

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038950**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.12
- (21) Номер заявки
201892615
- (22) Дата подачи заявки
2017.05.17
- (51) Int. Cl. **C07D 213/74** (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

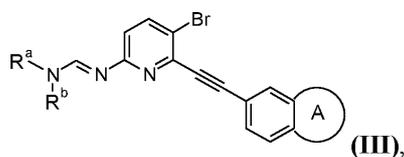
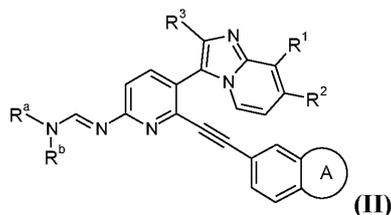
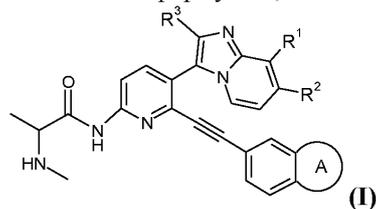
(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 6-АЛКИНИЛ-ПИРИДИНА**

- (31) **16170489.5**
- (32) **2016.05.19**
- (33) **EP**
- (43) **2019.06.28**
- (86) **PCT/EP2017/061885**
- (87) **WO 2017/198734 2017.11.23**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**
- (72) Изобретатель:
**Лу Гуанхуа, Хухлер Гюнтер,
Крюгер Томас, Пангерль Михаэль,
Сантагостино Марко (DE), Дерозье
Жан-Николя (US)**
- (74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**
- (56) **WO-A1-201312729
WO-A1-2016023858
MARVIN M. HANSEN ET AL.: "Boronic
Acids and Derivatives-Probing the Structure-
Activity Relationships for Mutagenicity", ORGANIC
PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol.
19, no. 11, 20 November 2015 (2015-11-20), pages
1507-1516, XP055281113, US ISSN: 1083-6160,
DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00150 cited in the
application Introduction
PAUL E. ZHICHKIN ET AL.: "The Use
of Formamidine Protection for the Derivatization
of Aminobenzoic Acids", THE JOURNAL OF
ORGANIC CHEMISTRY, vol. 73, no. 22, 21
November 2008 (2008-11-21), pages 8954-8959,
XP055281117, US ISSN: 0022-3263, DOI:
10.1021/jo8017186 cited in the application the whole
document**

- (57) Изобретение включает описание новых промежуточных соединений, новых стадий получения, которые приводят к новому и улучшенному способу получения промежуточных соединений и конечных соединений, т.е. производных 6-алкинил-пиридина. Промежуточные соединения в соответствии с изобретением являются применимыми для получения производных 6-алкинил-пиридина, которые являются пригодными для лечения злокачественного новообразования.

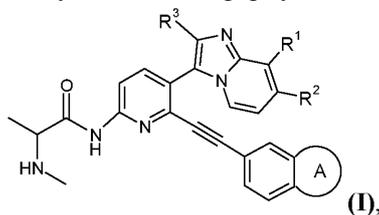
B1**038950****038950 B1**

Настоящее изобретение относится к способу получения производных 6-алкинил-пиридин-имидазопиридина и их фармацевтически приемлемой соли. В частности, способ в соответствии с изобретением относится к способу синтеза соединений формулы I, II или III



где группы R^1 - R^3 , R^a и R^b имеют значения, указанные ниже, и к новым промежуточным соединениям этого способа.

Данное изобретение включает описание новых промежуточных соединений, новых стадий получения, которые приводят к новому и улучшенному способу получения промежуточных соединений и конечных соединений, т.е. производных 6-алкинил-пиридина. Промежуточные соединения в соответствии с изобретением являются применимыми для получения производных 6-алкинил-пиридина, которые являются пригодными для лечения злокачественного новообразования. Более подробно, способ в соответствии с изобретением относится к синтезу соединений формулы



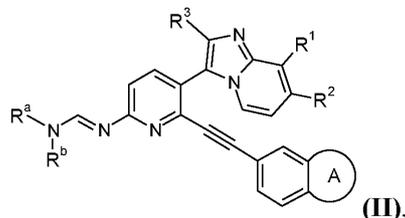
где А отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-3}$ алкильной группой;

R^1 выбран из водорода, $-C_{1-3}$ алкила и галогена;

R^2 выбран из водорода, $-C_{1-3}$ алкила и галогена;

R^3 выбран из $-C_{1-3}$ алкила и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-3}$ алкилом или $-O-C_{1-3}$ алкилом.

В другом варианте осуществления способ в соответствии с изобретением относится к синтезу соединений формулы



где А отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-3}$ алкильной группой;

R^1 выбран из водорода, $-C_{1-3}$ алкила и галогена;

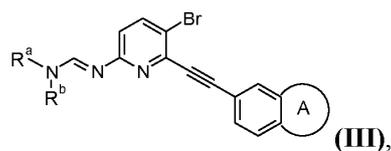
R^2 выбран из водорода, $-C_{1-3}$ алкила и галогена;

R^3 выбран из $-C_{1-3}$ алкила и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-3}$ алкилом или $-O-C_{1-3}$ алкилом;

R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из $-C_{1-4}$ алкила и $-CH_2$ -фенила; или

R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота.

В другом варианте осуществления способ в соответствии с изобретением относится к синтезу соединений формулы



где A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой;

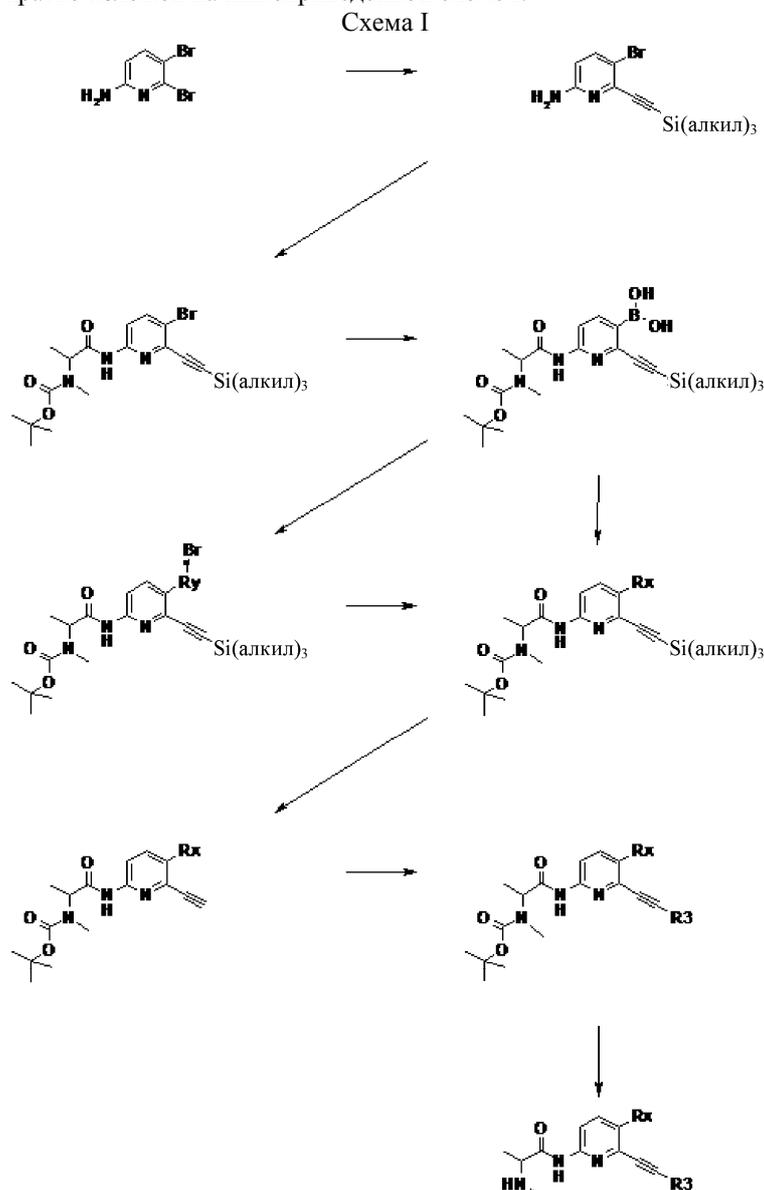
R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из -C₁₋₄алкила и -CH₂-фенила; или

R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота.

Предпосылки создания изобретения

Производные 6-алкинил-пиридина и их соли являются известными из следующих патентов и патентных заявок: US 8859541, WO 2013/127729, WO 2016/023858. Эти патентные заявки раскрывают соединения, способ их получения и применение соединений или их солей в фармацевтической композиции для лечения онкологических или неонкологических заболеваний посредством ингибирования пролиферации целевых клеток, отдельно или в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами. Механизмом действия, посредством которого происходит пролиферация целевых клеток, является по сути взаимодействие белок-белок и в особенности ингибирование IAP-SMAC.

В US 8859541, WO 2013/127729 и WO 2016/023858 описан способ синтеза производных 6-алкинил-пиридина, который кратко изложен на нижеприведенной схеме I.



В частности, способ предшествующего уровня техники включает реакцию кросс-сочетания Соно-

гаширы в положении С-6 пиридинового кольца между 5,6-дибромпиридин-2-иламином и триалкилсилилацетиленом с получением Si(алкил)₃ защищенного 6-алкинилпиридина. Это, в свою очередь, ацилируют в NH₂-фрагменте на С-2 с использованием 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислоты. После этого в положении С-5 пиридинового кольца устанавливают имидазо[1,2-а]пиридиновый заместитель (R_x или R_yBr) с помощью двухстадийной последовательной реакции, которая включает борилизацию Мияура, с последующей реакцией кросс-сочетания Сузуки. После соответствующей функционализации имидазо[1,2-а]пиридинового фрагмента (R_yBr или R_x) путь синтеза продолжается удалением кремниевой защитной группы на алкинном фрагменте, что в конечном итоге позволяет реализовать вторую реакцию сочетания по типу Соногаширы для установки R³ группы перед удалением защитной группы N-Вос для завершения синтеза.

Способ, описанный в предшествующем уровне техники, имеет следующие недостатки: прежде всего используют производные бороновой кислоты. Кроме того, пять промежуточных продуктов несут дорогостоящую триалкилсилильную группу, и эти промежуточные продукты можно очищать только с помощью хроматографии.

Соответственно, способ, описанный в предшествующем уровне техники, плохо подходит для технического использования в промышленном масштабе из-за кропотливой стадии очистки и производных бороновой кислоты, а также триалкилсилильной группы, которые трудно поддаются обработке.

Как будет ясно ниже, способ в соответствии с изобретением не только преодолевает вышеупомянутые недостатки, но также показывает усовершенствование способа, описанного в уровне техники. Следовательно, способ в соответствии с настоящим изобретением представляет среди других следующие замечательные преимущества по сравнению со способами, уже описанными в уровне техники.

Первым преимуществом способа в соответствии с изобретением является то, что он является более конвергирующим. Фактически, способ предшествующего уровня техники основан на (семи) восьмистадийном линейном синтезе, тогда как новый синтез более конвергирующий, что приводит к шести стадиям, что улучшает общую эффективность и пропускную способность синтеза.

Второе преимущество заключается в том, что улучшенный способ позволяет избежать использования промежуточных продуктов борной кислоты (или их сложных эфиров) и диборонных соединений, используемых для их получения, посредством борилирования Мияура. Как также указано выше, этот класс соединений, как известно, создает риск для здоровья, связанный с их обработкой (Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 1507-1516). Этого можно избежать, используя способ в соответствии с изобретением.

Третье преимущество заключается в том, что в улучшенном способе используют защитную N,N-диметилформамидинную группу (J. Org. Chem., 2008, 73 (22), 8954-8959) для маскирования -NH₂ функциональности на пиридиновом ядре. Эта защитная группа очень проста в установке, удивительно стабильная при используемых условиях реакции и легко удаляется при различных условиях, совместимых с присутствием алкинового фрагмента. Кроме того, защитная N,N-диметилформамидинная группа позволяет проводить реакции кросс-сочетания с использованием основных металлоорганических реагентов, таких как органоцинкавые соединения, и оказалась существенной для методики прямого арилирования с использованием имидазо[1,2-а]пиридинов в качестве нуклеофилов.

Четвертое преимущество заключается в том, что в способе в соответствии с изобретением полиароматическое ядро получают вверх по потоку в последовательности синтеза, используя условия, которые могут применяться для крупномасштабного производства и более адаптированы по отношению к окружающей среде, чем способы, уже известные из уровня техники. Таким образом, стадии, ведущие к целевым промежуточным соединениям III (см. схему II), проводят при высоких концентрациях. Это означает уменьшение выхода объем-время (VTO), который обратно коррелирует со стоимостью аренды завода и снижением стоимости растворителя и расходов. Кроме того, (поли)ароматические промежуточные соединения, не содержащие 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропаноил и липофильные три(пропан-2-ил)силильные фрагменты, такие как промежуточные соединения А-М, приведенные в улучшенном способе, обычно являются высококристаллическими соединениями, и их очистка может быть в основном проведена путем кристаллизации с очевидными преимуществами по сравнению с очисткой с помощью колоночной хроматографии, которая необходима в соответствии с вышеупомянутыми патентными заявками.

Пятым преимуществом улучшенного способа является крайне ограниченное использование лабильных триалкилсилильных защитных групп. Таким образом, триметилсилильную группу используют в качестве временной защитной группы только для получения промежуточного соединения E1. В изначальном способе триалкилсилильная защитная группа вводится в самом начале и поддерживается для большей части последовательности синтеза. Таким образом, использование дорогостоящего этинилтри(пропан-2-ил)силана необходимо для предотвращения нежелательного снятия защитной группы в течение последовательности синтеза.

Шестое преимущество заключается в том, что хотя в вышеупомянутых патентных заявках дорогой и чувствительный 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропаноильный фрагмент вводят в самом начале последовательности синтеза, в улучшенном способе, это устанавливается в самом конце синтеза. Это подразумевает экономическое преимущество, повышенную устойчивость препаратов с зна-

чительно меньшим риском рацемизации в случае использования 2-метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропаноиновой кислоты и уменьшения образования побочных продуктов в экспериментальных условиях.

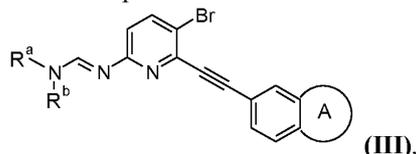
Подробное описание изобретения

Таким образом, авторы настоящего изобретения достигли настоящего изобретения, разработав новый способ крупномасштабного производства с высоким выходом 6-алкинил-пиридиновых соединений и промежуточных соединений по пути к их синтезу.

Способ в соответствии с настоящим изобретением является конвергентным способом и представляет несколько альтернативных вариантов, как показано на следующей схеме II с использованием следующей номенклатуры.

