

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091588 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.18

(51) Int. Cl. C07D 239/47 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.26

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОПИРИМИДИНА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

(31) 62/610,302

(32) 2017.12.26

(33) US

(86) PCT/US2018/067500

(87) WO 2019/133605 2019.07.04

(71) Заявитель:
САЙТОКИНЕТИКС,
ИНКОРПОРЕЙТИД (US)

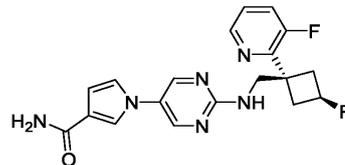
(72) Изобретатель:

Питерсон Мэтью, Лу Кевин, Морган
Брэдли, Морганс Дэвид (US), Фукуяма
Тору (JP)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложен новый и улучшенный способ получения аминопириимидинового соединения формулы (1)



или его соли. Кроме того, предложены соединения формулы (1B) и формулы (1D), которые представляют собой новые промежуточные продукты, используемые в указанном способе, а также способы их получения.

A1

202091588

202091588

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОПИРИМИДИНА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[1] В данном документе предусмотрен новый способ получения аминопиримидина и его солей. Также в данном документе предусмотрены новые промежуточные продукты, используемые в этом способе, и их получение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Цитоскелет клеток скелетных и сердечных мышц уникален по сравнению с цитоскелетом всех прочих клеток. Он состоит из чуть ли не кристаллического массива тесно упакованных белков цитоскелета, называемого саркомером. Саркомер элегантно организован в виде переплетающегося массива тонких и толстых филаментов. Толстые филаменты состоят из миозина, моторного белка, ответственного за преобразование химической энергии гидролиза АТФ в силу и направленное движение. Тонкие филаменты состоят из актиновых мономеров, расположенных в виде спирали. Существует четыре регуляторных белка, связанных с актиновыми филаментами, что позволяет модулировать сокращение с помощью ионов кальция. Поступление внутриклеточного кальция инициирует сокращение мышц; толстые и тонкие филаменты скользят друг о друга, что обусловлено повторяющимися взаимодействиями моторных доменов миозина с тонкими актиновыми филаментами.

[3] Из тринадцати различных классов миозина в клетках человека миозин класса II отвечает за сокращение скелетных, сердечных и гладких мышц. Этот класс миозина значительно отличается по аминокислотному составу и общей структуре от миозина в других двенадцати различных классах. Миозин-II образует гомодимеры, в результате чего два глобулярных домена головки связаны между собой длинным альфа-спиральным спираль-

спиральным хвостом, образуя ядро толстого филамента саркомера. Глобулярные головки имеют каталитический домен, в котором выполняются функции миозина по связыванию актина и АТФазы. После связывания с актиновым филаментом высвобождение фосфата (см. АДФ-неорганический фосфат в АДФ) сигнализирует об изменении структурной конформации каталитического домена, что, в свою очередь, изменяет ориентацию домена рычага, связывающего легкую цепь, который простирается от глобулярной головки; это движение называется эффективным ударом. Это изменение ориентации головки миозина по отношению к актину вызывает перемещение толстого филамента, частью которого она является, относительно тонкого филамента актина, с которым она связана. Отсоединение глобулярной головки от актинового филамента (регулируемое Ca^{2+}) в сочетании с возвратом каталитического домена и легкой цепи к их начальной конформации/ориентации завершает каталитический цикл, отвечающий за внутриклеточное движение и сокращение мышц.

[4] Тропомиозин и тропонин опосредуют эффект кальция на взаимодействие между актином и миозином. Тропоминовый комплекс состоит из трех полипептидных цепей: тропонина С, который связывает ионы кальция; тропонина I, который связывается с актином; и тропонина Т, который связывается с тропомиозином. Скелетный тропонин-тропомиозиновый комплекс регулирует сайты связывания миозина, простирающиеся на несколько актиновых звеньев одновременно.

[5] Тропонин, комплекс из трех полипептидов, описанных выше, является вспомогательным белком, который тесно связан с актиновыми филаментами в мышцах позвоночных. Тропоминовый комплекс действует в сочетании с мышечной формой тропомиозина, чтобы опосредовать Ca^{2+} -зависимость активности миозиновой АТФазы и тем самым регулировать мышечное сокращение. Тропоминовые полипептиды Т, I и С названы по их активности связывания с тропомиозином, ингибирования и связывания кальция соответственно. Тропонин Т связывается с тропомиозином и, как полагают,

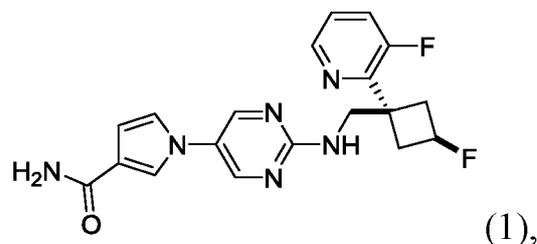
отвечает за расположение комплекса тропонина на тонком филаменте мышц. Тропонин I связывается с актином, а комплекс, образованный тропонинами I и T, и тропомиозином ингибирует взаимодействие актина и миозина. Скелетный тропонин C способен связывать до четырех молекул кальция. Исследования показывают, что когда уровень кальция в мышцах повышается, тропонин C обнажает сайт связывания тропонина I, привлекая его из актина. Это приводит к тому, что молекула тропомиозина также сдвигает свое положение, тем самым обнажая сайты связывания миозина на актине и стимулируя активность АТФазы миозина.

[6] Патент США № 8962632 раскрывает 1-(2-((((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)амино)пиримидин-5-ил)-1H-пиррол-3-карбоксамид, быстрый активатор тропонина скелетных мышц следующего поколения (FSTA) в качестве потенциального лечения для людей, страдающих изнурительными заболеваниями и состояниями, связанными с нервно-мышечной или неневромышечной дисфункцией, мышечной слабостью и/или мышечной усталостью.

[7] Существует потребность в улучшенных способах получения такого соединения с низкой стоимостью и высоким общим выходом и чистотой.

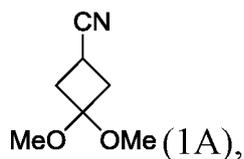
РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[8] В одном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ получения соединения формулы (1):

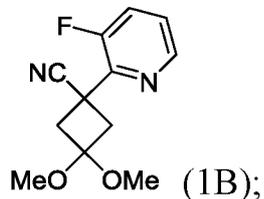


или его соли, включающий:

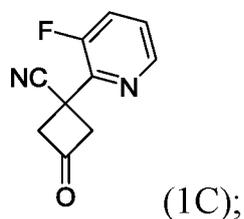
(i) взаимодействие соединения формулы (1A):



с 2-хлор-3-фторпиридином с образованием соединения формулы (1B):



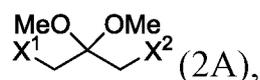
(ii) взаимодействие соединения формулы (1B) с водной кислотой с образованием соединения формулы (1C):



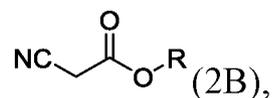
и

(iii) превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1) или его соль.

[9] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем взаимодействия соединения формулы (2A):



где X¹ и X² каждый независимо представляет собой замещаемую группу, с соединением формулы (2B):



где R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, с образованием соединения формулы (1A). В некоторых вариантах

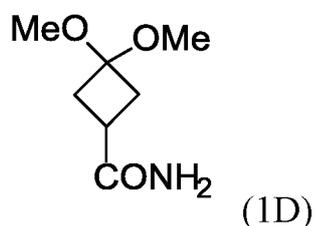
воплощения X^1 и X^2 независимо представляют собой галоген, трифлат, тозилат, мезилат или ацетокси. В некоторых вариантах воплощения X^1 и X^2 независимо представляют собой галоген.

[10] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем взаимодействия 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана с *трет*-бутил-2-цианоацетатом с образованием соединения формулы (1A).

[11] В некоторых вариантах воплощения реакцию 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана с *трет*-бутил-2-цианоацетатом проводят в присутствии основания.

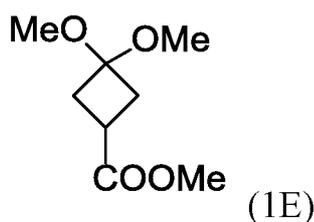
[12] В некоторых вариантах воплощения основание представляет собой *трет*-бутоксид калия.

