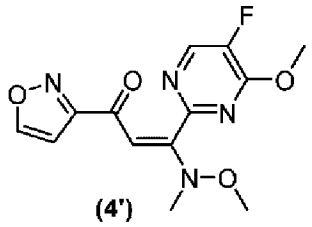
78. Соединение по п. 77, где R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O.

79. Соединение по п. 78, где соединение представлено формулой **(3')** или **(4'):**



(3')

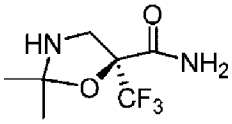
; или

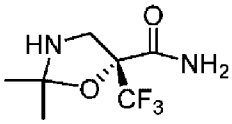


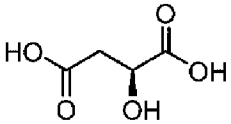
(4')

.

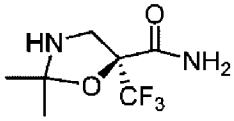
80. Соединение, представленное любой из следующих формул:



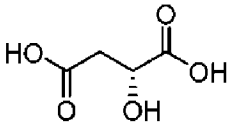




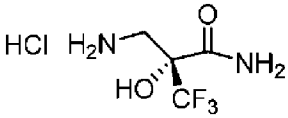
(18) ;



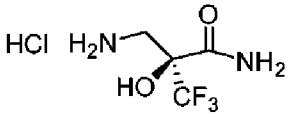
(21) ;



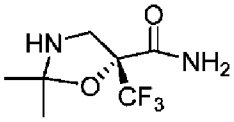
(14) ;



(15) ;

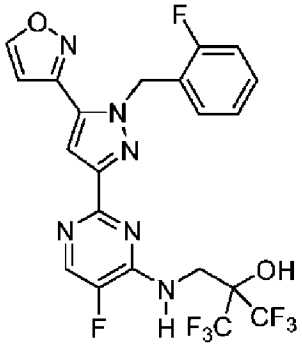


(19) и



(20) .

81. Кристаллическая Форма А соединения формулы IA:



Формула IA

,

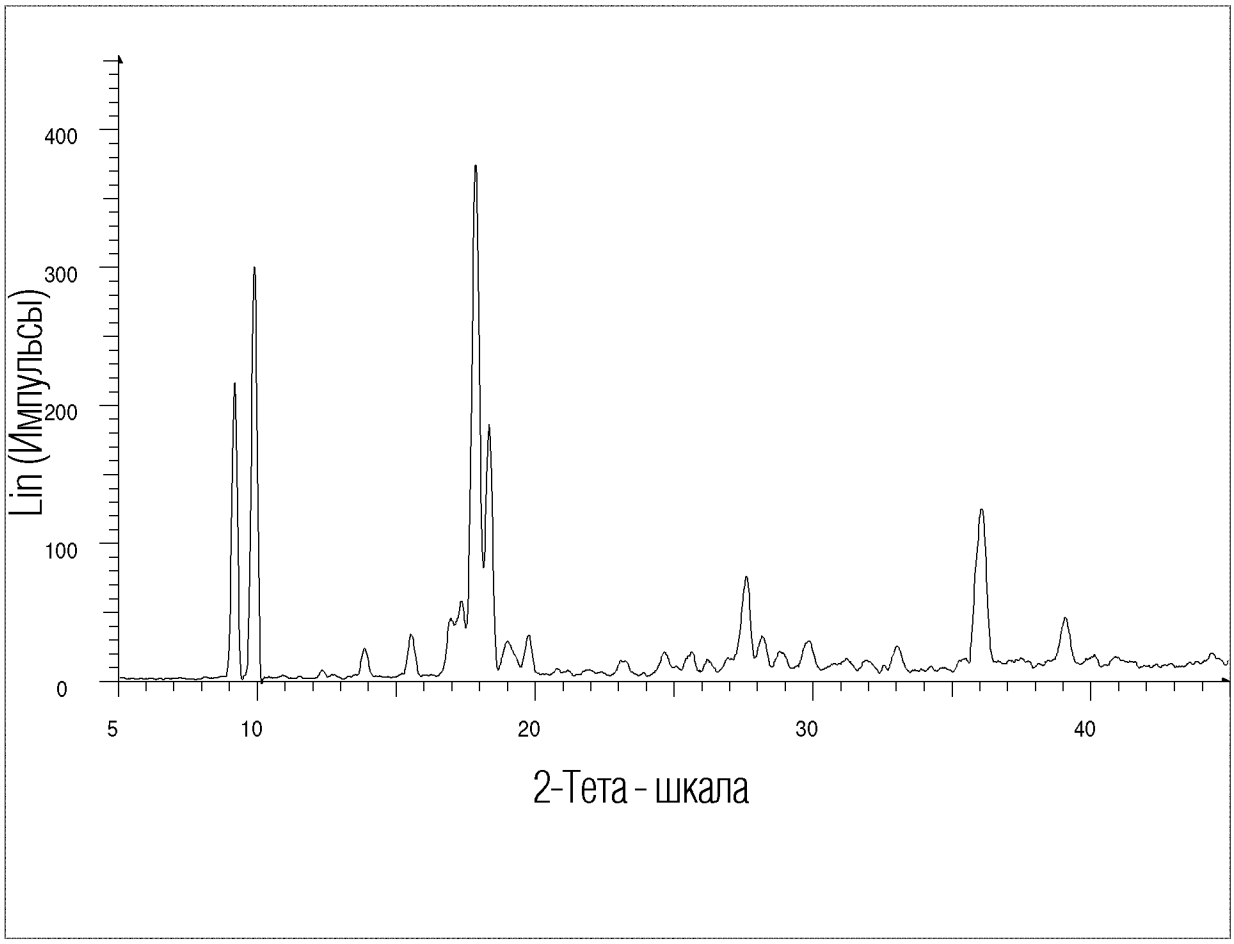
имеющая по меньшей мере один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь основных пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме (XRPD), выбранных из 4,2, 9,1, 9,8, 17,2, 17,7, 18,2, 27,5 и 36,0 градусов угла 2Θ.