Общее описание способа в соответствии с изобретением

В первом варианте осуществления изобретение относится к способу синтеза соединений формулы



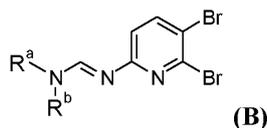
где A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-3}$ алкильной группой;

R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из $-C_{1-4}$ алкила и $-CH_2$ -фенила; или

R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота;

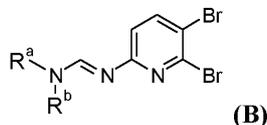
причем способ включает следующие стадии:

получение соединения формулы

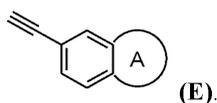


путем введения в реакцию 5,6-дибром-пиридин-2-ил-амина с 1,1-диалкокси-N,N-диалкилметил-амином формулы $(R^zO)_2-CHN(R^a, R^b)$, где R^z представляет собой $-C_{1-3}$ алкильную группу;

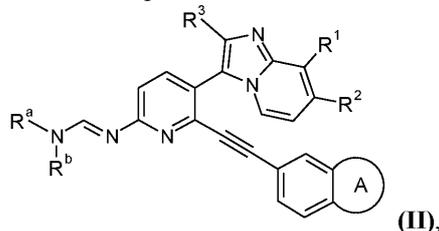
введение в реакцию соединения формулы



с соединением формулы

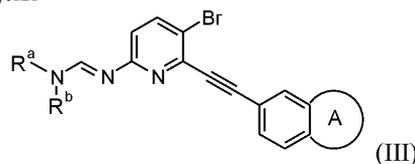


Во втором варианте осуществления изобретение относится к способу синтеза соединения формулы

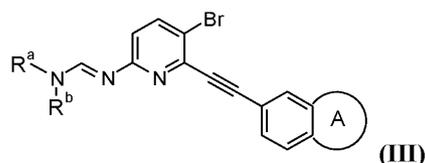


который включает следующие стадии:

получение соединения формулы



в соответствии со способом первого варианта осуществления изобретения; введение в реакцию соединения формулы



с соединением формулы



где A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой;

R¹ выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R² выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

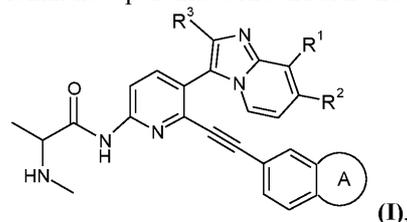
R³ выбран из -C₁₋₃алкила и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного -C₁₋₃алкила или -O-C₁₋₃алкила;

X представляет собой галоген;

R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из -C₁₋₄алкила и -CH₂-фенила; или

R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота.

В третьем варианте осуществления изобретение относится к способу синтеза соединения формулы



где A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой;

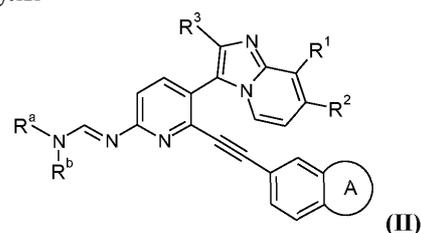
R¹ выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R² выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R³ выбран из -C₁₋₃алкила и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного -C₁₋₃алкилом или -O-C₁₋₃алкилом;

который включает следующие стадии:

получение соединения формулы

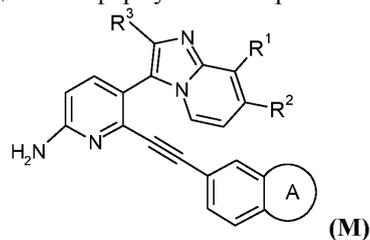


в соответствии со способом второго варианта осуществления изобретения, где

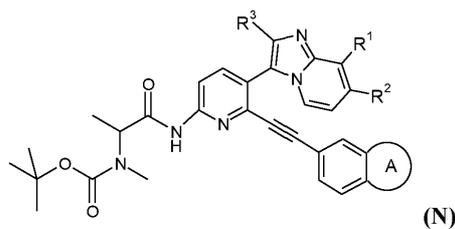
R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из -C₁₋₄алкила и -CH₂-фенила; или

R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный гетероциклоалкил, присоединенный через атом азота,

снятие защитной группы с соединения формулы II с образованием соединения формулы

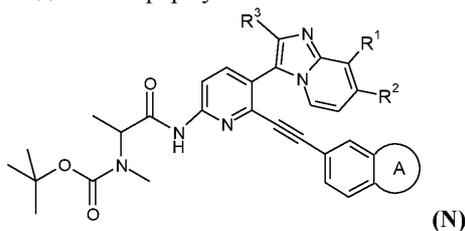


образование соединения формулы

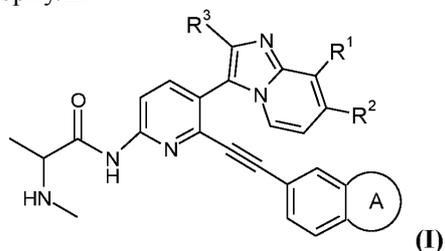


путем реакции сочетания соединения формулы М с 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой, где 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановая кислота является рацемической, (S)-2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой или (R)-2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой;

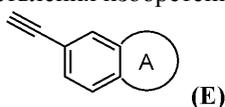
снятие защитной группы с соединения формулы



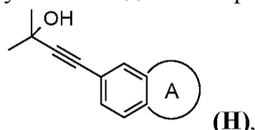
с получением соединения формулы



В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы

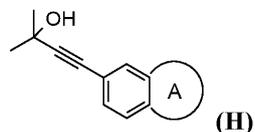


получают путем снятия защитной группы с соединения формулы

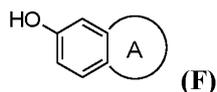


где А отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой.

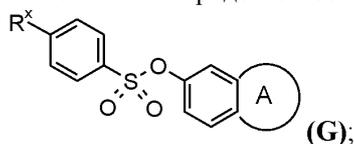
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения промежуточное соединение формулы



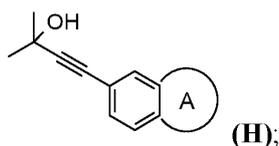
получают путем введения в реакцию



с хлоридом толуолсульфоновой кислоты или хлоридом бензолсульфоновой кислоты с получением



дальнейшего введения в реакцию G с 2-метил-3-бутин-2-олом с получением соединения формулы

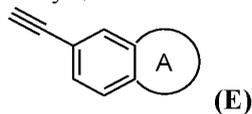


где R^x означает H или -C₁₋₃алкил;

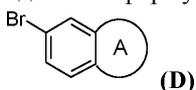
A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой, предпочтительно -CH₃.

В ещё одном предпочтительном варианте осуществления изобретения R^x означает H или -CH₃.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения промежуточное соединение

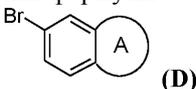


получают путем введения в реакцию соединения формулы

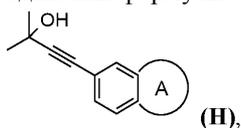


с -C₁₋₃триалкилсилилацетиленом, предпочтительно триметилсилилацетиленом, с получением после снятия защитной группы с полученного в результате промежуточного соединения соединения формулы E;

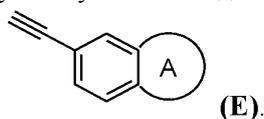
или путем введения в реакцию соединения формулы



с 2-метил-3-бутин-2-олом с получением соединения формулы



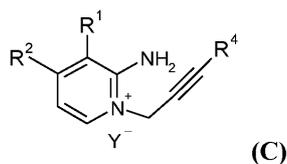
с которого можно снять защитную группу с получением соединения формулы



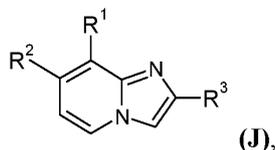
В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретения триалкилсилилацетилен представляет собой триметилсилилацетилен.

В дополнительном варианте осуществления изобретения способ получения соединений формулы II или I включает следующие стадии:

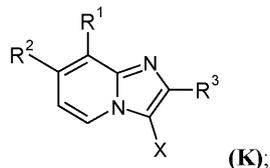
циклизация соединения формулы



с получением соединения формулы



и, необязательно, дальнейшее введение в реакцию соединения формулы (J) с получением соединения формулы



где Y⁻ представляет собой Br⁻ или Cl⁻;

R¹ выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R² выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R³ представляет собой -CH₂-C₁₋₂алкил;

R^4 выбран из водорода и C_{1-2} алкила;

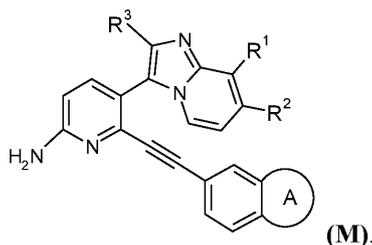
X представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления способ в соответствии с изобретением относится к соединениям, где R^7 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ и R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ или $-CH_2$ -фенила или R^a и R^b вместе образуют пирролидин, пиперидин или гексагидро-1H-азепин. Предпочтительно R^a и R^b оба представляют собой $-CH_3$.

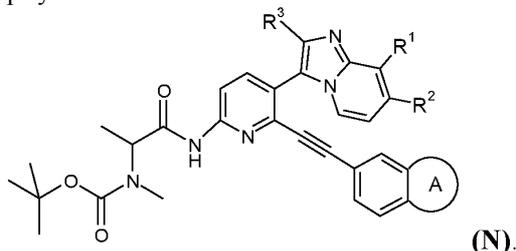
В другом варианте осуществления изобретения соединения формулы III можно дополнительно вводить в реакцию с промежуточными соединениями формулы J или K с получением соединений формулы II.

В другом варианте осуществления изобретения соединения формулы III можно дополнительно вводить в реакцию с получением соединений формулы II и которые можно дополнительно вводить в реакцию с получением соединений формулы I.

Способ получения соединений формулы II или III в предпочтительном варианте осуществления дополнительно включает стадию снятия защитной группы с соединений формулы II с получением соединения формулы



Способ получения соединений формулы II или III в предпочтительном варианте осуществления дополнительно включает стадию реакции сочетания соединений формулы M с 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой, где 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановая кислота является рацемической, S-2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой или R-2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой, с образованием соединения формулы



Способ получения соединений формулы II или III в предпочтительном варианте осуществления дополнительно включает стадию снятия защитной группы с соединений формулы N с получением соединения формулы I.

В соответствии с изобретением A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, который содержит один или два атома азота, предпочтительно один, и необязательно замещенный $-CH_3$.

В соответствии с изобретением R^3 выбран из $-C_{1-3}$ алкила, предпочтительно $-CH_3$, и 6-членного азотсодержащего гетероарила, предпочтительно пиридила, который необязательно замещен $-CH_3$ или $-O-CH_3$, предпочтительно $-O-CH_3$.

В соответствии с изобретением R^2 выбран из водорода или метила.

В соответствии с изобретением R^1 выбран из водорода или метила.

Все соединения/промежуточные соединения, в частности, описанные в данной заявке, являются объектом настоящего изобретения.

Определения

Термины, которые конкретно не определены в данной заявке, имеют значения, которые очевидны для квалифицированного специалиста в данной области в свете общего описания и контекста в целом.

Как используется в данной заявке, применяются следующие определения, если не указано иначе.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например, $-C_{1-5}$ алкил означает алкильную группу или радикал, содержащий от 1 до 5 атомов углерода. В общем для групп, содержащих две или более подгрупп, первая названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, замещенный $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-10} циклоалкил означает C_{3-10} циклоалкильную группу, которая присоединена к C_{1-5} алкилу, последний из которых связан с основной структурой или группой, к которой присоединен заместитель.

Указание числа членов в группах, которые содержат один или несколько гетероатомов (гетероал-

кильных, гетероарильных, гетероарилалкильных, гетероциклических, гетероциклических алкильных), относится к общему числу атомов всех членов кольца или членов цепи или общего числа всех членов кольца и цепи.

Специалисту в данной области понятно, что группы заместителей, содержащие атом азота, также могут быть указаны как амин или аминокс. Аналогично, группы, содержащие атом кислорода, также могут быть обозначены -окси, как, например, алкокси. Группы, содержащие -C(O)-, также могут быть указаны как карбокси; группы, содержащие -NC(O)-, также могут быть указаны как амид; группы, содержащие -NC(O)N-, также могут быть указаны как мочевины; группы, содержащие -NS(O)₂-, также могут быть указаны как сульфонамид.

Алкил обозначает одновалентные насыщенные углеводородные цепи, которые могут присутствовать как в линейной, так и в разветвленной форме. Если алкил замещен, замещение может происходить независимо друг от друга с помощью моно- или полизамещения в каждом случае на всех углеродных атомах, несущих водород.

Термин "C₁₋₅алкил" включает, например, метил (Me; -CH₃), этил (Et; -CH₂CH₃), 1-пропил (н-пропил; n-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (i-Pr; изопропил; -CH(CH₃)₂), 1-бутил (н-бутил; n-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (изобутил; i-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (втор-бутил; sec-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (трет-бутил; t-Bu; -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (изопентил; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 2,2-диметил-1-пропил (неопентил; -CH₂C(CH₃)₃), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃).

Под терминами пропил, бутил, пентил и т.д., если не указаны дополнительные определения, обозначают насыщенные углеводородные группы с соответствующим количеством атомов углерода, где включены все изомерные формы.

Вышеуказанные определения для алкила также применяют, если алкил является частью другой группы, такой как, например, C_{x-y}-алкиламино, или C_{x-y}-алкилокси, или C_{x-y}-алкокси, где C_{x-y}-алкилокси и C_{x-y}-алкокси обозначают одну и ту же группу.

Термин алкилен может также происходить от алкила. Алкилен является бивалентным в отличие от алкила и нуждается в двух партнерах по связыванию. Формально, вторую валентность получают путем удаления атома водорода в алкиле.

Соответствующими группами являются, например, -CH₃ и -CH₂, -CH₂CH₃ и -CH₂CH₂ или >CHCH₃ и т.д.

Термин "C₁₋₄алкилен" включает, например, -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- и -C(CH₃)(CH₂CH₃)-. Другие примеры алкилена представляют собой метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентилен, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен и т.д.

Под общими терминами пропилен, бутилен, пентилен, гексилон и т.д., если не указаны дополнительные определения, обозначают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропилен включает 1-метилэтилен и бутилен включает 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен и 1,2-диметилэтилен.

Вышеуказанные определения для алкилена также применяют, если алкилен является частью другой группы, такой как, например, в HO-C_{x-y}-алкиленамино или H₂N-C_{x-y}-алкиленокси.

В отличие от алкила алкенил состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода объединены друг с другом двойной связью C=C. Если в алкиле, который, как указано в данной заявке, содержит по меньшей мере два атома углерода, формально удаляют два атома водорода на расположенных рядом атомах углерода и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий алкенил.