[13] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем превращения соединения формулы (1D):



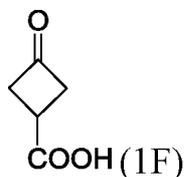
в соединение формулы (1A).

[14] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1D) путем превращения соединения формулы (1E):



в соединение формулы (1D).

[15] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1E) путем превращения соединения формулы (1F):



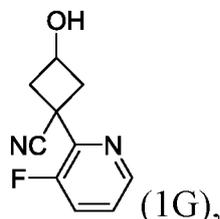
в соединение формулы (1E).

[16] В некоторых вариантах воплощения стадию (i) выполняют в присутствии основания.

[17] В некоторых вариантах воплощения основание представляет собой бис(триметилсилил)амид натрия.

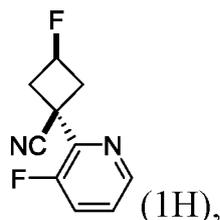
[18] В некоторых вариантах воплощения водная кислота стадии (ii) представляет собой водную соляную кислоту.

[19] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) включает превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1G):



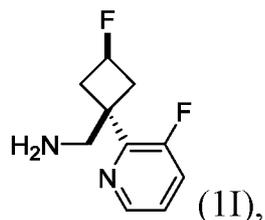
и превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1) или его соль.

[20] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) дополнительно включает превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1H):



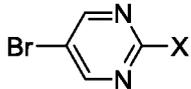
и превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1) или его соль.

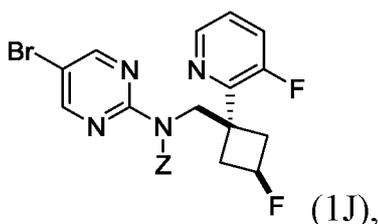
[21] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) дополнительно включает превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1I)



и превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1) или его соль.

[22] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) дополнительно

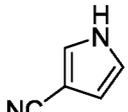
включает взаимодействие соединения формулы (1I) с , где X представляет собой хлор или фтор, с образованием соединения формулы (1J):

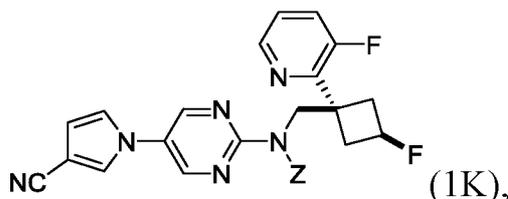


где Z представляет собой защитную группу или водород,

и превращение соединения формулы (1J) в соединение формулы (1) или его соль.

[23] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) дополнительно

включает взаимодействие соединения формулы (1J) с  с образованием соединения формулы (1K):



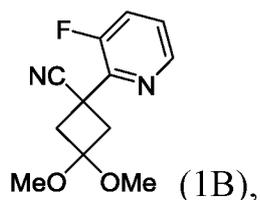
где Z представляет собой защитную группу или водород,

и превращение соединения формулы (1K) в соединение формулы (1) или его соль.

[24] В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой Вос. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой водород.

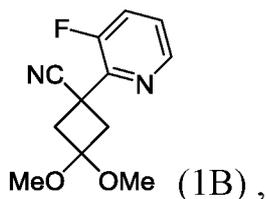
[25] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) включает выделение соединения формулы (1) или его соли.

[26] В другом аспекте в настоящем документе предусмотрено соединение формулы (1B):



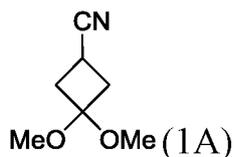
или его соль.

[27] В некоторых вариантах воплощения предусмотрен способ получения соединения формулы (1B):



или его соли, включающий:

взаимодействие соединения формулы (1A):



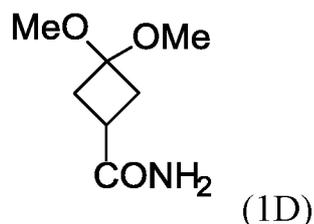
с 2-хлор-3-фторпиридином с образованием соединения формулы (1B).

[28] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем взаимодействия 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана с *трет*-бутил-2-цианоацетатом с образованием соединения формулы (1A).

[29] В некоторых вариантах воплощения реакцию 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана с *трет*-бутил-2-цианоацетатом проводят в присутствии основания.

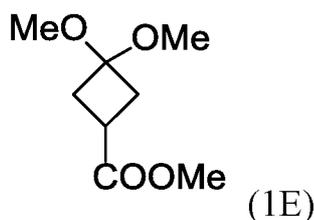
[30] В некоторых вариантах воплощения основание представляет собой *трет*-бутоксид калия.

[31] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем превращения соединения формулы (1D):



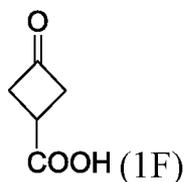
в соединение формулы (1A).

[32] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1D) путем превращения соединения формулы (1E):



в соединение формулы (1D).

[33] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1E) путем превращения соединения формулы (1F):

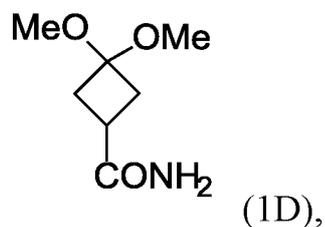


в соединение формулы (1E).

[34] В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (1A) с 2-хлор-3-фторпиридином проводят в присутствии основания.

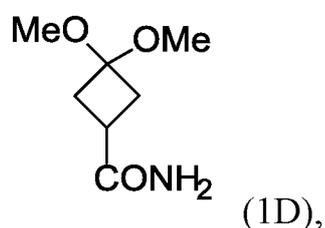
[35] В некоторых вариантах воплощения основание представляет собой бис(триметилсилил)амид натрия.

[36] В другом аспекте в настоящем документе предусмотрено соединение формулы (1D):

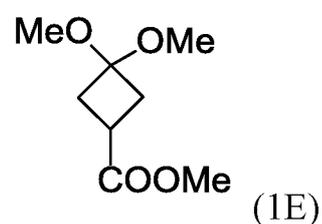


или его соль.

[37] В некоторых вариантах воплощения предусмотрен способ получения соединения формулы (1D):

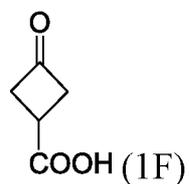


или его соли, включающий превращение соединения формулы (1E):



в соединение формулы (1D) или его соль.

[38] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1E) путем превращения соединения формулы (1F):



в соединение формулы (1E).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[39] В контексте данного документа, если явно не указано или подразумевается иное, термины, используемые в данном документе, имеют значения, определенные ниже. Если иное не противоречиво или не подразумевается, например, путем включения взаимоисключающих элементов или вариантов, в этих определениях и во всем этом описании термины в единственном числе означают одно или более, а термин «или» означает и/или, когда это разрешено контекстом. Таким образом, при использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают множественные значения, если контекст явно не предписывает иное.

[40] В различных местах в настоящем описании, например, в любых раскрытых вариантах воплощения или в формуле изобретения, делается ссылка на соединения, композиции или способы, которые «содержат» один или более указанных компонентов, элементов или стадий. Варианты воплощения также конкретно включают те соединения, композиции или способы, которые являются или которые состоят из, или которые по существу состоят из указанных компонентов, элементов или стадий. Термин «содержит» используется взаимозаменяемо с термином «содержащий» и указывается как эквивалентные термины. Например, раскрытые композиции, устройства, изделия или способы, которые «содержат» компонент или стадию, являются открытыми и они включают или читаются такими композициями или способами, которые имеют плюс дополнительный(е) компонент(ы) или стадию(и). Однако те термины не охватывают перечисленные элементы, которые могут нарушить функциональность раскрытых композиций, устройств, изделий или способов по их прямому назначению. Аналогичным образом, раскрытые композиции, устройства, изделия или способы, которые «состоят из» компонента или стадии, являются закрытыми и они не будут включать или читаться как композиции или способы, имеющие заметные количества дополнительного(ых) компонента(ов) или стадии(ий). Кроме того, термин «по существу состоящий

из» допускает включение неперечисленных элементов, которые не оказывают существенного влияния на функциональность раскрытых композиций, устройств, изделий или способов для их предполагаемого назначения, как дополнительно определено в данном документе. Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие предмет описания.