82. Кристаллическая Форма А по п. 81, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму Фиг. 1.

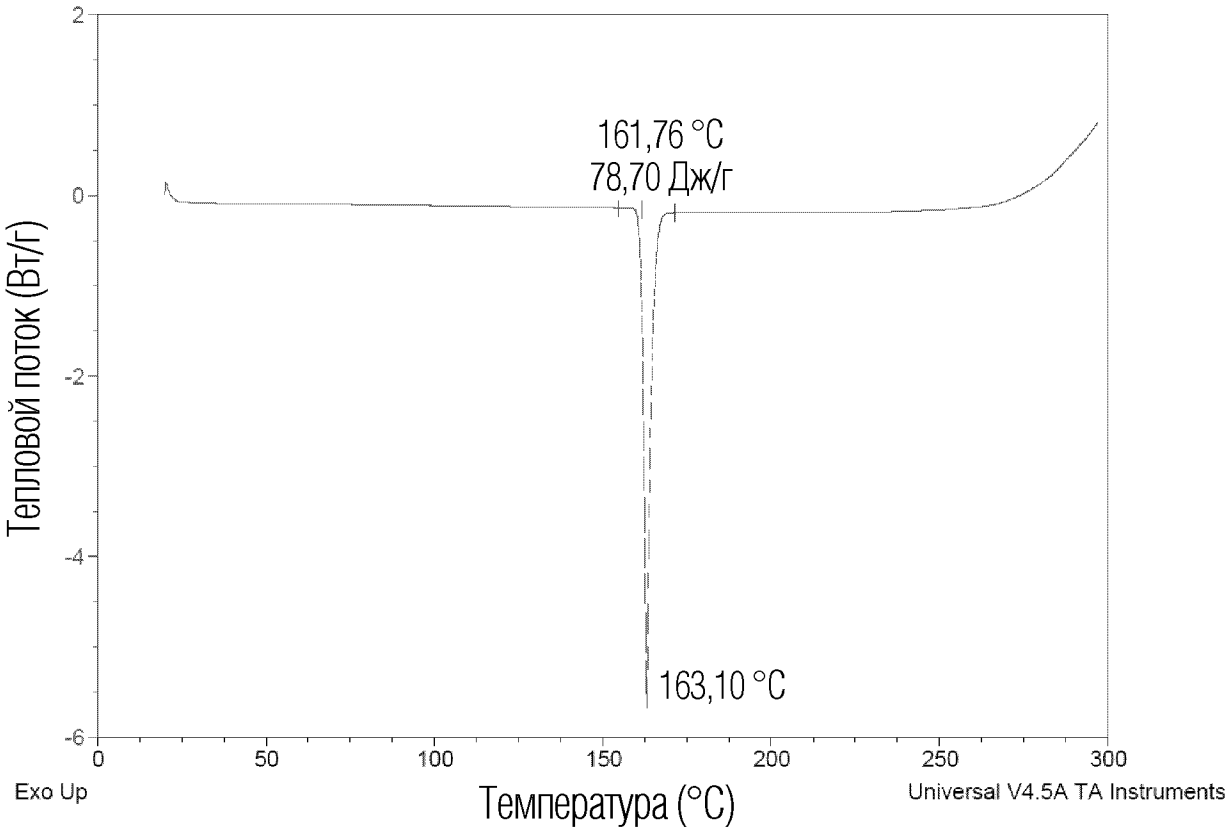
83. Кристаллическая Форма А по п. 81 или 82, имеющая начало эндотермического перехода при температуре между 160°C и 165°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