Примерами алкенила являются винил (этилен), проп-1-енил, аллил (проп-2-енил), изопропенил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метил-проп-2-енил, 2-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метиленпропил, пент-1-енил, пент-2-енил, пент-3-енил, пент-4-енил, 3-метил-бут-3-енил, 3-метил-бут-2-енил, 3-метил-бут-1-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, гекс-5-енил, 2,3-диметил-бут-3-енил, 2,3-диметил-бут-2-енил, 2-метилен-3-метилбутил, 2,3-диметил-бут-1-енил, гекса-1,3-диенил, гекса-1,4-диенил, пента-1,4-диенил, пента-1,3-диенил, бута-1,3-диенил, 2,3-диметилбута-1,3-диен и т.д.

Под общими терминами пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, гептадиенил, октадиенил, нонадиенил, декадиенил и т.д., если не указаны дополнительные определения, обозначают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропенил включает проп-1-енил и проп-2-енил, бутенил включает бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил и т.д.

Алкенил может необязательно присутствовать в цис- или транс- или E или Z расположении по от-

ношению к двойной(ым) связи(ям).

Вышеуказанные определения для алкенила также применяют, когда алкенил является частью другой группы, такой как, например, в C_{x-y} -алкениламино или C_{x-y} -алкенилокси.

В отличие от алкилена алкенилен состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода объединены друг с другом двойной связью С-С. Если в алкилене, который содержит, как указано в данной заявке, по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на расположенных рядом атомах углерода формально удаляют и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий алкенилен.

Примерами алкенилена являются этенилен, пропенилен, 1-метилэтенилен, бутенилен, 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен, пентенилен, 1,1-диметилпропенилен, 2,2-диметилпропенилен, 1,2-диметилпропенилен, 1,3-диметилпропенилен, гексенилен и т.д.

Под общими терминами пропенилен, бутенилен, пентенилен, гексенилен и т.д., если не указаны дополнительные определения, обозначают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропенилен включает 1-метилэтенилен и бутенилен включает 1-метилпропенилен, 2-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен и 1,2-диметилэтенилен.

Алкенилен может необязательно присутствовать в цис- или транс- или E или Z расположении по отношению к двойной(ым) связи(ям).

Вышеуказанные определения для алкенилена также применяют, когда алкенилен является частью другой группы, как, например, в $HO-C_{x-y}$ -алкениленамино или H_2N-C_{x-y} -алкениленокси.

В отличие от алкила алкинил состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода объединены вместе с помощью тройной связи С-С. Если в алкиле, который содержит, как указано в данной заявке, по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на расположенных рядом атомах углерода формально удаляют и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, образуется соответствующий алкинил.

Примерами алкинила являются этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метил-проп-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, 3-метил-бут-1-инил.

Под общими терминами пропирил, бутирил, пентиринил, и т.д., если не указаны дополнительные определения, обозначают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропирил включает проп-1-инил и проп-2-инил, бутирил включает бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метил-проп-1-инил, 1-метил-проп-2-инил.

Если углеводородная цепь несет по меньшей мере одну двойную связь, а также по меньшей мере одну тройную связь, по определению она относится к алкинильной подгруппе.

Вышеуказанные определения для алкинила также применяют, если алкинил является частью другой группы, как в C_{x-y} -алкиниламино или C_{x-y} -алкинилокси, например.

В отличие от алкилена алкинилен состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода объединены вместе с помощью тройной связи С-С. Если в алкилене, который содержит, как указано в данной заявке, по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на расположенных рядом атомах углерода формально удаляют и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, образуется соответствующий алкинилен.

Примерами алкинилена являются этинилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутинилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентинил, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен, гексинил и т.д.

Под общими терминами пропилен, бутинилен, пентинил, и т.д., если не указаны дополнительные определения, обозначают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропилен включает 1-метилэтилен и бутинилен включает 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен и 1,2-диметилэтилен.

Вышеуказанные определения для алкинилена также применяют, если алкинилен является частью другой группы, как в $HO-C_{x-y}$ -алкиниленамино или H_2N-C_{x-y} -алкиниленокси, например.

Под гетероатомами обозначают атомы кислорода, азота и серы.

Галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) происходит от определенного выше алкила (алкенила, алкинила) путем замены одного или нескольких атомов водорода углеводородной цепи независимо друг от друга на атомы галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. Если галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) должен быть дополнительно замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода.

Примерами галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила) являются $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$, $-CCl=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-Cl=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CHFCH_2CF_3$ и т.д.

От вышеопределенного галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила) также происходят термины галогеналкилен (галогеналкенилен, галогеналкинилен). Галогеналкилен (галогеналкенил, галоген-

налкинил) в отличие от галогеналкила является бивалентным и нуждается в двух партнёрах по связыванию. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода из галогеналкила.

Соответствующими группами являются, например, $-\text{CH}_2\text{F}$ и $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ и $-\text{CHFCHF}-$ или $>\text{CFCH}_2\text{F}$ и т.д.

Вышеуказанные определения также применяют, если соответствующие галогенные группы являются частью другой группы.

Галоген относится к атомам фтора, хлора, брома и/или йодида.

Циклоалкил состоит из подгрупп моноциклических углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спироуглеводородных колец. Системы являются насыщенными. В бициклических углеводородных кольцах два кольца объединены вместе, так что они имеют по меньшей мере два атома углерода вместе. В спироуглеводородных кольцах атом углерода (спироатом) принадлежит к двум кольцам вместе. Если циклоалкил должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода. Циклоалкил сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через каждое подходящее положение кольцевой системы.

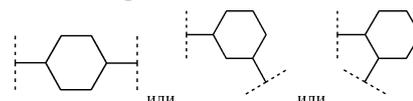
Примерами циклоалкила являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.0]гексил, бицикло[3.2.0]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[4.3.0]нонил (октагидроинденил), бицикло[4.4.0]децил (декагидронафталин), бицикло[2.2.1]гептил (норборнил), бицикло[4.1.0]гептил (норкаранил), бицикло-[3.1.1]гептил (пинанил), спиро[2.5]октил, спиро[3.3]гептил и т.д.

Вышеуказанные определения для циклоалкила также применяют, если циклоалкил является частью другой группы, как в C_{x-y} -циклоалкиламино или C_{x-y} -циклоалкилокси, например.

Если свободная валентность циклоалкила является насыщенной, то получают алициклическую группу.

Термин циклоалкилен может таким образом происходить от вышеопределенного циклоалкила. Циклоалкилен в отличие от циклоалкила является бивалентным и нуждается в двух партнёрах по связыванию. Формально, вторую валентность получают путем удаления атома водорода из циклоалкила. Со-

ответствующими группами являются, например, циклогексил и (циклогексил)ол).



Вышеуказанные определения для циклоалкилена также применяют если циклоалкилен является частью другой группы, как в $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ -циклоалкиленамино или $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ -циклоалкиленокси, например.

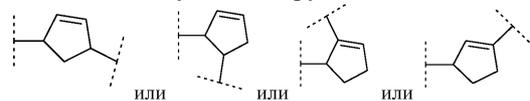
Циклоалкенил также состоит из подгрупп моноциклических углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спироуглеводородных колец. Однако системы являются ненасыщенными, т.е. есть по меньшей мере одна $\text{C}-\text{C}$ двойная связь, но нет ароматической системы. Если в циклоалкиле, как указано в данной заявке, два атома водорода на расположенных рядом циклических атомах углерода формально удаляют и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, получают соответствующий циклоалкенил. Если циклоалкенил должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода. Циклоалкенил сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через каждое подходящее положение кольцевой системы.

Примерами циклоалкенила являются циклопроп-1-енил, циклопроп-2-енил, циклобут-1-енил, циклобут-2-енил, циклопент-1-енил, циклопент-2-енил, циклопент-3-енил, циклогекс-1-енил, циклогекс-2-енил, циклогекс-3-енил, циклогепт-1-енил, циклогепт-2-енил, циклогепт-3-енил, циклогепт-4-енил, циклобута-1,3-диенил, циклопента-1,4-диенил, циклопента-1,3-диенил, циклопента-2,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, циклогекса-1,5-диенил, циклогекса-2,4-диенил, циклогекса-1,4-диенил, циклогекса-2,5-диенил, бицикло[2.2.1]гепта-2,5-диенил (норборна-2,5-диенил), бицикло[2.2.1]гепт-2-енил (норборненил), спиро[4.5]дец-2-ен и т.д.

Вышеуказанные определения для циклоалкенила также применяют, когда циклоалкенил является частью другой группы, как в C_{x-y} -циклоалкениламино или C_{x-y} -циклоалкенилокси, например.

Если свободная валентность циклоалкенила является насыщенной, то получают ненасыщенную алициклическую группу.

Термин циклоалкенилен может таким образом происходить от вышеопределенного циклоалкенила. Циклоалкенилен в отличие от циклоалкенила является бивалентным и нуждается в двух партнёрах по связыванию. Формально вторую валентность получают путем удаления атома водорода из циклоалкенила. Соответствующими группами являются, например, циклопентенил и



(циклопентенилен) и т.д.

Вышеуказанные определения для циклоалкенилена также применяют, когда циклоалкенилен является частью другой группы, как в HO-C_{x-y}-циклоалкениленамино или H₂N-C_{x-y}-циклоалкениленокси, например.

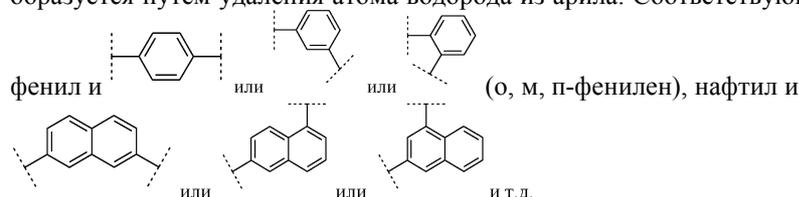
Арил означает ионо-, би- или трициклическую группу по меньшей мере с одним ароматическим карбоциклом. Предпочтительно он означает моноциклическую группу с 6 атомами углерода (фенил) или бициклическую группу с 9 или 10 атомами углерода (два 6-членных кольца или одно 6-членное кольцо с 5-членным кольцом), где второе кольцо может также быть ароматическим или, однако, может также быть насыщенным или частично насыщенным. Если арил должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода. Арил сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через каждое подходящее положение кольцевой системы.

Примерами арила являются фенил, нафтил, инданил (2,3-дигидроинденил), инденил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил (1,2,3,4-тетрагидронафтил, тетралинил), дигидронафтил (1,2-дигидронафтил), фторенил и т.д.

Вышеуказанные определения арила также применяют, когда арил является частью другой группы, как в ариламино или арилокси, например.

Если свободная валентность арила является насыщенной, то получают ароматическую группу.

Термин арилен может также происходить от определенного выше арила. Арилен в отличие от арила является бивалентным и нуждается в двух партнёрах по связыванию. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода из арила. Соответствующими группами являются, например,



Вышеуказанные определения для арилена также применяют, когда арилен является частью другой группы, как в HO-ариленамино или H₂N-ариленокси, например.

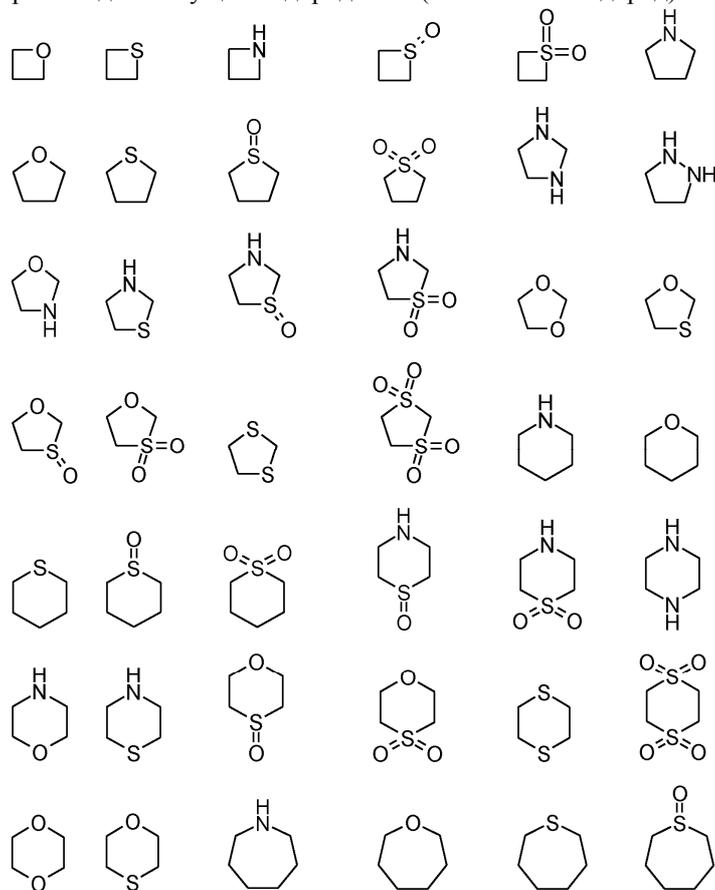
Гетероциклил означает кольцевые системы, которые происходят от вышеопределенного циклоалкила, циклоалкенила и арила путем замены одной или нескольких из групп -CH₂- независимо друг от друга в углеводородных кольцах на группы -O-, -S- или -NH- или путем замены одной или нескольких из групп =CH- на группу =N-, где может присутствовать общее количество не более чем 5 гетероатомов, по меньшей мере один атом углерода может присутствовать между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между одним атомом кислорода и одним атомом серы и кольцо в целом должно иметь химическую стабильность. Гетероатомы могут необязательно присутствовать на всех возможных стадиях окисления (сера - → сульфоксид -SO, сульфон -SO₂-; азот → N-оксид).