[41] В контексте данного документа, термин «приблизительно», при использовании в связи с числовым значением или диапазоном значений, предоставленных для описания конкретного свойства соединения или композиции, указывает на то, что значение или диапазон значений может отклоняться до степени, которая считается приемлемой для специалиста в данной области техники, но в то же время описывает конкретное свойство. Разумные отклонения включают отклонения, которые находятся в пределах погрешности или точности прибора(ов), используемого(ых) для измерения, определения или получения конкретного свойства. В частности, термин «около» при использовании в данном контексте указывает, что числовое значение или диапазон значений может варьировать в пределах 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 или 0,01% от приведенного значения или диапазона значений, например от 10% до 0,5% или от 5% до 1%, в то же время описывая конкретное свойство.

[42] «Алкил» относится к и включает насыщенные линейные и разветвленные одновалентные углеводородные структуры и их комбинации, имеющие указанное количество атомов углерода (то есть, C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Конкретными алкильными группами являются те, которые имеют от 1 до 20 атомов углерода («C₁-C₂₀ алкил»). Более конкретными алкильными группами являются те, которые имеют от 1 до 8 атомов углерода («C₁-C₈ алкил»), от 3 до 8 атомов углерода («C₃-C₈ алкил»), от 1 до 6 атомов углерода («C₁-C₆ алкил»), от 1 до 5 атомов углерода («C₁-C₅ алкил») или от 1 до 4 атомов углерода («C₁-C₄ алкил»). Примеры

алкила включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, гомологи и изомеры, например, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила и тому подобное.

[43] «Алкенил», в контексте данного документа, относится к ненасыщенной линейной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи или их комбинации, имеющей по меньшей мере один сайт олефиновой ненасыщенности (т.е. имеющей по меньшей мере один фрагмент формулы $C=C$) и имеющей обозначенное количество атомов углерода (то есть C_2-C_{10} означает от двух до десяти атомов углерода). Алкенильная группа может быть в «цис» или «транс» конфигурациях или, альтернативно, в «E» или «Z» конфигурациях. Конкретными алкенильными группами являются те, которые имеют от 2 до 20 атомов углерода (« C_2-C_{20} алкенил»), имеют от 2 до 8 атомов углерода (« C_2-C_8 алкенил»), имеют от 2 до 6 атомов углерода (« C_2-C_6 алкенил») или от 2 до 4 атомов углерода (« C_2-C_4 алкенил»). Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этенил (или винил), проп-1-енил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-енил (или аллил), 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, их гомологи и изомеры и тому подобное.

[44] «Алкинил», в контексте данного документа, относится к ненасыщенной линейной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи или их комбинации, имеющей по меньшей мере один сайт ацетиленовой ненасыщенности (т.е. имеющей по меньшей мере один фрагмент формулы $C\equiv C$) и имеющей обозначенное количество атомов углерода (то есть C_2-C_{10} означает от двух до десяти атомов углерода). Конкретными алкинильными группами являются те, которые имеют от 2 до 20 атомов углерода (« C_2-C_{20} алкинил»), имеют от 2 до 8 атомов углерода (« C_2-C_8 алкинил»), имеют от 2 до 6 атомов углерода (« C_2-C_6 алкинил») или от 2 до 4 атомов углерода (« C_2-C_4 алкинил»). Примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этинил (или ацетиленил), проп-1-инил, проп-2-инил (или

пропаргил), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, его гомологи и изомеры и тому подобное.

[45] «Циклоалкил», в контексте данного документа, относится к C_3 - C_{10} насыщенной или ненасыщенной неароматической углеводородной кольцевой группе. Циклоалкил может иметь мостик. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил.

[46] «Арил», в контексте данного документа, относится к C_6 - C_{12} ненасыщенной ароматической углеводородной кольцевой группе. Арил может быть моноциклическим или полициклическим (например, бициклическим, трициклическим). Арил может быть конденсированный с кольцами (например, от 1 до 3 колец), включая, но не ограничиваясь этим, арильные, гетероарильные, циклоалкильные и/или гетероциклические кольца. В одном варианте арильная группа содержит от 6 до 14 кольцевых атомов углерода. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, бифенил и тому подобное.

[47] «Гетероарил», в контексте данного документа, относится к ненасыщенным ароматическим циклическим группам, имеющим от 1 до 10 кольцевых атомов углерода и по меньшей мере один кольцевой гетероатом, включая, но не ограничиваясь этим, гетероатомы, такие как азот, кислород и сера, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы). Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы в кольцевом углероде или в кольцевом гетероатоме. Гетероарил может быть конденсированный с кольцами (например, от 1 до 3 колец), включая, но не ограничиваясь этим, арильные, гетероарильные, циклоалкильные и/или гетероциклические кольца. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидил, тиофенил, фуранил, тиазолил и тому подобное.

[48] «Гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической группе, имеющей от 1 до

10 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, таких как азот, сера или кислород, и тому подобное, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы). Гетероциклическая группа может иметь одно или несколько конденсированных колец, но исключает гетероарильные группы. Гетероцикл, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, спиро или мостиковым, или любой их комбинацией. В конденсированных кольцевых системах одно или более конденсированных колец могут быть арилом или гетероарилом. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, 2,3-дигидробензо[b]тиофен-2-ил, 4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил и тому подобное.

[49] «Галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду. В другом варианте воплощения галоген представляет собой фтор. В другом варианте воплощения галоген представляет собой бром.

[50] «Гетероалкил» относится к алкилу, который замещен алкоксигруппой. Примеры гетероалкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метоксиметил, этоксиметил и тому подобное.

[51] «Оксо» относится к группе =O.

[52] «Замещенный», в контексте данного документа, означает, что любой один или более атомов водорода в указанном атоме или группе заменен одним или более заместителей, отличных от водорода, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Один или более заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, амина, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксиловый эфир, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, гидроксиль, гидразино, имино, оксо, нитро,

алкилсульфинил, сульфокислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации.

[53] «Необязательно замещенный», в контексте данного документа, означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителей, перечисленных для той группы, в которой заместители могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте воплощения необязательно замещенная группа имеет один заместитель. В другом варианте воплощения необязательно замещенная группа имеет два заместителя. В другом варианте воплощения необязательно замещенная группа имеет три заместителя. В другом варианте воплощения необязательно замещенная группа имеет четыре заместителя. В некоторых вариантах воплощения необязательно замещенная группа имеет от 1 до 2, от 2 до 5, от 3 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4, от 3 до 4, от 1 до 3, от 1 до 4 или от 1 до 5 заместителей. Понятно, что когда химический фрагмент в данном документе является «необязательно замещенным», описание включает варианты воплощения, в которых фрагмент является замещенным, и варианты воплощения, в которых фрагмент является незамещенным.

[54] «Защитная группа», в контексте данного документа, если явно не указано или не подразумевается иное, относится к фрагменту, который предотвращает или существенно снижает способность атома или функциональной группы, с которой он связан, участвовать в нежелательных реакциях. Типичные защитные группы для атомов или функциональных групп приведены в Greene (2014), «Protective groups in organic synthesis, 5th ed.», Wiley Interscience. Защитные группы для гетероатомов, такие как кислород, сера и азот, иногда используются для минимизации или предотвращения их нежелательных реакций с электрофильными соединениями. В других случаях защитная группа используется для уменьшения или устранения нуклеофильности и/или основности незащищенного гетероатома. Неограничивающие примеры защищенного кислорода поданы как $-OR^{PR}$, где R^{PR} представляет собой защитную группу

для гидроксила, где в некоторых вариантах воплощения гидроксил защищен как сложный эфир (например, ацетат, пропионат или бензоат). Другие защитные группы для гидроксила избегают его влияния на нуклеофильность металлоорганических реагентов или других высокоосновных реагентов, для чего в некоторых вариантах воплощения гидроксил защищен в виде простого эфира, включая без ограничения алкильные или гетероциклические эфиры (например, метиловые или тетрагидропираниловые эфиры), алкоксиметиловые эфиры (например, метоксиметиловые или этоксиметиловые эфиры), необязательно замещенные арильные эфиры и силиловые эфиры (например, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS), *трет*-бутилдиметилсилилсилил (TBS/TBDPS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]-метилсилил (SEM)). Защитные группы азота включают группы для первичных или вторичных аминов, таких как -NHR^{PR} или $\text{-N(R}^{\text{PR}}\text{)}_2$, где по меньшей мере один из R^{PR} представляет собой защитную группу для атома азота, или оба R^{PR} вместе определяют защитную группу для атома азота.