84. Кристаллическая Форма А по п. 83, где начало эндотермического перехода происходит при 163,1°C.

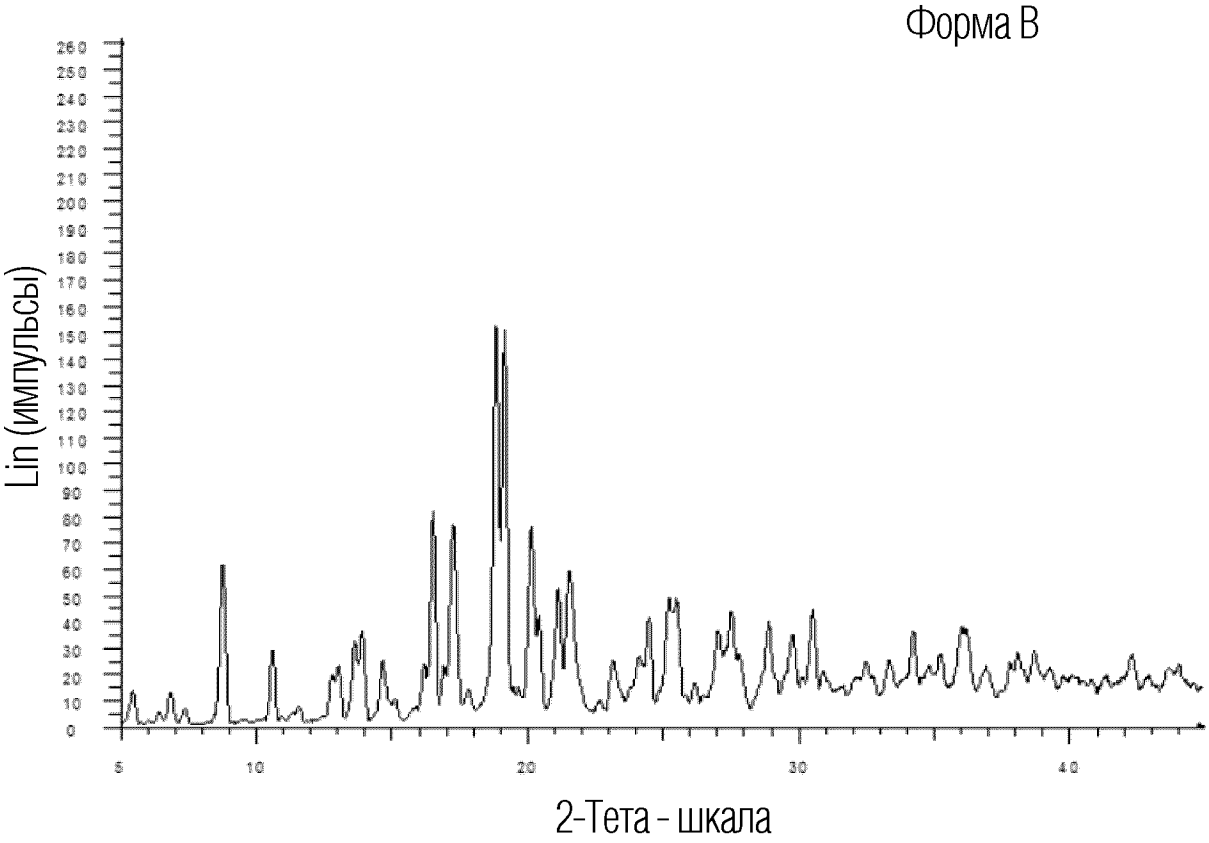
85. Кристаллическая Форма А по любому из пп. 81-84, где по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% соединения представляет собой кристаллическую Форму А соединения.