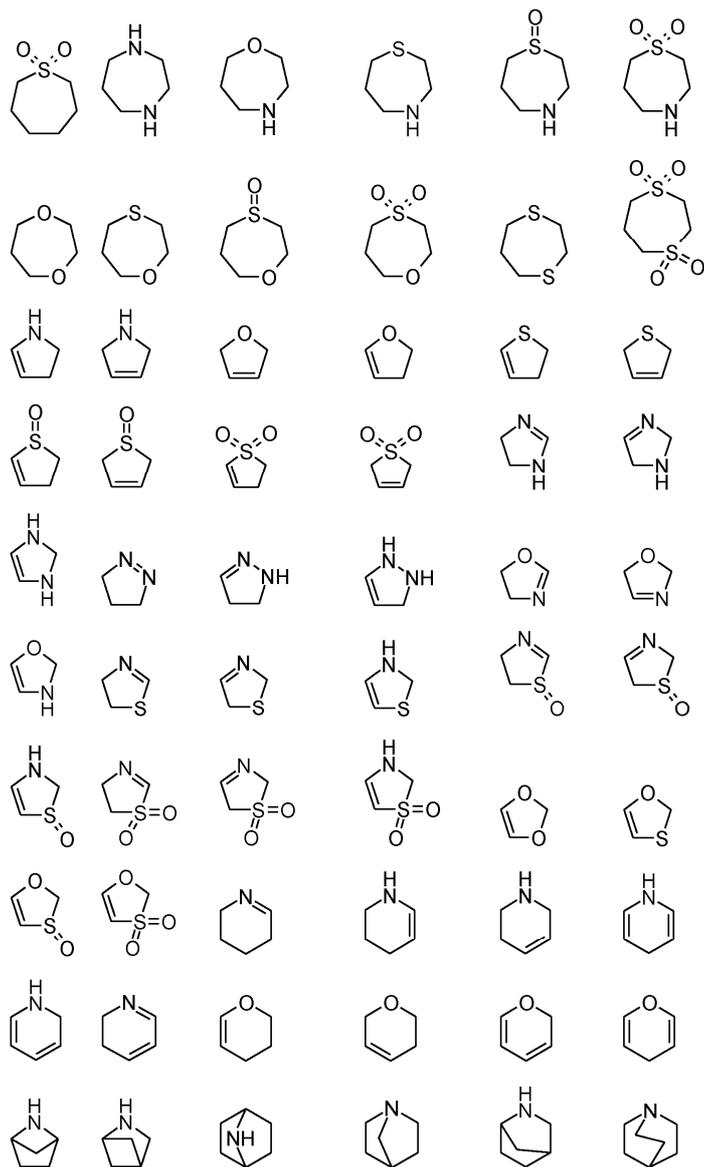
Прямым результатом происхождения от циклоалкила, циклоалкенила и арила является то, что гетероциклил состоит из подгрупп моноциклических гетероколец, бициклических гетероколец, трициклических гетероколец и спирогетероколец, которые могут присутствовать в насыщенной или ненасыщенной форме. Насыщенный и ненасыщенный, не ароматический гетероциклил также определяют как гетероциклоалкил. Под ненасыщенным обозначают, что есть по меньшей мере одна двойная связь в рассматриваемой кольцевой системе, но не образуется гетероароматическая система. В бициклических гетероциклоалкилах два кольца соединены вместе так, что они имеют по меньшей мере два общих (гетеро)атома. В спирогетероциклоалкилах атом углерода (спироатом) принадлежит двум кольцам вместе. Если гетероциклил замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. Гетероциклил сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через каждое подходящее положение кольцевой системы. Когда гетероциклил содержит атом азота, предпочтительным положением для присоединения гетероциклического заместителя к молекуле является атом азота.

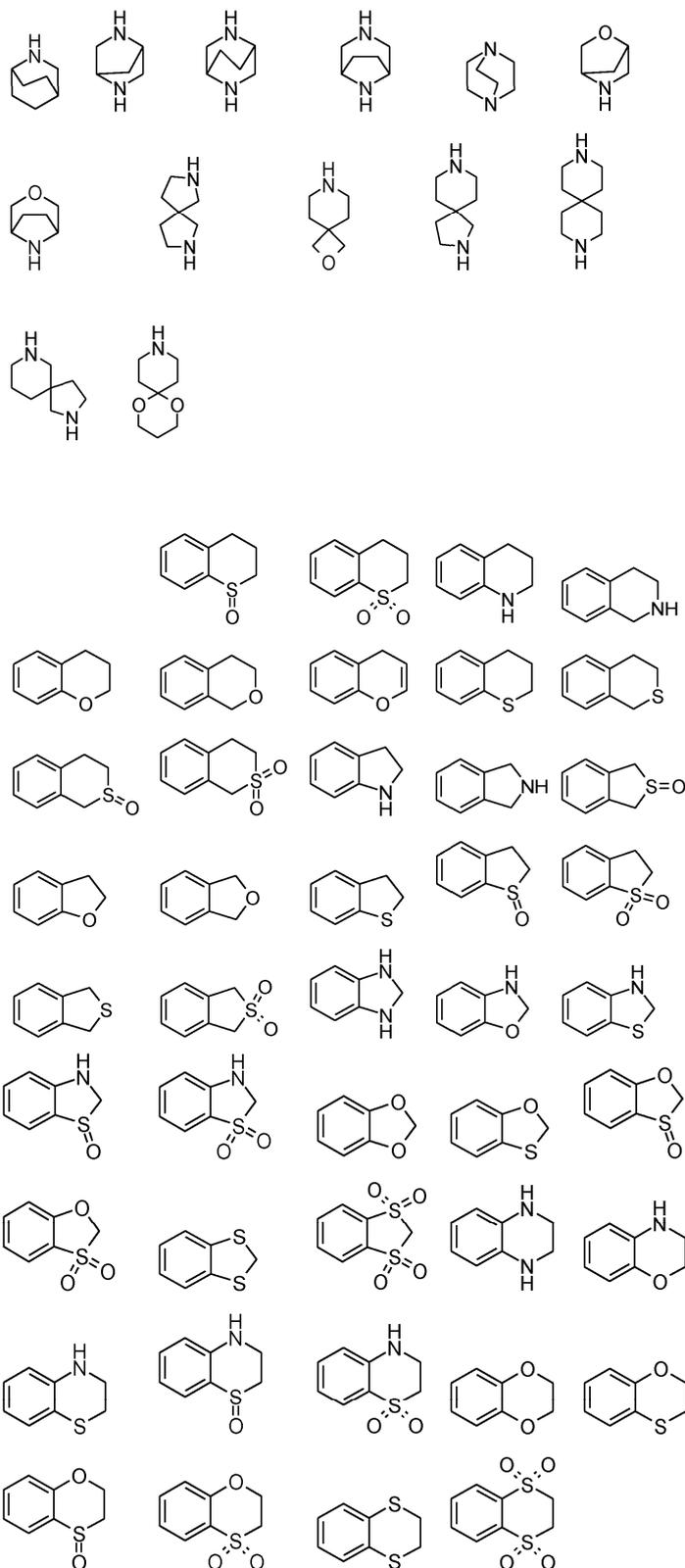
Примерами гетероциклила являются тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, тиазолидинил, имидазолинил, пиазолидинил, пиазолинил, пиперидинил, пиперазинил, оксиранил, азиридинил, азетидинил, 1,4-диоксанил, азепанил, диазепанил, морфолинил, тиоморфолинил, гомоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил, гомотиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S,S-диоксид, 1,3-диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, [1.4]-оксазепанил, тетрагидротииенил, гомотиоморфолинил-S,S-диоксид, оксазолидинонил, дигидропирозолил, дигидропирролил, дигидропиперазинил, дигидропиридил, дигидропиримидинил, дигидрофурил, дигидропиранил, тетрагидротииенил-S-оксид, тетрагидротииенил-S,S-диоксид, гомотиоморфолинил-S-оксид, 2,3-дигидроазет, 2H-пирролил, 4H-пиранил, 1,4-дигидропиридинил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 8-азабицикло[5.1.0]октил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, 3,9-диазабицикло[4.2.1]нонил, 2,6-диазабицикло[3.2.2]нонил, 1,4-диоксаспиро[4.5]децил, 1-окса-3,8-

дiazаспиро[4.5]децил, 2,6-diazаспиро[3.3]гептил, 2,7-diazаспиро[4.4]нонил, 2,6-diazаспиро[3.4]октил, 3,9-diazаспиро[5.5]ундецил, 2,8-diazаспиро[4.5]децил и т.д.

Дополнительными примерами являются структуры, проиллюстрированные ниже, которые могут быть присоединены через каждый несущий водород атом (заменено на водород)





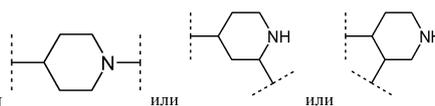


Вышеуказанные определения гетероцикла также применяют, если гетероцикл является частью другой группы, как в гетероцикламино или гетероциклокси, например.

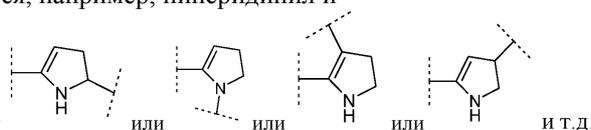
Если свободная валентность гетероцикла является насыщенной, то получают гетероциклическую группу.

Термин гетероциклен также происходит от обозначенного выше гетероцикла. Гетероциклен в отличие от гетероцикла является бивалентным и нуждается в двух партнёрах по связыванию. Формально, вторую валентность получают путем удаления атома водорода из гетероцикла. Соответст-

вующими группами являются, например, пиперидинил и



2,3-дигидро-1Н-пирролил и

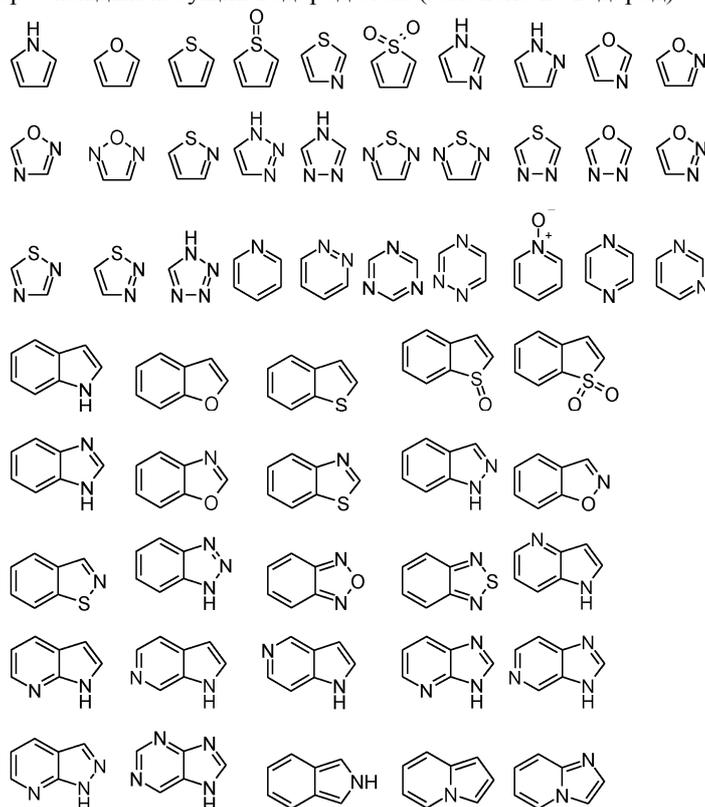


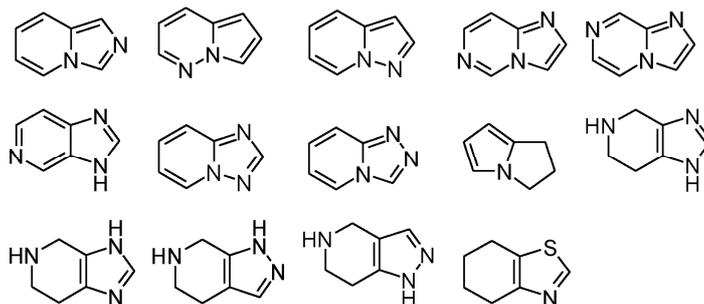
Вышеуказанные определения гетероциклилена также применяют, если гетероциклилен является частью другой группы, как в HO-гетероциклиленамино или H₂N-гетероциклиленокси, например.

Гетероарил означает моноциклические гетероароматические кольца или полициклические кольца по меньшей мере с одним гетероароматическим кольцом, которые по сравнению с соответствующим арилом или циклоалкилом (циклоалкенилом) содержат вместо одного или нескольких атомов углерода один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, где полученная в результате группа должна быть химически стабильной. Предварительным условием для присутствия гетероарила является гетероатом и гетероароматическая система. Если гетероарил должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. Гетероарил сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через каждое подходящее положение кольцевой системы как углерода, так и азота.

Примерами гетероарила являются фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, пиридил-N-оксид, пирролил-N-оксид, пиримидинил-N-оксид, пиридазинил-N-оксид, пиразинил-N-оксид, имидазолил-N-оксид, изоксазолил-N-оксид, оксазолил-N-оксид, тиазолил-N-оксид, оксадиазолил-N-оксид, тиадиазолил-N-оксид, триазолил-N-оксид, тетразолил-N-оксид, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, индазолил, изохинолинил, хинолинил, хиноксалинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, бензотриазинил, индолизинил, оксазолопиридил, имидазопиридил, нафтиридинил, бензоксазолил, пиридопиридил, пуринил, птеридинил, бензотиазолил, имидазопиридил, имидазотиазолил, хинолинил-N-оксид, индолил-N-оксид, изохинолил-N-оксид, хиназолинил-N-оксид, хиноксалинил-N-оксид, фталазинил-N-оксид, индолизинил-N-оксид, индазолил-N-оксид, бензотиазолил-N-оксид, бензимидазолил-N-оксид и т.д.

Дополнительными примерами являются структуры, проиллюстрированные ниже, которые могут быть присоединены через каждый несущий водород атом (заменено на водород)



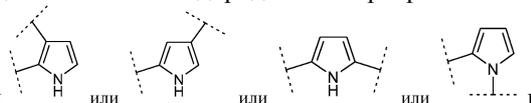


Вышеуказанные определения гетероарила также применяют, когда гетероарил является частью другой группы, как в гетероариламино или гетероарилокси, например.

Если свободная валентность гетероарила является насыщенной, получают гетероароматическую группу.

Термин гетероарилен таким образом может происходить от определенного выше гетероарила. Гетероарилен в отличие от гетероарила является бивалентным и нуждается в двух партнёрах по связыванию. Формально, вторую валентность получают путем удаления атома водорода из гетероарила. Соот-

ветствующими группами являются, например, пирролил и т.д.



Вышеуказанные определения гетероарилена также применяют, когда гетероарилен является частью другой группы, как в HO-гетероариленамино или H₂N-гетероариленаокси, например.

Бивалентные группы, упомянутые выше (алкилен, алкенилен, алкинилен и т.д.), также могут быть частью составных групп (например, H₂N-C₁₋₄алкилен- или HO-C₁₋₄алкилен-). В этом случае одна из валентностей насыщается присоединенной группой (здесь -NH₂, -OH), так что составная группа такого рода, написанная таким образом, является только одновалентным заместителем везде.

Под замещенным подразумевается, что атом водорода, который связан непосредственно с рассматриваемым атомом, замещается другим атомом или другой группой атомов (заместитель). В зависимости от начальных условий (количества атомов водорода) моно- или полизамещение может иметь место на одном атоме. Замещение конкретным заместителем возможно только в том случае, если разрешенные валентности заместителя и атома, который должен быть замещен, соответствуют друг другу, и замещение приводит к стабильному соединению (т.е. к соединению, которое не превращается спонтанно, например, путем перестановки, циклизации или элиминации).

Бивалентные заместители, такие как =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ или т.п., могут быть замещены только на атомах углерода, где бивалентный заместитель =O также может быть заместителем на сере. Как правило, замещение может быть осуществлено бивалентным заместителем только в кольцевых системах и требует замены на два геминальных атома водорода, т.е. атомы водорода, которые связаны с одним и тем же атомом углерода, который насыщен до замещения. Поэтому замещение бивалентными заместителями возможно только на группе -CH₂- или атомах серы кольцевой системы.