[55] Защитная группа является подходящей для защиты, когда она способна предотвращать или практически предотвращать нежелательные побочные реакции и/или преждевременную потерю защитной группы в условиях реакции, требуемых для осуществления желаемого химического превращения(превращений) в других частях молекулы и во время очистки вновь образованной молекулы при необходимости, и может быть удалена в условиях, которые не оказывают отрицательного влияния на структуру или стереохимическую целостность этой вновь образованной молекулы. В некоторых аспектах подходящие защитные группы представляют собой группы, ранее описанные для защиты функциональных групп. Например, подходящая защитная группа для основного атома азота ациклической или циклической основной группы представляет собой кислотнo-неустойчивую карбаматную защитную группу, такую как трет-бутилоксикарбонил (Boc).

[56] Каждое раскрытое в данном документе соединение может быть в форме соли. Соединение может содержать по меньшей мере одну аминогруппу, и, соответственно, с этой аминогруппой могут быть образованы соли присоединения кислоты. Типичные соли включают, без ограничения, соли сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, цитрат кислоты, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, р-толуолсульфонат и памоат (то есть 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

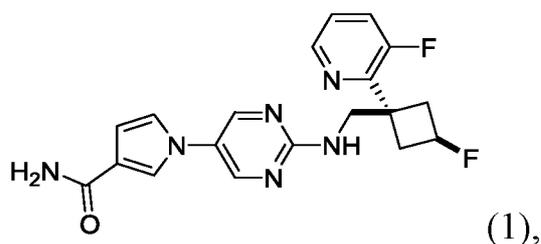
[57] Соль может включать в себя добавление другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. Примеры, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, могут иметь несколько противоионов. Следовательно, соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[58] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые обладают профилями токсичности в пределах диапазона, который полезен в фармацевтических применениях. В некоторых вариантах воплощения фармацевтически приемлемая соль выбрана из тех, которые описаны в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Выбор соли зависит от свойств, которые должен проявлять лекарственный продукт, включая адекватную растворимость в воде при различных значениях pH, в зависимости от предполагаемого пути (путей) введения, кристалличность с характеристиками текучести и низкой гигроскопичностью (то есть

поглощение воды в зависимости от относительной влажности), подходящей для обработки, и требуемый срок годности путем определения химической и твердотельной стабильности в ускоренных условиях (то есть для определения деградации или изменений в твердом состоянии при хранении при 40°C и относительной влажности 75%).

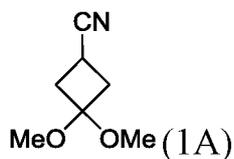
Способы

[59] В одном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ получения соединения формулы (1):

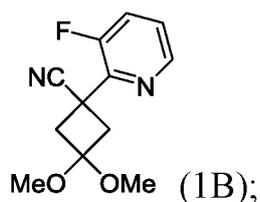


или его соли, включающий:

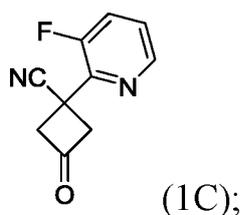
(i) взаимодействие соединения формулы (1A):



с 2-хлор-3-фторпиридином с образованием соединения формулы (1B):



(ii) взаимодействие соединения формулы (1B) с водной кислотой с образованием соединения формулы (1C):



и

(iii) превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1) или его соль.

[60] В некоторых вариантах воплощения стадию (i) выполняют в присутствии основания. В некоторых вариантах воплощения основание является неорганическим. Примеры неорганических оснований включают, без ограничения, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид магния, гидроксид лития, *трет*-бутоксид натрия, карбонат калия, бис (триметилсилил)амид натрия и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения основание является органическим. Примеры органических оснований включают, без ограничения, N,N-диизопропилэтиламин, метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметилэтанолламин, трис(гидроксиметил)аминометан, этанолламин, пиридин, пиколин, дициклогексиламин, морфолин, бензиламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин и N-метилглукламин. В некоторых вариантах воплощения основание представляет собой бис(триметилсилил)амид натрия.

[61] В некоторых вариантах воплощения стадию (i) выполняют в органическом растворителе. Примеры органических растворителей включают, без ограничений, гексан, пентан, циклопентан, циклогексан, бензол, толуол, 1,4-диоксан, дихлорметан (ДХМ), хлороформ, этилацетат, тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан, ацетон, ацетонитрил (MeCN), диметилформамид (DMFA), диметилсульфоксид (DMSO), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), уксусную кислоту, н-бутанол, изопропанол, н-пропанол, этанол и метанол и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель представляет собой любую совместимую смесь органических растворителей, таких как те, которые приведены в качестве примеров в данном документе. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель не содержит воды. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель содержит воду. В некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят в толуоле. Понятно, что каждое описание органического растворителя может быть объединено с каждым описанием основания так же, как если бы все и каждая комбинация

были конкретно и индивидуально перечислены. Например, в некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят в толуоле в присутствии бис(триметилсилил)амида натрия.

[62] В некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят при температуре приблизительно 100 °С, приблизительно 90 °С, приблизительно 80 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 40 °С, приблизительно 30 °С, приблизительно 20 °С, приблизительно 10 °С, приблизительно 0 °С, приблизительно минус 10 °С, приблизительно минус 20 °С, приблизительно минус 30 °С, приблизительно минус 40 °С, приблизительно минус 50 °С или приблизительно минус 60°С.

В некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят при температуре менее, чем приблизительно 100 °С, приблизительно 90 °С, приблизительно 80 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 40 °С, приблизительно 30 °С, приблизительно 20 °С, приблизительно 10 °С, приблизительно 0 °С, приблизительно минус 10 °С, приблизительно минус 20 °С, приблизительно минус 30 °С, приблизительно минус 40 °С, приблизительно минус 50 °С или приблизительно минус 60°С.

В некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят при температуре по меньшей мере приблизительно 100 °С, приблизительно 90 °С, приблизительно 80 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 40 °С, приблизительно 30 °С, приблизительно 20 °С, приблизительно 10 °С, приблизительно 0 °С, приблизительно минус 10 °С, приблизительно минус 20 °С, приблизительно минус 30 °С, приблизительно минус 40 °С, приблизительно минус 50 °С или приблизительно минус 60°С. В некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят при температуре между приблизительно 10 °С и приблизительно минус 60°С, между приблизительно 0 °С и приблизительно минус 60°С, между приблизительно минус 10 °С и приблизительно минус 60°С, между приблизительно 10 °С и приблизительно минус 40°С, между приблизительно 0 °С и приблизительно минус 40°С, между приблизительно минус 10 °С и

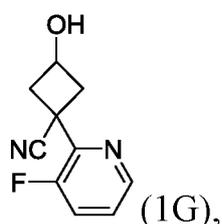
приблизительно минус 40°C, между приблизительно 10 °С и приблизительно минус 30°C, между приблизительно 0 °С и приблизительно минус 30°C или между приблизительно минус 10 °С и приблизительно минус 30°C. В некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят при температуре приблизительно минус 20 °С. Понятно, что каждое описание температуры может быть объединено с каждым описанием основания и/или органического растворителя так же, как если бы все и каждая комбинация были конкретно и индивидуально перечислены. Например, в некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят в толуоле в присутствии бис(триметилсилил)амида натрия при температуре приблизительно минус 20 °С.