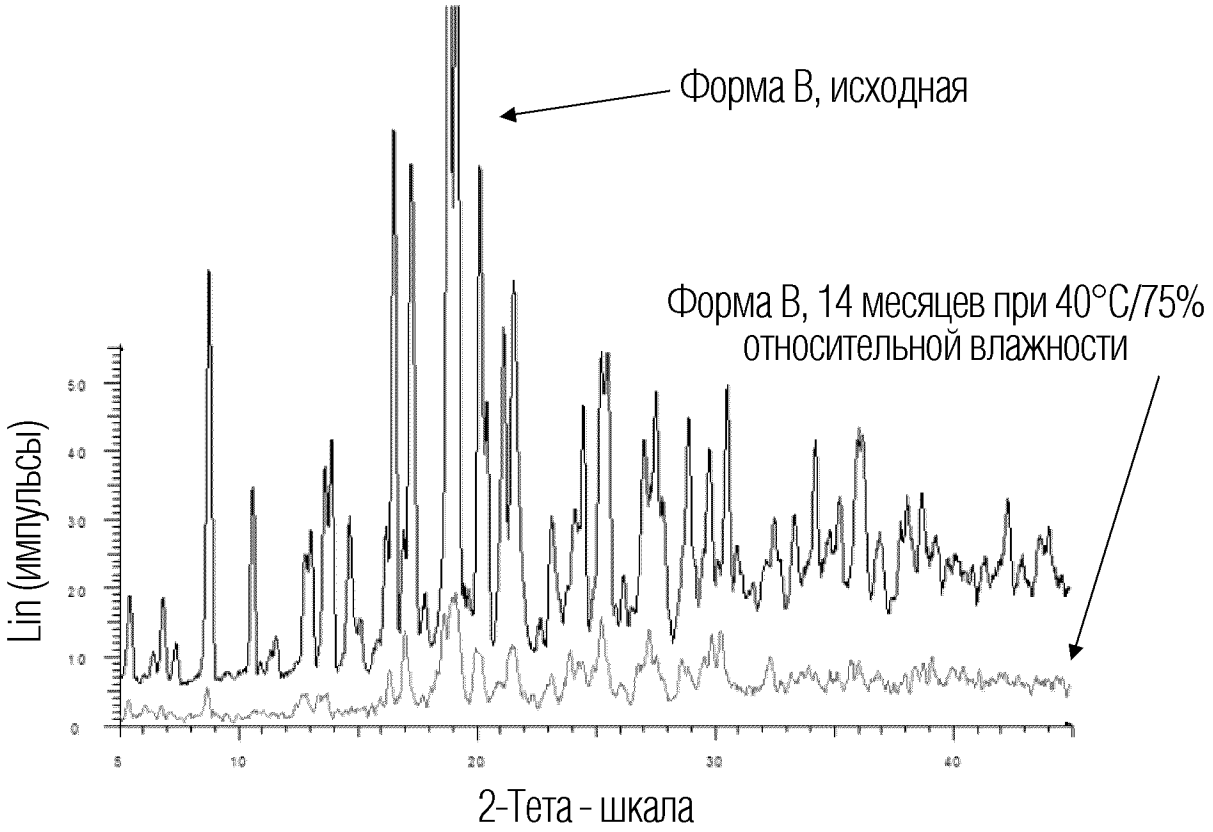
ФИГ. 1


161,76 °C
78,70 Дж/г
163,10 °C
Тепловой поток (Вт/г)
Температура (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments
2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
300