Список сокращений

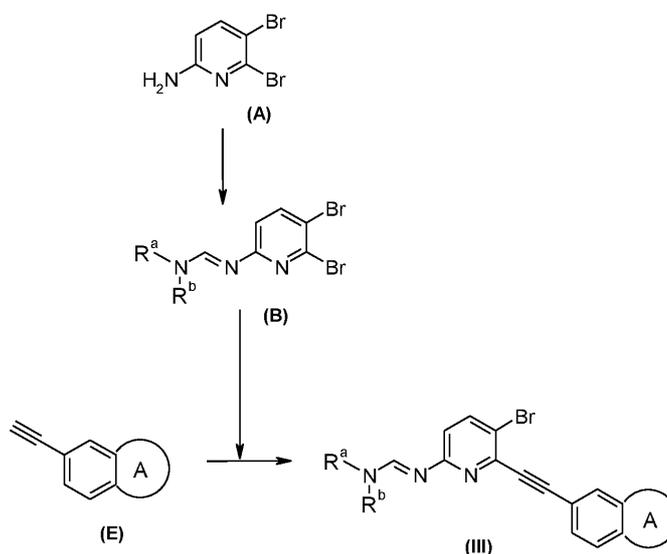
| | |
|-------------------------|--|
| ACN, CH ₃ CN | ацетонитрил |
| Вос | <i>трет</i> -бутокси карбонил |
| ДХМ | дихлорметан |
| DIPEA | диизопропилэтиламин |
| DMAP | диметил-пиридин-4-ил-амин |
| DMFA | <i>N,N</i> -диметилформамид |
| DMCO | диметилсульфоксид |
| DMI | диметилимидазолидинон |
| EtOAc или EA | этилацетат |
| HMPA | Гексаметилфосфорамид |
| ч | час(ы) |
| HATU | <i>N</i> -[(диметиламино)-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-1-ил)-метилен]- <i>N</i> -метилметан-аминия гексафторфосфат <i>N</i> -оксид |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| КОAc | ацетат калия |
| М | молярный |
| мин | минута(ы) |
| мл | миллилитр |
| МС (ESI) | масс-спектрометрия (с ионизацией электрораспылением) |
| н. | нормальный |

| | |
|------------------|---|
| ЯМР | ядерная магнитно-резонансная спектроскопия |
| NMP | N-Метил-2-пирролидон |
| PPh ₃ | трифенилфосфин |
| DIBAL | гидрид диизобутилалюминия |
| RP | обращенная фаза |
| об/мин | оборотов в минуту |
| КТ или кт | комнатная температура |
| nBuOH | <i>n</i> -бутанол |
| TBME | <i>tert</i> -бутилметилловый эфир |
| TEA | триэтиламин |
| <i>tert</i> | третичный |
| ТФУ | трифторуксусная кислота |
| ТГФ | тетрагидрофуран |
| TPPA | трис(N,N-тетраметилен)фосфорная кислота триамид |
| tR | время удержания [мин] |
| TRIS | трис(гидроксиметил)аминометан |
| масс. % | процент по массе |
| насыщ. | насыщенный |

Общее описание способа получения промежуточных соединений формулы I, II и III в соответствии с изобретением

Способ синтеза соединений I, II и III представлен на схеме V и описан более подробно ниже.

Схема II



Как показано на схеме синтеза II, способ в соответствии с изобретением включает стадии введения в реакцию алкина типа E посредством реакции сочетания по типу Соногаширы.

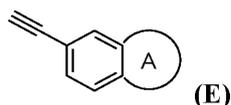
Реакцию алкинов типа E с амидами B осуществляют в присутствии палладиевого источника, соли меди(I), основания и необязательно (L)-аскорбиновой кислоты и лиганда. Предпочтительно палладиевым источником является стабильный палладиевый комплекс, такой как бис(трифенилфосфин-палладий)дихлорид. Предпочтительным лигандом является фосфиновый лиганд, такой как трифенилфосфин. В качестве соли меди(I) предпочтительно используют йодид меди и предпочтительным основанием является амин, такой как диизопропиламин, диизопропилэтиламин или триэтиламин. Реакцию можно осуществлять в спиртах, ацетонитриле, эфирах или толуоле, предпочтительно в толуоле, при температурах 20-100°C, предпочтительно при 50-70°C. Продукты реакции III выделяют посредством кристаллизации или хроматографии.

Общее описание способа получения промежуточных соединений формулы (E) в соответствии с изобретением

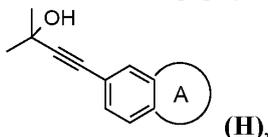
Соединения согласно изобретению получают способами синтеза, описанными ниже, в которых заместители общих формул имеют значения, приведенные выше. Эти способы предназначены для иллюстрации изобретения без ограничения его объекта и объема соединений, заявленных в этих примерах. Если получение исходных соединений не описано, они коммерчески доступны или могут быть получены аналогично известным соединениям или способам, описанным в данной заявке. Вещества, описанные в литературе, получают в соответствии с опубликованными методами синтеза. Если не указано иначе, заместители следующих схем реакций являются такими, как определено в описании и формуле изобретения.

В дополнительном варианте осуществления изобретения способ синтеза соединений формулы I, II или III включает следующие стадии синтеза соединений формулы E.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы



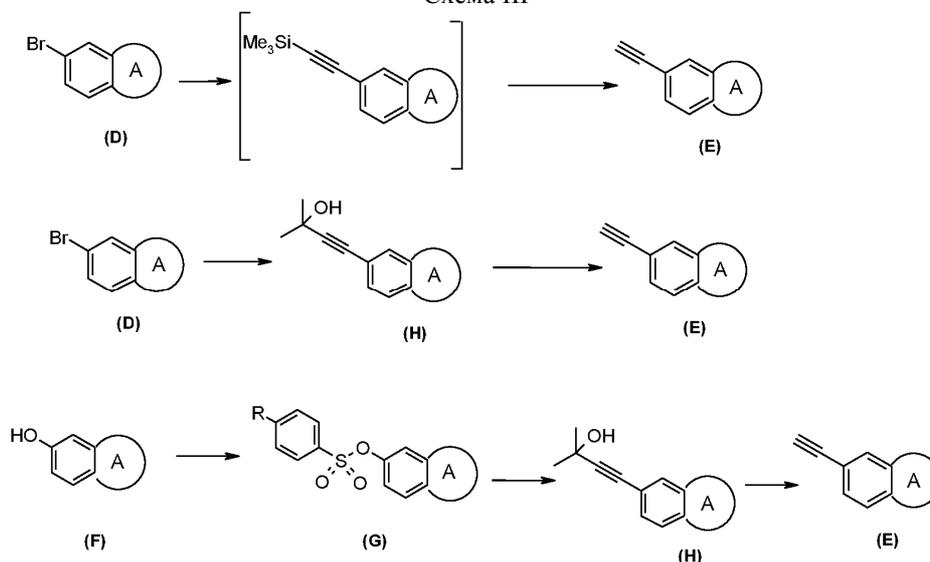
получают путем снятия защитной группы с соединения формулы



где А отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещен -C₁₋₃алкильной группой.

Предпочтительно снятие защитной группы осуществляют в основных условиях. Таким образом, снятие защитной группы с алкина Н с получением Е осуществляют в присутствии основания, такого как NaH, KOH или K₃PO₄ или их комбинаций, в органическом растворителе, таком как толуол, ксилол, 2-метилтетрагидрофуран или тетрагидрофуран, при 40-100°C. Более предпочтительно реакцию осуществляют в толуоле при 55°C. Выделение продукта осуществляют, как описано ниже, или его используют непосредственно в растворе на следующей стадии.

Схема III



Получение соединений Е.

6-Этинил-производные Е можно синтезировать в соответствии со способами, показанными на схеме синтеза III.

Например, 6-этинил-хинолин Е1 получают путем двухстадийной методики, которая состоит из реакции сочетания по типу Соногаширы с этинилтриметилсиланом, с последующим десилилированием.

Получение соединений G и H.

Алкины типа Н получают путем двухстадийной методики, показанной на схеме синтеза III. Таким образом, после превращения фенольного фрагмента в F в сложный эфир сульфоновой кислоты, такой как тозилат или бензолсульфонат G, реакция сочетания по типу Соногаширы с 2-метил-3-бутин-2-олом приводит к получению H. Сложный эфир сульфоновой кислоты G предпочтительно получают путем реакции соответствующего фенола F с хлоридом толуолсульфоновой кислоты или хлоридом бензолсульфоновой кислоты в присутствии основания, предпочтительно основания третичного амина, предпочтительно триэтиламина и диизопропилэтиламина. Реакцию предпочтительно осуществляют в апротонном растворителе, таком как дихлорметан, ДМФА, ТГФ, ацетонитрил или ацетон при температуре 20-100°C. Более предпочтительно реакцию осуществляют в ацетоне при температуре 50-60°C. Продукт G можно выделить посредством кристаллизации или хроматографии.

Реакцию сложного эфира сульфоновой кислоты с 2-метил-3-бутин-2-олом осуществляют в присутствии палладиевого источника, лиганда и основания. В качестве палладиевого источника используют предпочтительно стабильную палладиевую соль, такую как ацетат палладия. В качестве лиганда предпочтительно используют фосфиновый лиганд, такой как 2-дидиклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксид-1,1'-бифенил ("RuPhos"). Карбонатное основание, такое как карбонат калия, предпочтительно используют в качестве основания. Реакцию можно осуществлять в спиртах, ацетонитриле, эфирах, толуоле или воде или их смесях при 40-100°C. Более предпочтительно реакцию осуществляют в смесях 2-пропанол/вода при 75-85°C. После этого, растворитель заменяют на неполярный растворитель, предпочтительно толуол, и неорганические соединения удаляют путем промываний водной. Алкины Н можно

выделить путем кристаллизации или непосредственно использовать в растворе в последующей стадии реакции после обработки экстрагированием и концентрации органических экстрактов.

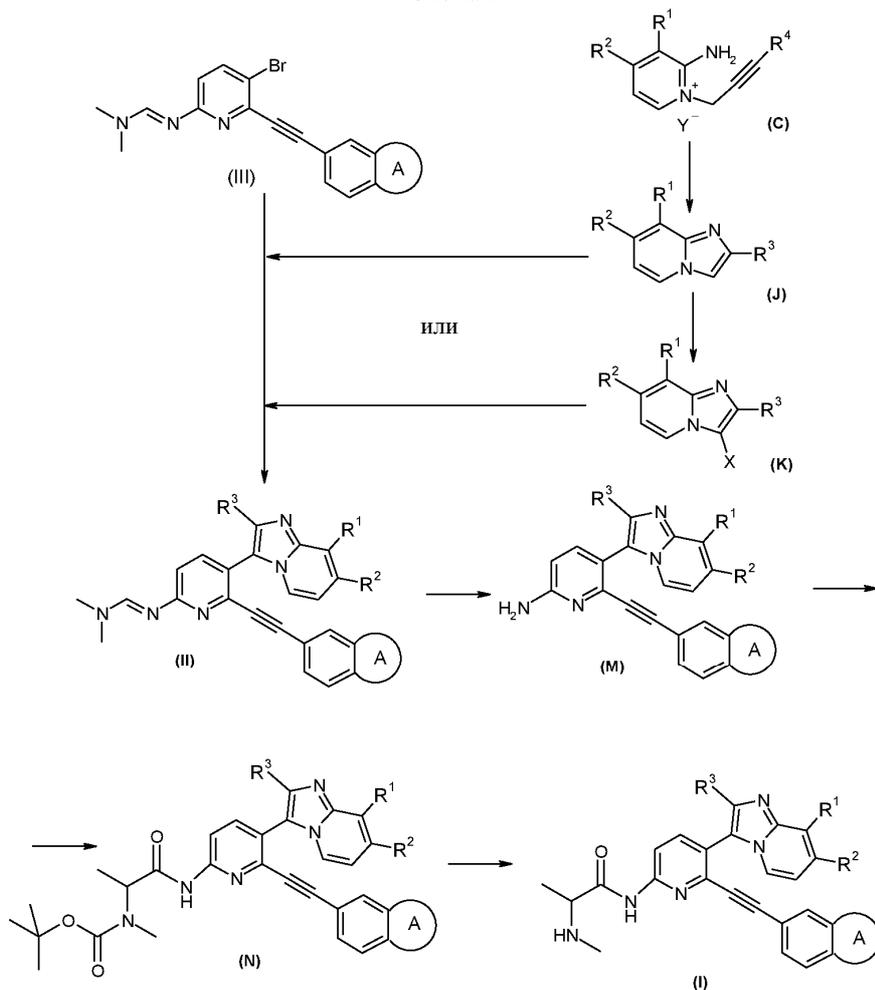
Соединения III получают из алкинов типа H путем двухстадийной методики, которая состоит из стадии снятия защитной группы с последующей реакцией сочетания по типу Соногаширы, как показано на схеме синтеза II.

Реакцию снятия защитной группы с получением алкином E осуществляют путем обработки алкинов H основанием. Предпочтительно используют неорганическое основание, такое как гидроксид, карбонат или фосфат щелочного металла, и более предпочтительно используют смесь гидроксида калия и фосфата калия. Реакцию осуществляют в апротонных растворителях, таких как толуол, ТГФ или ацетонитрил, предпочтительно толуол, при температурах 25-120°C, предпочтительно 90-110°C. В конце стадии снятия защитной группы неорганические соединения удаляют путем фильтрации или обработки водой и органическую фазу затем используют непосредственно на следующей стадии реакции.

Последующую реакцию сочетания по типу Соногаширы осуществляют с использованием тех же самых условий реакции, которые описаны выше.

В качестве альтернативы алкины типа H можно получить из (гетероциклических) бромидов типа D, как показано на схеме синтеза II. Таким образом, реакцию бромидов D с 2-метил-3-бутин-2-олом осуществляют в присутствии палладиевого источника, лиганда, соли меди(I) и основания. В качестве палладиевого источника используют предпочтительно стабильную палладиевую соль, такую как дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия. Предпочтительный лиганд представляет собой фосфиновый лиганд, такой как трифенилфосфин. В качестве соли меди(I) предпочтительно используют йодид меди, и предпочтительным основанием является амин, такой как триэтиламин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин. Реакцию можно осуществлять в спиртах, ацетонитриле, эфирах, толуоле или воде или их смесях при 40-100°C. Более предпочтительно реакцию осуществляют в 2-метилтетрагидрофуране при 80°C. Выделение продукта осуществляют, как описано выше, или кристаллизуют из подходящего растворителя, такого как iPrOAc.