[63] В некоторых вариантах воплощения водная кислота стадии (ii) представляет собой неорганическую кислоту. Примеры неорганических кислот включают, без ограничения, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, сульфаминовую кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения водная кислота стадии (ii) представляет собой органическую кислоту. Примеры органических кислот включают уксусную кислоту, фенилуксусную кислоту, пропионовую кислоту, стеариновую кислоту, молочную кислоту, аскорбиновую кислоту, малеиновую кислоту, гидроксималеиновую кислоту, изетионовую кислоту, янтарную кислоту, валериановую кислоту, фумаровую кислоту, малоновую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, гликолевую кислоту, салициловую кислоту, олеиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, лауриновую кислоту, пиранозидиловую кислоту и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения водная кислота представляет собой любую совместимую смесь кислот, таких как те, которые приведены в данном документе в качестве примеров. В некоторых вариантах воплощения водная кислота стадии (ii) представляет собой соляную кислоту.

[64] В некоторых вариантах воплощения стадию (ii) проводят при температуре приблизительно 100 °С, приблизительно 90 °С, приблизительно

80 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 40 °С, приблизительно 30 °С, приблизительно 20 °С, приблизительно 10 °С или приблизительно 0 °С. В некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят при температуре менее, чем приблизительно 100 °С, приблизительно 90 °С, приблизительно 80 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 40 °С, приблизительно 30 °С, приблизительно 20 °С или приблизительно 10 °С. В некоторых вариантах воплощения стадию (i) проводят при температуре по меньшей мере приблизительно 90 °С, приблизительно 80 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 40 °С, приблизительно 30 °С, приблизительно 20 °С, приблизительно 10 °С или приблизительно 0 °С. В некоторых вариантах воплощения стадию (ii) проводят при температуре приблизительно 50 °С. Понятно, что каждое описание температуры может быть объединено с каждым описанием водной кислоты так же, как если бы все и каждая комбинация были конкретно и индивидуально перечислены. Например, в некоторых вариантах воплощения стадию (ii) проводят в присутствии соляной кислоты при температуре приблизительно 50 °С.

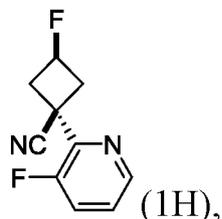
[65] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) включает превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1G):



и превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1) или его соль. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1G) проводят в смеси ДХМ и метанола. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1G) проводят в присутствии NaBH_4 . В некоторых

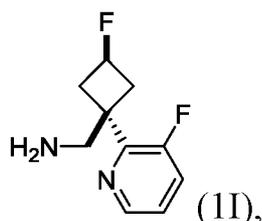
вариантах воплощения превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1G) проводят при температуре приблизительно минус 78 °С.

[66] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) дополнительно включает превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1H):

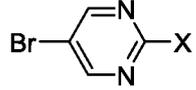


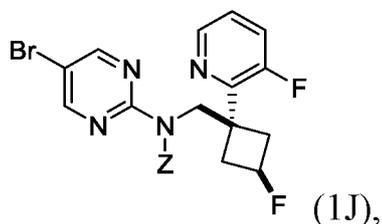
и превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1) или его соль. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1H) проводят в ДХМ. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1H) проводят в присутствии трифторида диэтиламиносеры (DAST). В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1H) проводят при температуре между приблизительно 0 °С и приблизительно 10 °С.

[67] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) дополнительно включает превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1I)

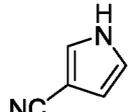


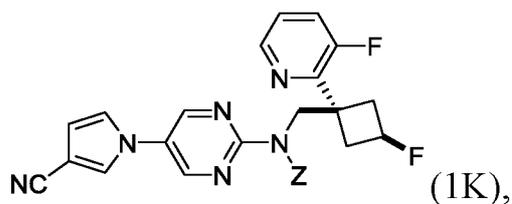
и превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1) или его соль. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1I) проводят в метаноле. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1I) проводят в присутствии никеля Ренея. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1I) проводят в присутствии аммиака.

[68] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) дополнительно включает взаимодействие соединения формулы (1I) с , где X представляет собой хлор или фтор, с образованием соединения формулы (1J):

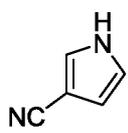


где Z представляет собой защитную группу или водород, и превращение соединения формулы (1J) в соединение формулы (1) или его соль. В некоторых вариантах воплощения X представляет собой хлор. В некоторых вариантах воплощения X представляет собой фтор. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой Boc. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1J) проводят в присутствии NMP. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1J) проводят в присутствии DIPEA. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1J) проводят в присутствии DMAP. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1J) проводят в присутствии Boc_2O . В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1J) проводят в присутствии ТГФ. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1J) проводят при температуре приблизительно $60\text{ }^\circ\text{C}$.

[69] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) дополнительно включает взаимодействие соединения формулы (1J) с  с образованием соединения формулы (1K):



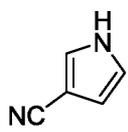
где Z представляет собой защитную группу или водород, и превращение соединения формулы (1K) в соединение формулы (1) или его соль. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой Boc. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (1J) с



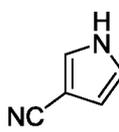
проводят в толуоле. В некоторых вариантах воплощения реакцию

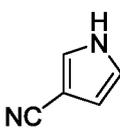


некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (1J) с



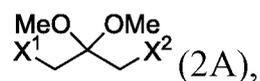
проводят в присутствии фосфата калия. В некоторых вариантах

воплощения реакцию соединения формулы (1J) с  проводят в присутствии транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина. В некоторых

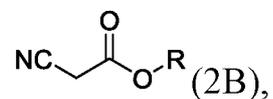
вариантах воплощения реакцию соединения формулы (1J) с  проводят при температуре приблизительно 100 °С.

[70] В некоторых вариантах воплощения стадия (iii) включает выделение соединения формулы (1) или его соли.

[71] В некоторых вариантах воплощения способ получения соединения формулы (1) или его соли дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем взаимодействия соединения формулы (2A):



где X^1 и X^2 каждый независимо представляет собой замещаемую группу, с соединением формулы (2B):



где R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, с образованием соединения формулы (1A).

[72] В некоторых вариантах воплощения X^1 и X^2 независимо представляют собой галоген, трифлат, тозилат, мезилат или ацетокси. В некоторых вариантах воплощения X^1 и X^2 независимо представляют собой галоген. В некоторых вариантах воплощения X^1 и X^2 оба представляют собой фтор. В некоторых вариантах воплощения X^1 и X^2 оба представляют собой хлор. В некоторых вариантах воплощения X^1 и X^2 оба представляют собой бром. В некоторых вариантах воплощения X^1 и X^2 оба представляют собой йод. В некоторых вариантах воплощения X^1 и X^2 являются разными. В некоторых вариантах воплощения X^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах воплощения X^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах воплощения X^1 представляет собой бром. В некоторых вариантах воплощения X^1 представляет собой йод. В некоторых вариантах воплощения X^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах воплощения X^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах воплощения X^2 представляет собой бром. В некоторых вариантах воплощения X^2 представляет собой йод. Понятно, что каждое описание X^1 может быть объединено с каждым описанием X^2 так же, как если бы все и каждая комбинация были конкретно и индивидуально перечислены.

[73] В некоторых вариантах воплощения R представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах воплощения R представляет собой незамещенный алкил. В некоторых вариантах воплощения R представляет собой необязательно замещенный линейный алкил. В некоторых вариантах воплощения R представляет собой необязательно замещенный разветвленный алкил. В некоторых вариантах воплощения R представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах воплощения R представляет собой необязательно замещенный линейный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах воплощения R представляет собой необязательно замещенный разветвленный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах воплощения R представляет собой *трет*-бутил.

[74] Понятно, что каждое описание X¹ и/или X² может быть объединено с каждым описанием R так же, как если бы все и каждая комбинация были конкретно и индивидуально перечислены. В некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2A) представляет собой 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан, а соединение формулы (2B) представляет собой *трет*-бутил 2-цианоацетат.