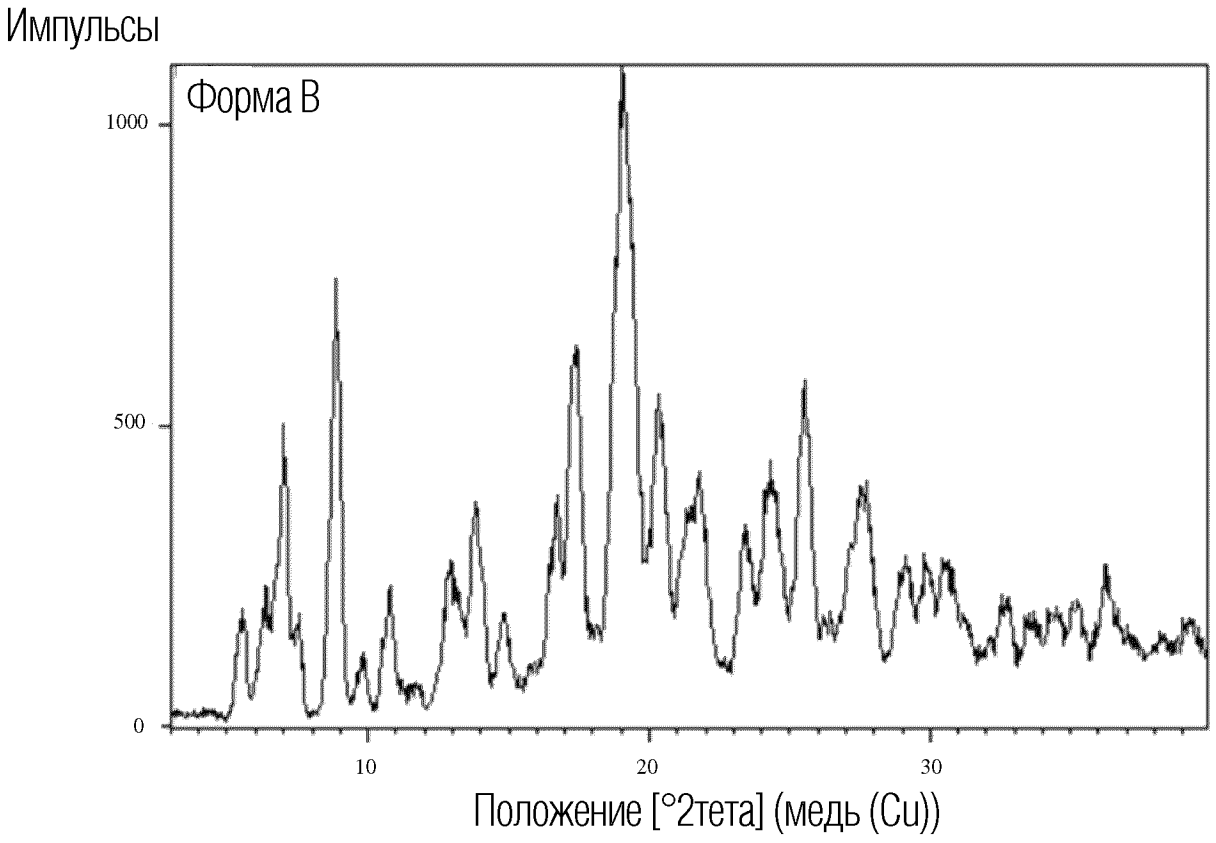
ФИГ. 2



ФИГ. 3А


Форма B, исходная
Форма B, 14 месяцев при 40°C/75% относительной влажности
Lin (импульсы)
0
10
20
30
40
50
5
10
20
30
40
2-Тета - шкала

ФИГ. 3B



ФИГ. 3C