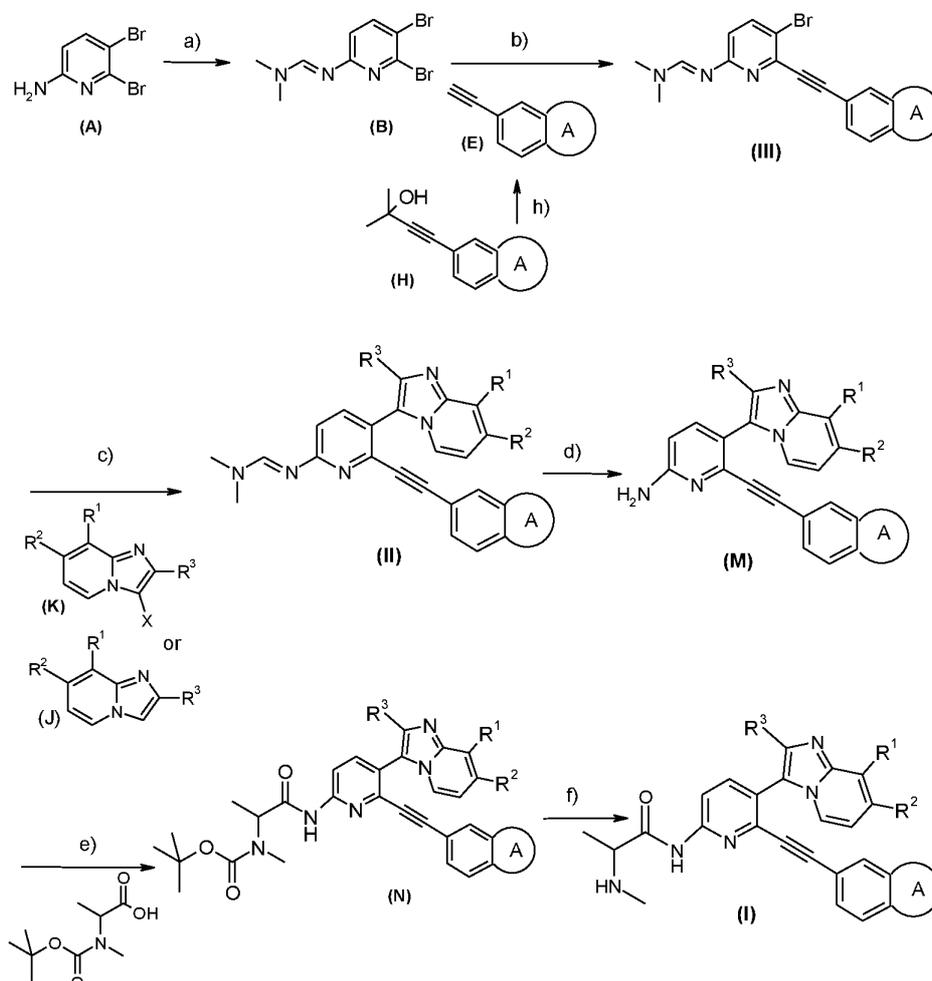
Схема IV



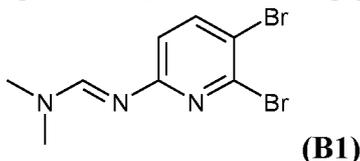
В другом варианте осуществления изобретения галогеноимидазопиридин K получают из солей пиридиния типа C путем циклизации до имидазо[1,2-а]пиридинов J, с последующей стадией галогенирования, как показано на схеме синтеза IV.

Циклизацию можно запустить с помощью подходящего основания, такого как сильное неорганическое основание, предпочтительно гидроксида натрия, и осуществляют в протонном или апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, метанол и ТГФ, предпочтительно в метаноле. Реакцию поддерживают при температуре приблизительно 5°-60°C и предпочтительно при 15-35°C. Затем добавляют агент галогенирования (например, N-йодсукцинимид) при температуре окружающей среды. Продукты реакции К выделяют посредством кристаллизации или хроматографии.

Схема V

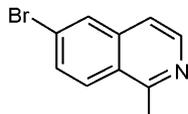


Получение B1. N'-(5,6-дибром-пиридин-2-ил)-N,N-диметил-формаидин



Смесь 5,6-дибром-пиридин-2-иламина (10 кг, 39.7 моль) A и метилциклогексана (40 л) нагревают до 65°C. При этой температуре добавляют диметилацеталь N,N-диметилформаида (4.97 кг, 41.7 моль) в течение 30 мин, прополаскивая метилциклогексаном (10 л). Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 1 ч или до завершения реакции, при этом удаляя 10 л растворителя при пониженном давлении. Затем метилциклогексан (20 л) добавляют и смесь охлаждают до приблизительно 60-55°C. Кристаллизацию инициируют путем добавления затравочных кристаллов и полученную в результате суспензию охлаждают до 20°C в течение 4 ч и затем перемешивают в течение ещё 15 мин при этой температуре, указанный в заголовке продукт В выделяют путем фильтрации, промывают метилциклогексаном (2×15 л) и сушат в вакууме при 50°C. Выход 80%. МС (ESI+) m/z = 306/308/310 [M+H]⁺.

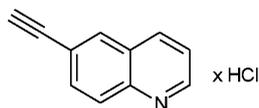
Получение D1. 6-Бром-1-метил-изохинолин



6-Бром-1-хлор-изохинолин (60.0 г, 0.24 моль) объединяют с Me-ТГФ (270 мл) и добавляют тетраметилэтилендиамин (18.7 мл, 0.12 моль), прополаскивая с помощью Me-ТГФ (5 мл). Добавляют ацетил-

ацетонат железа(III) (437 мг, 1.24 ммоль), прополаскивая с помощью Me-ТГФ (5 мл). Полученную в результате смесь охлаждают до 0°C и добавляют метилхлорид магния, 3.0M в ТГФ (86.6 мл, 0.26 моль), при 0-2°C в течение 1 ч, прополаскивая с помощью Me-ТГФ (20 мл). Через 1.5 ч при 0°C добавляют дополнительно раствор метилхлорида магния (16.5 мл, 0.05 моль) в 0.5 ч при той же температуре, прополаскивая с помощью Me-ТГФ (5 мл). После перемешивания при 0°C в течение 0.5 ч добавляют 5% водный раствор лимонной кислоты (300 мл) при 0-20°C и отделивают органическую фазу. Органическую фазу промывают 5% водным раствором лимонной кислоты (210 мл), затем соляным раствором (210 мл) и в заключение сушат над сульфатом натрия. Указанный в заголовке продукт D1 получают путем упаривания растворителя. Выход 80%. МС (ESI+) $m/z = 222/224 [M+H]^+$.

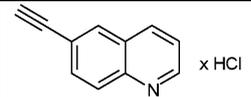
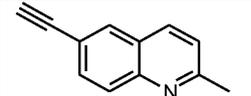
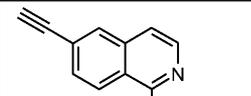
Получение E1. Гидрохлорид 6-этинил-хинолина



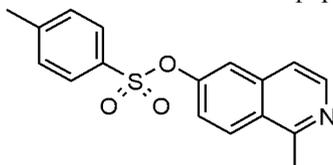
10.00 кг (48.06 моль) 6-бромхинолин объединяют с 12.16 кг (120.16 моль) сухого триэтиламина и 2-метилтетрагидрофурана (40.0 л) и смесь дегазируют. Добавляют 337.4 г (0.48 моль) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), 183.1 г (0.96 моль) йодида меди(I) и 252.1 г (0.96 моль) трифенилфосфина. Реакционную смесь снова дегазируют и устанавливают на 55°C. Добавляют 6.54 кг (67.29 моль) триметилсилилацетилен, растворенного в дегазированном 2-метилтетрагидрофуране (10.0 л). После завершения реакции добавляют смесь 9.00 кг (132.17 моль) конц. аммиака в очищенной воде (30.0 л) и реакционную смесь фильтруют через 2.50 кг картридж с активированным углем, прополаскивая очищенной водой (10.0 л) и 2-метилтетрагидрофураном (10.0 л). Органическую фазу отделивают и промывают смесью 9.00 кг (132.17 моль) конц. аммиака и очищенной водой (40.0 л). Органическую фазу концентрируют в вакууме и добавляют абс. этанол (20.0 л). После охлаждения до 20°C полученный в результате раствор добавляют к холодной (7°C) смеси 0.38 кг (4.81 моль) гидроксида натрия, 50 мас.% водного раствора, очищенного водой (0.50 л) и абс. этанолом (20.0 л), прополаскивая абс. этанолом (5.0 л). После завершения реакции (ВЭЖХ) добавляют смесь 5.65 кг (57.68 моль) 10н. хлористоводородной кислоты в этаноле и абс. этаноле (5.0 л), прополаскивая абс. этанолом (5.0 л). Полученную в результате суспензию перемешивают 1 ч при 20°C и продукт E1 восстанавливают путем центрифугирования, промывают дважды 10.0 л абс. этанолом и сушат при 50°C в вакууме.

Выход: 89%. МС (ESI+) $m/z = 154 [M+H]^+$.

Следующие соединения E2 и E3 можно получить в аналогичных условиях (аналогичные условия включают возможные отклонения от описанных условий относительно, например, растворителя, условий реакции или очистки, с которыми специалист в данной области знаком и принимает во внимание):

| | | |
|-----------|---|-------------------------------|
| E1 |  | МС (ESI+) $m/z = 154 [M+H]^+$ |
| E2 |  | МС (ESI+) $m/z = 168 [M+H]^+$ |
| E3 |  | МС (ESI+) $m/z = 168 [M+H]^+$ |

Получение G1. Сложный 1-метил-изохинолин-6-оловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты

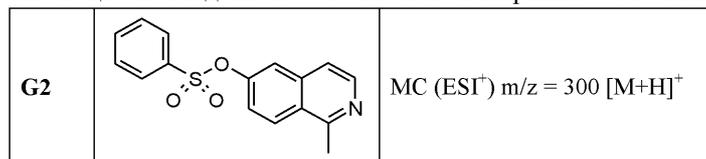


Перемешиваемую смесь 1-метил-изохинолин-6-ол гидробромида (1.81 кг, 7.53 моль), п-толуолсульфонил хлорида (144 г, 7.53 моль) и ацетона (18 л) нагревают с обратным холодильником. При этой температуре добавляют триэтиламин (2.61 л, 18.8 моль) и после перемешивания при нагревании с обратным холодильником в течение 30 мин или после завершения превращения реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду (9.0 л). Кристаллизацию можно инициировать путем добавления затравочных кристаллов. К полученной в результате суспензии добавляют воду (18 л) в течение 30 мин. Твердое вещество восстанавливают путем фильтрации, промывают смесью ацетон/вода 2/8 (10 л) и водой (5.0 л) и сушат с получением указанного в заголовке соединения G1. Выход: 87%. МС (ESI+) $m/z = 314 [M+H]^+$.

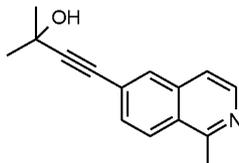
1-Метил-изохинолин-6-ол можно синтезировать, следуя методикам, описанным в литературе (Jour-

nal of Organic Chemistry USSR, English Translation, 1992, 28, 642-646).

Следующее соединение G2 синтезируют аналогичным образом (аналогичные условия включают возможные отклонения от описанных условий относительно, например, растворителя, условий реакции или очистки, с которыми специалист в данной области знаком и принимает во внимание).



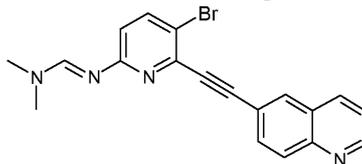
Получение H1. 2-Метил-4-(1-метил-изохинолин-6-ил)-бут-3-ин-2-ол



Смесь сложного 1-метил-изохинолин-6-илового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты G1 (1.74 кг, 5.54 моль), 2-метил-3-бутин-2-ола (810 мл, 8.31 моль) и 2-пропанола (8.5 л) дегазируют и нагревают с обратным холодильником в атмосфере аргона. К этой смеси добавляют дегазированный раствор K₂CO₃ (1.00 кг, 7.20 ммоль) в воде (8.5 л), ацетат палладия (12.4 г, 55.4 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-дипропокси-1,1'-бисфенил (RuPhos) (53.3 г, 111 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч или до завершения реакции. Затем 8.5 л растворителя отгоняют и добавляют толуол (12 л). Ещё 3 л растворителя удаляют в вакууме и смесь поддерживают при температуре 60°C. Органический слой отделивают, промывают водой (10 л) и концентрируют с получением сырого продукта H1, который используют без дополнительной очистки. Выход: колич. MC (ESI⁺) m/z = 226 [M+H]⁺.

Получение соединений III.

Получение III-1. N'-(5-бром-6-хинолин-6-илэтинил-пиридин-2-ил)-N,N-диметил-формамидин



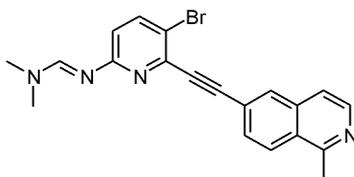
3.67 кг (19.35 моль) соединения E1 и 5.40 кг (32.57 моль) N'-(5,6-дибром-пиридин-2-ил)-N,N-диметил-формамида В1 суспендируют в толуоле (22.0 л). 8.95 кг (87.95 моль) диизопропиламина добавляют при 20-30°C, прополаскивая 5.0 л толуола и реакционную смесь дегазируют. Добавляют 92.3 г (0.18 моль) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), 67.0 г (0.35 моль) йодида меди(I) и 92.3 г (0.35 моль) трифенилфосфина. Реакционную смесь снова дегазируют и устанавливают на 50°C. Через 2 ч или после завершения реакции добавляют смесь 4.9 кг конц. аммиака в очищенной воде (11.0 л), прополаскивая водой (5.0 л), и реакционную смесь охлаждают до 40°C и фильтруют через картридж с целитом, прополаскивая толуолом (11.0 л). Органическую фазу отделивают с разбавлением толуолом (5.0 л) и снова промывают смесью 4.9 кг конц. аммиака и очищенной воды (16.0 л). Органическую фазу концентрируют в вакууме. 33.0 л растворителя удаляют и добавляют н-гептан (8.0 л). Кристаллизацию можно инициировать путем добавления затравочных кристаллов и смесь охлаждают до 20°C в 2-3 ч. Во время фазы охлаждения добавляют еще н-гептан (8.5 л). Через 1 ч, перемешивая при 20°C, продукт III-1 восстанавливают путем центрифугирования, промывают смесью н-гептана (9.0 л) и толуола (6.0 л) и сушат при 50°C в вакууме.

Выход 87% MC (ESI⁺) m/z = 379/381 [M+H]⁺.

Следующие соединения III-2-III-4 получают в аналогичных условиях, исходя из В и соответствующего алкина Е (аналогичные условия включают возможные отклонения от описанных условий относительно, например, растворителя, условий реакции или очистки, с которыми специалист в данной области знаком и принимает во внимание).