[75] В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (2A) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана) с соединением формулы (2B) (например, *трет*-бутил 2-цианоацетатом) проводят в присутствии основания. В некоторых вариантах воплощения основание является неорганическим основанием. Примеры неорганических оснований включают, без ограничения, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид магния, гидроксид лития, *трет*-бутоксид натрия, карбонат калия, бис (триметилсилил)амид натрия и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения основание является органическим основанием. Примеры органических оснований включают, без ограничения, N,N-диизопропилэтиламин, метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметилэтанолламин, трис(гидрокси метил)аминометан,

этаноламин, пиридин, пиколин, дициклогексиламин, морфолин, бензиламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин и N-метилглюкамин. В некоторых вариантах воплощения основание представляет собой любую совместимую смесь оснований, таких как приведенные в данном документе в качестве примеров. В некоторых вариантах воплощения основание представляет собой *трет*-бутоксид калия. Понятно, что каждое описание основания может быть объединено с каждым описанием X^1 , X^2 и/или R так же, как если бы все и каждая комбинация были конкретно и индивидуально перечислены. Например, в некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2A) представляет собой 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан; соединение формулы (2B) представляет собой трет-бутил 2-цианоацетат; а основание представляет собой трет-бутоксид калия.

[76] В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (2A) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана) с соединением формулы (2B) (например, трет-бутил 2-цианоацетатом) проводят в органическом растворителе. Примеры органических растворителей включают, без ограничений, гексан, пентан, циклопентан, циклогексан, бензол, толуол, 1,4-диоксан, хлороформ, этилацетат, тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан, ацетон, диметилацетамид (DMAc), ацетонитрил (MeCN), диметилформамид (DMFA), диметилсульфоксид (DMSO), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (ДМИ), N-метилпирролидон (NMP), уксусную кислоту, n-бутанол, изопропанол, n-пропанол, этанол и метанол и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель представляет собой любую совместимую смесь органических растворителей, таких как те, которые приведены в качестве примеров в данном документе. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель не содержит воды. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель содержит воду. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель выбран из группы, состоящей из ДМИ, DMAc, DMSO и NMP. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель представляет собой ДМИ.

В некоторых вариантах воплощения органический растворитель представляет собой DMAc. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель представляет собой ДМСО. В некоторых вариантах воплощения органический растворитель представляет собой NMP. Понятно, что каждое описание органического растворителя может быть объединено с каждым описанием X^1 , X^2 , R и/или основания так же, как если бы все и каждая комбинация были конкретно и индивидуально перечислены. Например, в некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2A) представляет собой 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан; соединение формулы (2B) представляет собой трет-бутил 2-цианоацетат; а основание представляет собой трет-бутоксид калия, а органический растворитель представляет собой ДМИ.

[77] В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (2A) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана) с соединением формулы (2B) (например, трет-бутил 2-цианоацетатом) проводят при температуре приблизительно 200 °C, приблизительно 190 °C, приблизительно 180 °C, приблизительно 170 °C, приблизительно 160 °C, приблизительно 150 °C, приблизительно 140 °C, приблизительно 130 °C, приблизительно 120 °C, приблизительно 110 °C, приблизительно 100 °C, приблизительно 90 °C, приблизительно 80 °C, приблизительно 70 °C, приблизительно 60 °C, приблизительно 50 °C, приблизительно 40 °C, приблизительно 30 °C, приблизительно 20 °C, приблизительно 10 °C, приблизительно 0 °C, приблизительно минус 10 °C, приблизительно минус 20 °C или приблизительно минус 30 °C. В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (2A) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан) с соединением формулы (2B) (например, трет-бутил 2-цианоацетатом) проводят при температуре менее, чем приблизительно 200 °C, приблизительно 190 °C, приблизительно 180 °C, приблизительно 170 °C, приблизительно 160 °C, приблизительно 150 °C, приблизительно 140 °C, приблизительно 130 °C, приблизительно 120 °C, приблизительно 110 °C,

приблизительно 100 °С, приблизительно 90 °С, приблизительно 80 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 40 °С, приблизительно 30 °С, приблизительно 20 °С, приблизительно 10 °С, приблизительно 0 °С, приблизительно минус 10 °С, приблизительно минус 20 °С или приблизительно минус 30 °С. В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (2А) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан) с соединением формулы (2В) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) проводят при температуре по меньшей мере приблизительно 200 °С, приблизительно 190 °С, приблизительно 180 °С, приблизительно 170 °С, приблизительно 160 °С, приблизительно 150 °С, приблизительно 140 °С, приблизительно 130 °С, приблизительно 120 °С, приблизительно 110 °С, приблизительно 100 °С, приблизительно 90 °С, приблизительно 80 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 40 °С, приблизительно 30 °С, приблизительно 20 °С, приблизительно 10 °С, приблизительно 0 °С, приблизительно минус 10 °С, приблизительно минус 20 °С или приблизительно минус 30 °С. В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (2А) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан) с соединением формулы (2В) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) проводят при температуре между приблизительно 200 °С и приблизительно 100 °С, между приблизительно 200 °С и приблизительно 110 °С, между приблизительно 200 °С и приблизительно 120 °С, между приблизительно 200 °С и приблизительно 130 °С, между приблизительно 200 °С и приблизительно 140 °С, между приблизительно 180 °С и приблизительно 100 °С, между приблизительно 180 °С и приблизительно 110 °С, между приблизительно 180 °С и приблизительно 120 °С, между приблизительно 180 °С и приблизительно 130 °С, между приблизительно 180 °С и приблизительно 140 °С, между приблизительно 160 °С и приблизительно 100 °С, между приблизительно 160 °С и приблизительно 110 °С, между приблизительно 160 °С и приблизительно 120 °С, между приблизительно

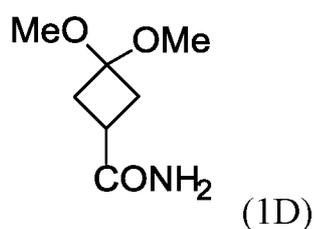
190 °С и приблизительно 130 °С или между приблизительно 160 °С и приблизительно 140 °С. В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (2А) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан) с соединением формулы (2В) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) проводят при температуре приблизительно 150 °С. В некоторых вариантах воплощения реакцию соединения формулы (2А) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан) с соединением формулы (2В) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) проводят при температуре приблизительно 160 °С. Понятно, что каждое описание температуры может быть объединено с каждым описанием X^1 , X^2 , R, основания и/или органического растворителя так же, как если бы все и каждая комбинация были конкретно и индивидуально перечислены. Например, в некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2А) представляет собой 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан; соединение формулы (2В) представляет собой трет-бутил-2-цианоацетат; основание представляет собой трет-бутоксид калия; основание представляет собой ДМИ; а реакцию 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана и трет-бутил-2-цианоацетата проводят при температуре приблизительно 150 °С.

[78] В некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2А) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан), соединение формулы (2В) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) и основание последовательно добавляют к органическому растворителю. В некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2А) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан), основание и соединение формулы (2В) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) последовательно добавляют к органическому растворителю. В некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2В) (например, трет-бутил 2-цианоацетат), соединение формулы (2А) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан) и основание последовательно добавляют к органическому растворителю. В некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2В) (например, трет-бутил 2-цианоацетат), основание и соединение формулы (2А) (например, 1,3-дибром-

2,2-диметоксипропан) последовательно добавляют к органическому растворителю. В некоторых вариантах воплощения основание, соединение формулы (2A) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан) и соединение формулы (2B) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) последовательно добавляют к органическому растворителю. В некоторых вариантах воплощения основание, соединение формулы (2B) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) и соединение формулы (2A) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан) последовательно добавляют к органическому растворителю. В некоторых вариантах воплощения соединение формулы (2A) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан), соединение формулы (2B) (например, трет-бутил 2-цианоацетат) и основание одновременно добавляют к органическому растворителю.

[79] В некоторых вариантах воплощения продукт реакции соединения формулы (2A) (например, 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана) с соединением формулы (2B) (например, трет-бутил 2-цианоацетатом) дистиллируется перед использованием на стадии (i).

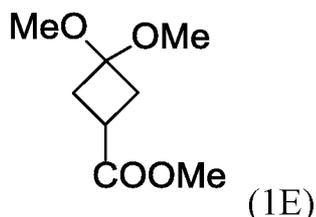
[80] В некоторых вариантах воплощения способ получения соединения формулы (1) или его соли дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем превращения соединения формулы (1D):



в соединение формулы (1A). В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1D) в соединение формулы (1A) проводится в толуоле. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1D) в соединение формулы (1A) проводится в присутствии TEA. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1D) в соединение формулы (1A) проводится в присутствии TFAA. В некоторых вариантах воплощения превращение

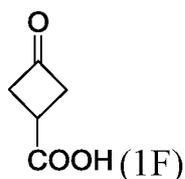
соединения формулы (1D) в соединение формулы (1A) проводится при температуре приблизительно 0 °С.