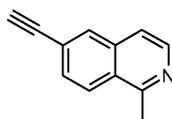
| | | |
|-------|--|---|
| III-2 | | MC (ESI ⁺) m/z = 379/381 [M+H] ⁺ |
| III-3 | | MC (ESI ⁺) m/z = 393/395 [M+H] ⁺ |
| III-4 | | MC (ESI ⁺) m/z = 328/330 [M+H] ⁺ |

Получение III-4. N'-[5-бром-6-(1-метил-изохинолин-6-илэтинил)-пиридин-2-ил]-N,N-диметил-формамидин



В атмосфере аргона смесь KOH (146 г, 2.22 моль), K₃PO₄ (470 г, 2.22 моль) и толуола (7.0 л) нагревают до 55°C. При этой температуре добавляют раствор 2-метил-4-(1-метил-изохинолин-6-ил)-бут-3-ин-2-ола H1 (1.74 кг, 5.54 моль) в толуоле (3.5 л), полученный, как описано выше, и полученную в результате смесь перемешивают при 55°C в течение 15 мин. При этой температуре 3.5 л растворителя отгоняют в течение 1 ч при пониженном давлении и последовательно добавляют толуол (5.0 л). Затем 8.5 л растворителя отгоняют в течение 1 ч и добавляют толуол (5.0 л). После расходования исходного вещества 11.5 л растворителя удаляют при пониженном давлении, смесь, содержащую алкин E3, охлаждают до 15°C, фильтруют через слой активированного угля, прополаскивая толуолом (5.0 л). 15 л растворителя удаляют при пониженном давлении, добавляют N'-(5,6-дибром-пиридин-2-ил)-N,N-диметил-формамидин B1 (1.53 кг, 4.99 моль) и диизопропиламин (3.9 л, 27.7 моль) и смесь дегазируют. К этой смеси добавляют хлорид бис(трифенилфосфино)палладия(II) (39.0 г, 55.4 ммоль), йодид меди (21.0 г, 1.60 ммоль) и трифенилфосфин (14.5 г, 55.4 ммоль). После перемешивания при 55°C в течение 1.5 ч или после завершения превращения добавляют воду (7.0 л) и 25% водн. раствора аммиака (1.3 л) и фазы разделяют. Органический слой промывают смесью воды (7.0 л) и 25% водн. раствора аммиака (1.3 л) и концентрируют. Остаток разбавляют метилциклогексаном (15 л), нагревают с обратным холодильником и после удаления 2 л растворителя охлаждают до 40°C. Полученный в результате осадок восстанавливают путем отфильтровывания с получением указанного в заголовке соединения III-4. Выход: 66%. MC (ESI⁺) m/z = 393/395 [M+H]⁺.

При необходимости, алкин E3 можно выделить перед осуществлением реакции Соногаширы. MC (ESI⁺) m/z = 168 [M+H]⁺.

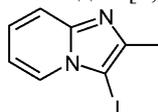


E3

Промежуточные соединения III можно дополнительно функционализировать путем осуществления реакций кросс-сочетания в 5 положении, неся атом галогена с подходящим имидазо[1,2-а]пиридином, как показано на схеме синтеза V.

Получение соединений K.

Получение соединения K1. 3-Йод-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин



Бромид 2-амино-1-(проп-2-ин-1-ил)пиридин-1-ия C1 (150.0 г, 0.66 моль) суспендируют в метаноле (600 мл) и 4н. водн. растворе гидроксида натрия (530.0 мл, 2.12 моль) добавляют в течение 30 мин при 15-35°C. После перемешивания в течение 2 ч при 20°C N-йодсукцинимид (175.0 г, 0.78 моль) добавляют порциями к полученному в результате раствору 2-метилимидазо[1,2-а]пиридина J1 при 21-24°C. Через 2.5 ч добавляют очищенную воду (600 мл) в течение 30 мин и после перемешивания в течение ночи при

20°C продукт K1 выделяют путем фильтрации, промывают водой (360 мл) и сушат при 50°C в вакууме. Выход: 82%. МС (ESI+) $m/z = 259 [M+H]^+$.

В качестве альтернативы 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин J1 выделяют перед добавлением N-йодсукцинимиды при выходе 98%. ВЭЖХ-МС: M+N = 133.

Получение соединений II и M.

Как показано на схеме синтеза V при реакции кросс-сочетания между бромиды III и имидазо[1,2-а]пиридинами J или 3-галогеноимидазо[1,2-а]пиридинами K получают соединения II. Соединения M получают путем расщепления N,N-диметилформамидиновой защитной группы.

3-Галогеноимидазо[1,2-а]пиридины K можно металлировать и в последствии ввести в реакцию кросс-сочетания с III в присутствии источника палладия, лиганда и необязательно других дополнительных веществ. Атом галогена предпочтительно представляет собой йодид. Стадию металлирования можно проводить с подходящим металлирующим агентом, таким как хлорид изопропилмагния или растворы комплекса хлорид изопропилмагния-хлорид лития, с последующей обработкой трансметаллирующим агентом, таким как $ZnBr_2$ или $ZnCl_2$. Реакцию последовательности металлирования/трансметаллирования предпочтительно проводят в эфирах (например, Me-TГФ или ТГФ) или в полярных апротонных растворителях (например, NMP, DMI, HMPA, триамид трис(N,N-тетраметил)фосфорной кислоты: ТРРА) или в их смесях при -20-60°C. Более предпочтительно реакцию последовательности металлирования/трансметаллирования проводят в ТГФ или смесях ТГФ/ТРРА при 0-20°C. Раствор металлизованного имидазо[1,2-а]пиридина затем объединяют с раствором III и вводят в реакцию кросс-сочетания в присутствии палладиевого катализатора и лиганда.

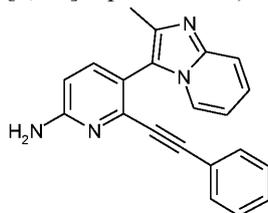
В качестве источника палладия предпочтительно используют стабильную палладиевую соль или комплекс, такой как бис(добензилиденацетон)палладий, три(добензилиденацетон)дипалладий, $Pd(OAc)_2$, $Pd(OPiv)_2$, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладий)дихлорид, предпочтительно бис(добензилиденацетон)палладий.

В качестве лиганда используют фосфиновый лиганд, такой как трифенилфосфин, tBuXPhos, Brett-Phos, RuPhos, SPhos, ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин. Предпочтительным лигандом является RuPhos. Стадию реакции кросс-сочетания проводят при температуре 20-80°C и предпочтительно при 40-65°C. Таким образом можно выделить продукты реакции II или можно расщепить N,N-диметилформамидиновый фрагмент в течение кислотной водной обработки с получением аминопиридинов M, которые выделяют посредством кристаллизации или хроматографии.

Кроме снятия защитной группы в кислотных условиях N,N-диметилформамидиновую защитную группу в соединении II можно удалить с использованием основных условий, которые даже более совместимы с присутствием алкинового фрагмента, такого как гидроксид натрия, гидроксид аммония или этилендиамин (J. Org. Chem., 2008, 73 (22), 8954-8959).

В качестве альтернативы имидазо[1,2-а]пиридины J можно ввести в реакцию кросс-сочетания с III в присутствии палладиевого источника, лиганда, основания и необязательно других дополнительных веществ. В качестве источника палладия используют предпочтительно стабильную палладиевую соль или комплекс, такой как $Pd(OAc)_2$, $Pd(OPiv)_2$, $PdCl_2[(t-Bu)_2PCl]_2$, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладий)дихлорид. В качестве лиганда используют фосфиновый лиганд, такой как трифенилфосфин, (4- $CF_3-C_6H_4$)₃P, (4-F- C_6H_4)₃P, (4-MeOC₆H₄)₃P, (2-MeC₆H₄)₃P, cHex₃P, tBuXPhos, Brett-Phos, RuPhos, (PhO)₃P, ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин. Предпочтительный лиганд представляет собой трифенилфосфин или ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин. В качестве основания используют подходящее основание, такое как неорганическое основание, такое как Cs_2CO_3 , K_2CO_3 или $(NH_4)_2CO_3$, предпочтительно Cs_2CO_3 . В качестве дополнительной пивалеовой кислоты можно использовать изомасляную кислоту или $mNO_2C_6H_4COOH$. Реакцию проводят в полярном растворителе, таком как ДМСО, ДМФА, NMP, nBuOH, диоксан, DMPU, предпочтительно ДМСО, при температуре 50-130°C, предпочтительно при 90-120°C. Продукты реакции II выделяют посредством кристаллизации или хроматографии.

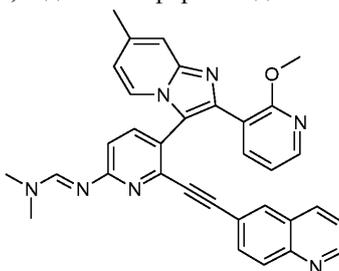
Получение M3. 5-(2-Метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-6-фенилэтинил-пиридин-2-иламин



Соединение K1 (3.46 г, 13.41 ммоль) суспендируют в сухом ТГФ (8 мл). Смесь охлаждают до 0°C и обрабатывают 1.3M раствора комплекса хлорида изопропилмагния-хлорида лития в ТГФ (11.5 мл, 14.95 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при этой температуре добавляют 1.9M раствора хлорида цинка в Me-TГФ (8.0 мл, 15.20 ммоль) и температуру устанавливают на 20°C. Полученный в результате раствор реагента цинка добавляют в течение 30 мин к смеси соединения III-3 (2.0 г, 6.09 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладия(0) (105 мг, 0.18 ммоль) и RuPhos (170 мг, 0.36 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) при 45-50°C, прополаскивая сухим ТГФ (4 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение ночи

при этой температуре. Реакционную смесь охлаждают до 20°C и обрабатывают 4н. водным раствором соляной кислоты (10 мл) и воды (14 мл). Органическую фазу отделяют и водную фазу ошелачивают водным аммиаком и экстрагируют ДХМ. Объединенные экстракты упаривают и остаток растворяют в смеси этанола (14 мл), 4н. водного раствора соляной кислоты (10 мл) и воды (4 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 45-50°C и снова добавляют 4н. водный раствор соляной кислоты (5 мл). Реакционную смесь устанавливают на 75-80°C и перемешивают при этой температуре в течение 4 ч. Указанный в заголовке продукт МЗ выделяют при установлении значения pH на 5 и выделяют путем фильтрации, загрязняя некоторым количеством 2-метилимидазо[1,2-а]пиридина. Выход: 80%. МС (ESI+) $m/z = 325 [M+H]^+$.

Получение II-1. N'-{5-[2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-7-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-хинолин-6-илэтинил-пиридин-2-ил}-N,N-диметил-формамидин



Соединение III-1 (360 мг, 0.95 ммоль) объединяют с 2-метокси-3-{7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}пиридином J2 (295 мг, 1.23 ммоль), пивалевой кислотой (30 мг, 0.29 ммоль), Pd(OAc)₂ (4.3 мг, 0.019 ммоль), трифенилфосфином (20.0 мг, 0.076 ммоль) и Cs₂CO₃ (325.0 мг, 1.00 ммоль). Добавляют ДМСО (5 мл) и смесь дегазируют аргоном и перемешивают при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют смесью этилацетата (5 мл) и 2-метилтетрагидрофурана (10 мл). Органическую фазу промывают водой (7 мл) и концентрируют. Остаток очищают на силикагеле с выходом указанного в заголовке соединения. Выход: 29%. МС (ESI+) $m/z = 538 [M+H]^+$.

Получение 2-метокси-3-{7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}пиридина J2 описано в US 2013/0225567.

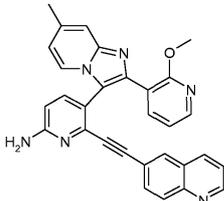
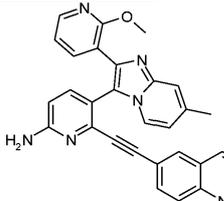
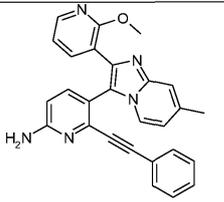
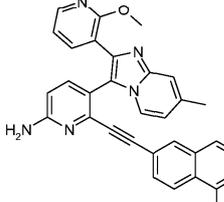
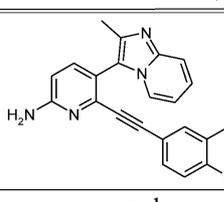
Следующие соединения II-2-II-5 можно получить в аналогичных условиях, исходя из соответствующих структурных элементов III и J (аналогичные условия включают возможные отклонения от описанных условий относительно, например, растворителя, условий реакции или очистки, с которыми специалист в данной области знаком и принимает во внимание).

| | | |
|------|--|--|
| II-2 | | МС (ESI ⁺) $m/z = 552 [M+H]^+$ |
| II-3 | | МС (ESI ⁺) $m/z = 487 [M+H]^+$ |
| II-4 | | МС (ESI ⁺) $m/z = 552 [M+H]^+$ |
| II-5 | | МС (ESI ⁺) $m/z = 431 [M+H]^+$ |
| II-6 | | |

Получение промежуточных соединений М: расщепление формамидина.

Формамидиновая защитная группа, присутствующая в соединениях II, может быть удалена в водных кислотных или основных условиях.

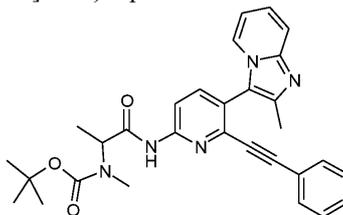
Следующие соединения М1, М2 и М4-М6 можно получить путем снятия защитной группы с предшественников II.

| | | |
|-----------|---|---|
| M1 |  | MC (ESI ⁺) m/z = 483 [M+H] ⁺ |
| M2 |  | MC (ESI ⁺) m/z = 497 [M+H] ⁺ |
| M4 |  | MC (ESI ⁺) m/z = 432 [M+H] ⁺ |
| M5 |  | MC (ESI ⁺) m/z = 497 [M+H] ⁺ |
| M6 |  | MC (ESI ⁺) m/z = 376 [M+H] ⁺ |

Соединения М можно дополнительно функционализировать в 2-аминофрагменте, например, путем ацилирования подходящей защищенной аминокислоты, с получением SMAC соединений-миметиков, как описано в патенте US 2013/0225567, с использованием традиционных методов, указанных на стр. 23.

Можно также использовать альтернативные способы образования амидов, исходя из подходящей защищенной аминокислоты. Предпочтительна комбинация ТЗР (пропилфосфоновый ангидрид) в органическом растворителе, таком как дихлорметан, пиридин, тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат или их смесь, при температура (-30) - (+30)°С, предпочтительно при -20/-15°С.

Получение N3. Сложный трет-бутиловый эфир метил-{1-[5-(2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-6-фенилэтинил-пиридин-2-илкарбамоил]этил} карбаминовой кислоты



Смесь 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислоты (15 мг, 0.074 ммоль), N,N'-дихлорогексилкарбодиимида (7.6 мг, 0.074 ммоль) и DIPEA (6.3 мкл, 0.037 ммоль) в ДХМ (0.5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют соединение М3 (6 мг, 0.018 ммоль) и смесь перемешивают при 60°С в течение ночи. После этого времени в соответствии с анализом ВЭЖХ-МС образуется 60% указанного в заголовке продукта N3 (MC (ESI⁺) m/z = 510 [M+H]⁺).

Снятие Вос-защитной группы можно осуществить, как описано в WO 2013/127729 и

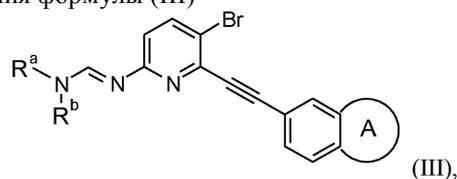
WO 2016/023858.

Следующие соединения N1, N2 и N4-N6 можно получить в аналогичных условиях путем реакции амидного сочетания предшественников М (аналогичные условия включают возможные отклонения от описанных условий относительно, например, растворителя, условий реакции или очистки, с которыми специалист в данной области знаком и принимает во внимание).

| | | |
|----|--|--|
| N1 | | MC (ESI ⁺) m/z = 668 [M+H] ⁺ |
| N2 | | MC (ESI ⁺) m/z = 682 [M+H] ⁺ |
| N4 | | MC (ESI ⁺) m/z = 617 [M+H] ⁺ |
| N5 | | MC (ESI ⁺) m/z = 682 [M+H] ⁺ |
| N6 | | MC (ESI ⁺) m/z = 561 [M+H] ⁺ |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

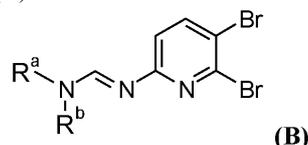
1. Способ синтеза соединения формулы (III)



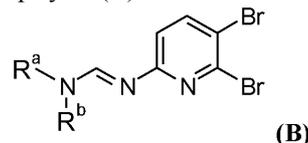
где А отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -С₁₋₃алкильной группой;

R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из $-C_{1-4}$ алкила и $-CH_2$ -фенила; или R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота;

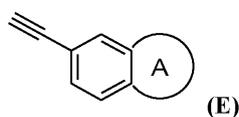
который включает стадии
получение соединения формулы (B)



путем введения в реакцию 5,6-дибром-пиридин-2-ил-амина с 1,1-диалкокси-N,N-диалкил-метиламином формулы $(R^zO)_2-CHN(R^a,R^b)$, где R^z представляет собой $-C_{1-3}$ алкильную группу; введение в реакцию соединения формулы (B)



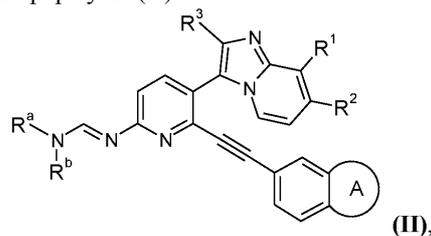
с соединением формулы (E)



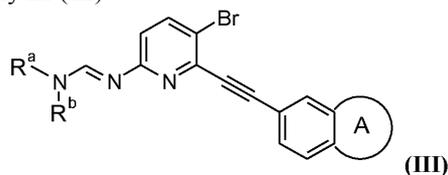
в присутствии палладиевого источника, соли меди(I) и основания.

2. Способ по п.1, где введение в реакцию соединения формулы (B) с соединением формулы (E) дополнительно включает присутствие (L)-аскорбиновой кислоты и лиганда.

3. Способ синтеза соединения формулы (II)

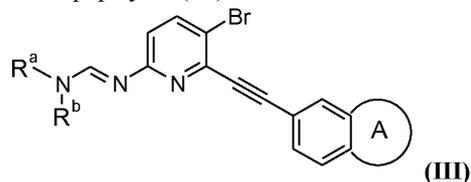


который включает стадии
получение соединения формулы (III)

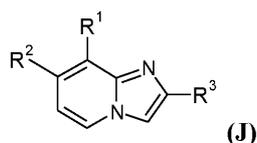


в соответствии со способом по п.1 или 2;

введение в реакцию соединения формулы (III)



с соединением формулы (J)



в присутствии источника палладия, лиганда и основания, где

A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-3}$ алкильной группой;

R^1 выбран из водорода, $-C_{1-3}$ алкила и галогена;

R^2 выбран из водорода, $-C_{1-3}$ алкила и галогена;

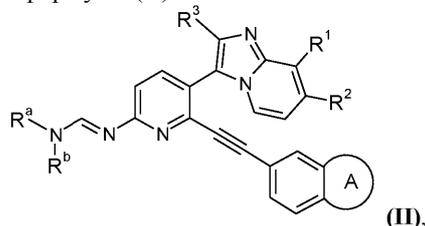
R^3 выбран из $-C_{1-3}$ алкила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или несколько одина-

ковых или различных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, и необязательно замещенного -C₁₋₃алкилом или -O-C₁₋₃алкилом;

R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из -C₁₋₄алкила и -CH₂-фенила; или

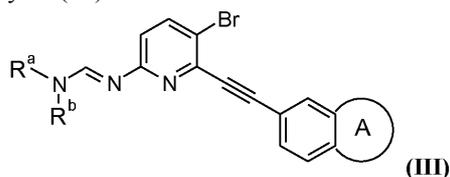
R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота.

4. Способ синтеза соединения формулы (II)



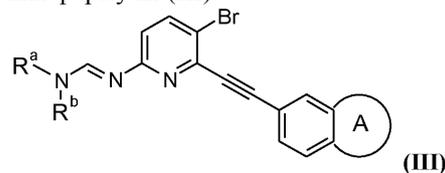
который включает стадии

получение соединения формулы (III)

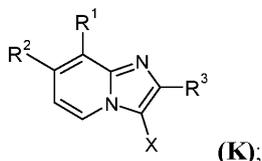


в соответствии со способом по п.1 или 2;

введение в реакцию соединения формулы (III)



с соединением формулы (K)



в присутствии источника палладия и лиганда, где

A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой;

R¹ выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R² выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

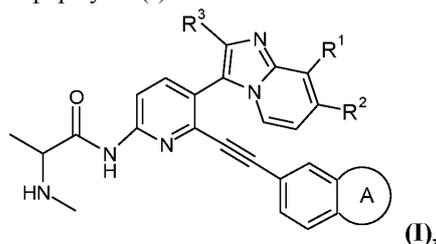
R³ выбран из -C₁₋₃алкила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, и необязательно замещенного -C₁₋₃алкилом или -O-C₁₋₃алкилом;

X представляет собой галоген;

R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из -C₁₋₄алкила и -CH₂-фенила; или

R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота.

5. Способ синтеза соединения формулы (I)



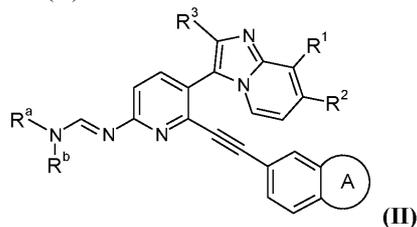
где A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой;

R¹ выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R² выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R³ выбран из -C₁₋₃алкила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, и

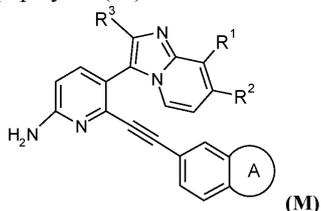
необязательно замещенного $-C_{1-3}$ алкилом или $-O-C_{1-3}$ алкилом;
 который включает стадии
 получение соединения формулы (II)



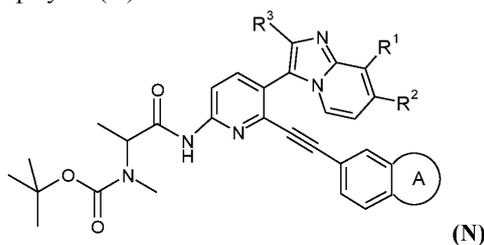
в соответствии со способом по п.3 или 4;

где R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из $-C_{1-4}$ алкила и $-CH_2$ -фенила; или R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота,

снятие в кислотных или основных условиях формамидиновой защитной группы с соединения формулы (II) с образованием соединения формулы (M)

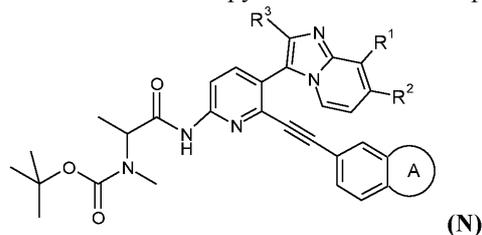


образование соединения формулы (N)

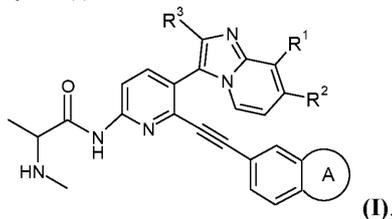


путем реакции сочетания соединения формулы (M) с 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой, где 2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановая кислота является рацемической, (S)-2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой или (R)-2-[метил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]пропановой кислотой;

снятие трет-бутоксикарбонильной защитной группы с соединения формулы (N)



с получением соединения формулы (I)



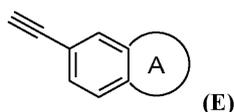
6. Способ по любому из пп.1-5, где

R^2 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$; и

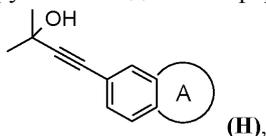
R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ или $-CH_2$ -фенила, или

R^a и R^b вместе образуют пирролидин, пиперидин или гексагидро-1H-азепин.

7. Способ по любому из пп.1-6, где промежуточное соединение формулы (E)

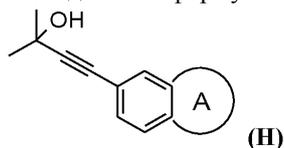


получают путем снятия защитной группы с соединения формулы (H)

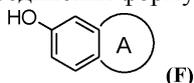


где A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой.

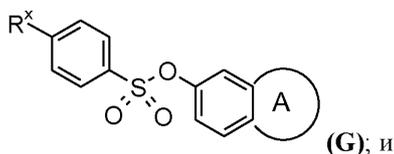
8. Способ по п.7, где промежуточное соединение формулы (H)



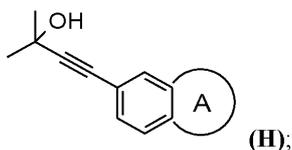
получают путем введения в реакцию соединения формулы (F)



с хлоридом толуолсульфоновой кислоты или хлоридом бензолсульфоновой кислоты с получением соединения формулы (G)



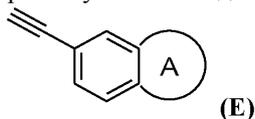
дополнительной реакции соединения формулы (G) с 2-метил-3-бутин-2-олом с получением соединения формулы (H)



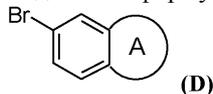
где R^x означает H или -CH₃;

A отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой.

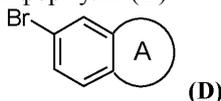
9. Способ по любому из пп.1-6, где промежуточное соединение формулы (E)



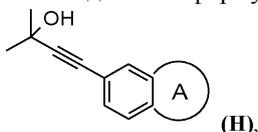
Получают путем введения в реакцию соединения формулы (D)



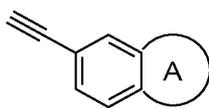
с три(C₁₋₃алкил)силилацетиленом с последующим снятием защитной группы с полученного в результате промежуточного соединения и получением соединения формулы (E); или путем введения в реакцию соединения формулы (D)



с 2-метил-3-бутин-2-олом с получением соединения формулы (H)



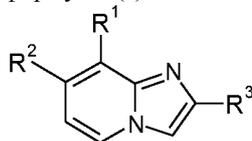
с которого далее снимают защитную группу с получением соединения формулы (E)



(E).

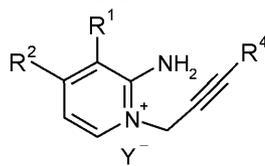
10. Способ по п.9, где три(C₁₋₃алкил)силилацетилен представляет собой триметилсилилацетилен.

11. Способ по п.3, где соединение формулы (J)



(J)

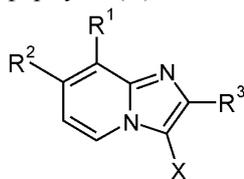
получают путем циклизации соединения формулы (C)



(C)

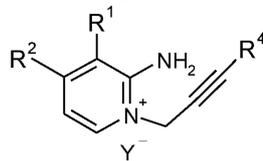
в протонном или апротонном растворителе в присутствии основания, где Y⁻ представляет собой Br⁻ или Cl⁻;R¹ выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;R² выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;R³ представляет собой -CH₂-C₁₋₂алкил;R⁴ выбран из водорода и C₁₋₂алкила.

12. Способ по п.4, где соединение формулы (K)



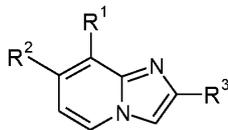
(K);

получают путем циклизации соединения формулы (C)



(C)

в протонном или апротонном растворителе в присутствии основания с получением соединения формулы (J)



(J)

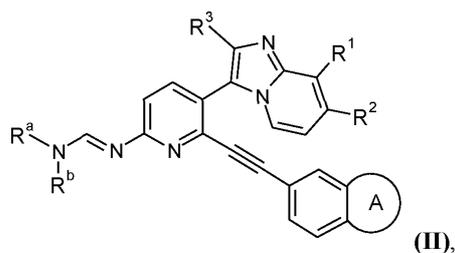
с последующей стадией галогенирования соединения формулы (J) с получением соединения формулы (K), где

Y⁻ представляет собой Br⁻ или Cl⁻;R¹ выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;R² выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;R³ представляет собой -CH₂-C₁₋₂алкил;R⁴ выбран из водорода и C₁₋₂алкила;

X представляет собой галоген.

13. Способ по любому из пп.3-12, где R¹ выбран из водорода и -C₁₋₃алкила, R² выбран из водорода и -C₁₋₃алкила и R³ выбран из -C₁₋₃алкила.

14. Соединение формулы (II)



где А отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой;

R¹ выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R² выбран из водорода, -C₁₋₃алкила и галогена;

R³ выбран из -C₁₋₃алкила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, и необязательно замещенного -C₁₋₃алкилом или -O-C₁₋₃алкилом;

R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из -C₁₋₄алкила и -CH₂-фенила; или

R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота,

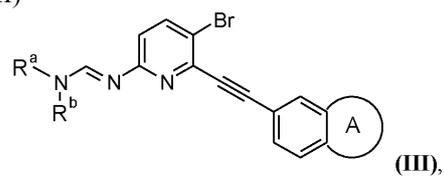
или его соль.

15. Соединение по п.14, выбранное из

| | |
|-------------|--|
| II-1 | |
| II-2 | |
| II-3 | |
| II-4 | |
| II-5 | |
| II-6 | |

или его соль.

16. Соединение формулы (III)



где А отсутствует или представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₃алкильной группой;

R^a и R^b являются одинаковыми или различными и выбраны из -C₁₋₄алкила и -CH₂-фенила; или

R^a и R^b вместе образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, присоединенный через атом азота,

или его соль.

17. Соединение по п.16, выбранное из

| | |
|-------|--|
| III-1 | |
| III-2 | |
| III-3 | |
| III-4 | |

или его соль.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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