[81] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1D) путем превращения соединения формулы (1E):



в соединение формулы (1D). В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1E) в соединение формулы (1D) проводят в метаноле. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1E) в соединение формулы (1D) проводят в присутствии аммиака. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1E) в соединение формулы (1D) проводится при температуре приблизительно 40 °С.

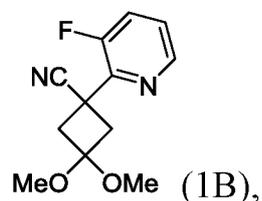
[82] В некоторых вариантах воплощения способ дополнительно включает получение соединения формулы (1E) путем превращения соединения формулы (1F):



в соединение формулы (1E). В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1F) в соединение формулы (1E) проводят в метаноле. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1F) в соединение формулы (1E) проводится в присутствии Amberlyst-15. В некоторых вариантах воплощения превращение соединения формулы (1F) в соединение формулы (1E) проводится в присутствии триметоксиметана. В некоторых вариантах воплощения превращение

соединения формулы (1F) в соединение формулы (1E) проводится при температуре приблизительно 55 °С.

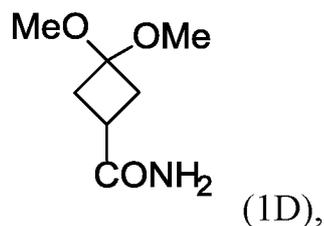
[83] В другом аспекте в настоящем документе предусмотрено соединение формулы (1B):



или его соль.

[84] В другом аспекте в настоящем документе предусмотрен способ получения соединения формулы (1B) или его соли, где способ является таким, как описано в настоящем документе.

[85] В другом аспекте в настоящем документе предусмотрено соединение формулы (1D):



или его соль.

[86] В другом аспекте в настоящем документе предусмотрен способ получения соединения формулы (1D) или его соли, где способ является таким, как описано в настоящем документе.

Схемы синтеза

[87] Определенные предусмотренные в данном документе способы описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза, показанные ниже, и конкретные примеры, которые следуют ниже. Определенные реакции и превращения, описанные в данном документе, могут быть проведены с использованием способов, известных в данной области техники. Например, в патенте США № 8962632, WO 2011/133920, WO 2011/133888 и WO 2011/133882 описаны способы и реагенты, которые можно использовать для

синтеза определенных соединений, описанных в данном документе. Опытные специалисты поймут, что для получения различных соединений, представленных в данном документе, исходные материалы могут быть подходящим образом выбраны так, что конечные желательные заместители будут переноситься по схеме реакции с защитой или без нее в зависимости от ситуации, чтобы получить желаемый продукт. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно переносить по схеме реакции и заменять, если необходимо, желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что защитные группы могут быть использованы для защиты определенных функциональных групп (амино-, карбокси- или боковых цепей) от условий реакции и что такие группы удаляются в стандартных условиях, когда это необходимо.

[88] Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную процедуру для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены реакцией смеси энантиомеров, например, рацемата и соответствующего хирального соединения. Затем диастереомеры могут быть отделены любым удобным способом, например кристаллизацией, и может быть получен желаемый энантиомер. В другом способе выделения рацемат может быть отделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных способов.

[89] Хроматография, перекристаллизация и другие общепринятые способы разделения также могут быть использованы с промежуточными продуктами или конечными продуктами, когда желательно получить конкретный изомер соединения или иным образом очистить продукт реакции.

[90] Объяснения сокращений, используемых в данном документе, приведены в следующей таблице.

Сокращения

Сокращение	Значение
DIPEA	N,N-диизопропил-N-этиламин
DMFA	N,N-диметилформамид
tBuOK	трет-бутоксид калия
DMI	1,3-диметил-2-имидазолидинон
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
HC(OMe) ₃	триметилортоформиат
MeOH	метанол
Me	метил
Et ₃ N	триэтиламин
NMP	N-метилпирролидон
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
DMAP	4-диметиламинопиридин
THF	тетрагидрофуран
ТФК	трифторуксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
NaOMe	метоксид натрия
DMCO	диметилсульфоксид
Tos-Cl	4-толуолсульфонилхлорид
DAST	трифторид диэтиламиносеры
к.т.	комнатная температура
нас.	насыщенный
EtOAc	этил ацетат
MTBE	метил трет-бутиловый эфир
TFAA	трифторуксусный ангидрид
TEA	триэтиламин

Сокращение	Значение
PE	петролейный эфир
ДХМ	дихлорметан

Схема 1

[91] Схема 1 иллюстрирует схему синтеза соединения формулы (1С).

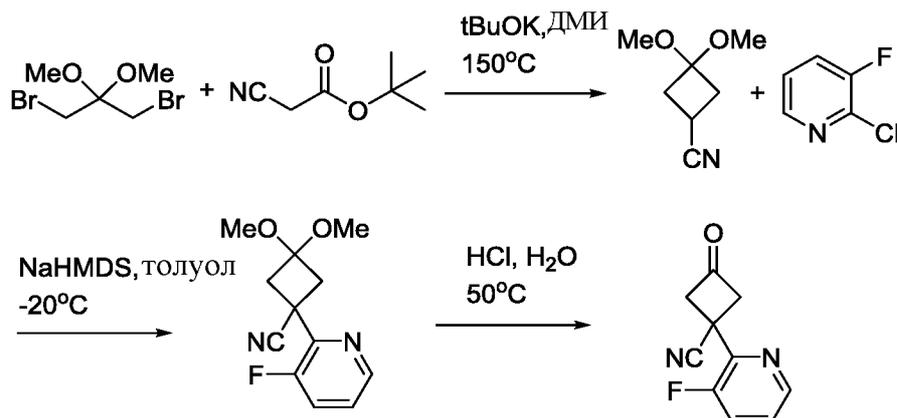


Схема 2

[92] Схема 2 иллюстрирует альтернативную схему синтеза соединения формулы (1С).

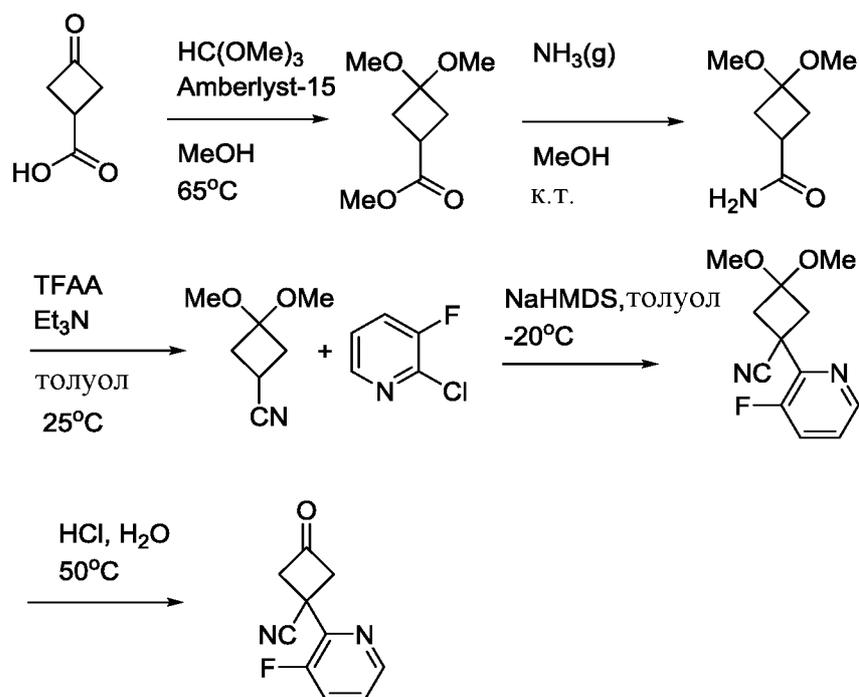


Схема 3

[93] Схема 3 иллюстрирует схему превращения соединения формулы (1C) в соединение формулы (1I).

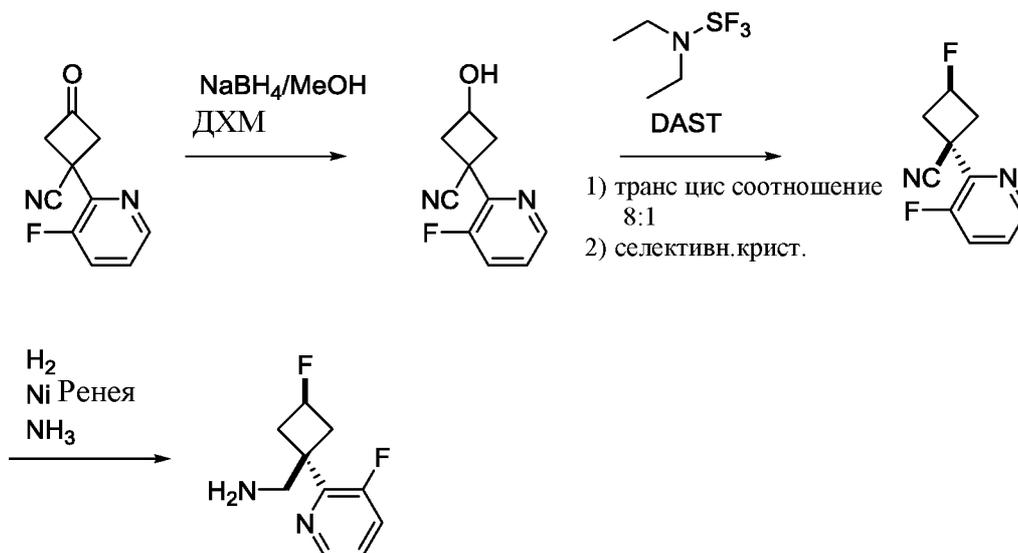
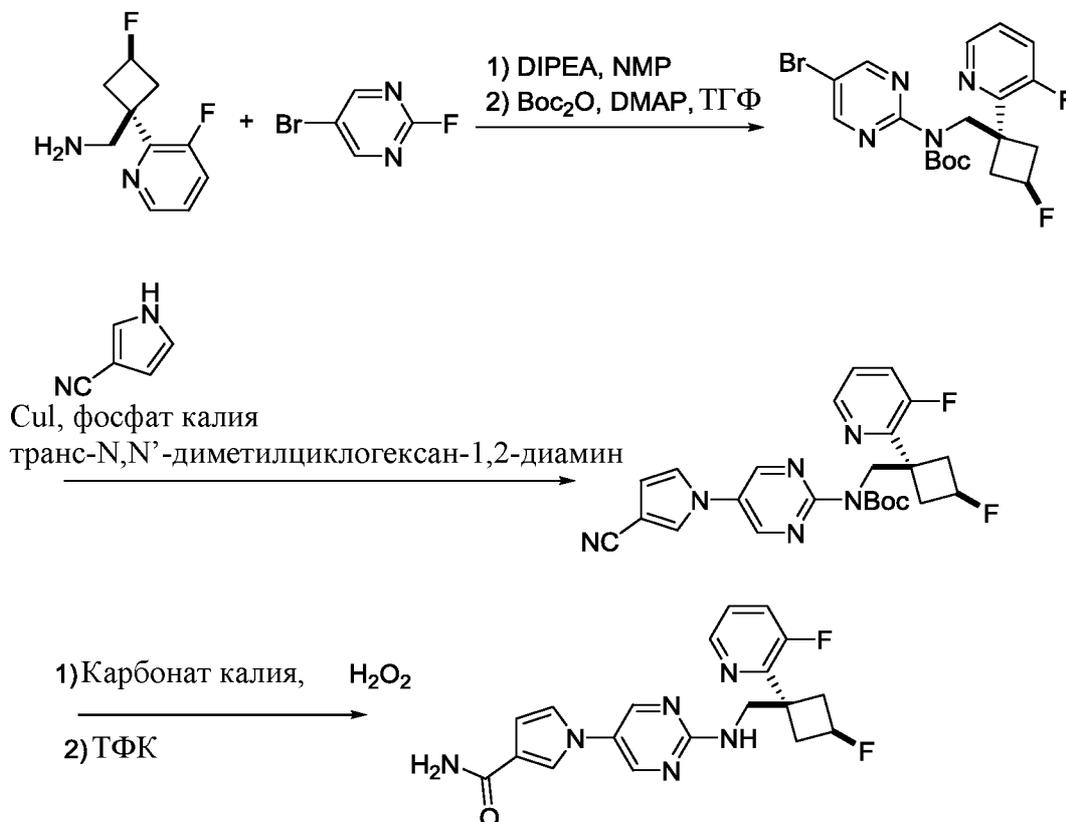


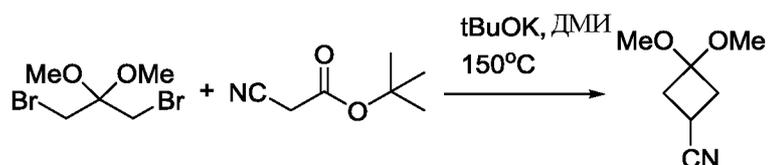
Схема 4

[94] Схема 4 иллюстрирует схему превращения соединения формулы (1I) в соединение формулы (1).



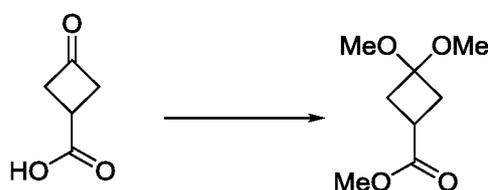
Примеры

Пример 1. Синтез 3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила



[95] В колбу добавляли N-метилпирролидон (30 мл), трет-бутилцианоацетат (8,08 г) при комнатной температуре. К полученному раствору добавляли трет-бутоксид калия (7,71 г), 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан (5,00 г) при 0 °С. В другую колбу добавляли йодид калия (158 мг), 2,6-ди-трет-бутил-р-крезол (42 мг), N-метилпирролидон (25 мл) при комнатной температуре и затем полученный раствор нагревали до 165 °С. К этому раствору предварительно приготовленную смесь добавляли по каплям при 140~165 °С, затем перемешивали в течение 2 часов при 165 °С. К реакционной смеси добавляли воду (65 мл). Полученный раствор экстрагировали толуолом (40 мл, три раза) и затем объединенный органический слой промывали водой (20 мл, три раза) и 1 н. водным NaOH (20 мл). Полученный органический слой концентрировали при температуре ниже 50 °С при пониженном давлении, получая 3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрил (выход 66%, анализ ГХ) в виде раствора толуола. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,93–2,84 (m, 1H), 2,63–2,57 (m, 2H), 2,52–2,45 (m, 2H).

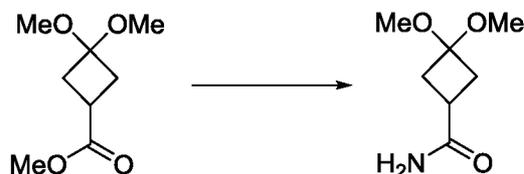
Пример 2 Синтез метил 3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилата



[96] Реактор вакуумировали до 0,02 МПа и менее, а затем трижды вводили азот в атмосферу. MeOH (339,00 кг), 3-оксоциклобутанкарбоновую кислоту (85,19 кг, 746,6 моль, 1,0 экв.), ионообменную смолу Amberlyst-15 (8,90 кг, 10% мас./мас.) и триметоксиметан (196,00 кг, 1847,3 моль, 2,5 экв.) загружали в реактор, а полученную смесь нагревали до 55±5 °С и подвергали

взаимодействию в течение 6 часов, получая раствор метил 3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилата в MeOH. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,94–2,85 (m, 1H), 2,47–2,36 (m, 4H).

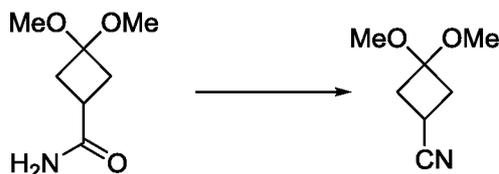
Пример 3 Синтез 3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксамид



[97] Раствор метил 3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилата в MeOH, полученный, как описано в Примере 2, охлаждали до температуры ниже 25°C и центрифугировали. Осадок на фильтре промывали MeOH (7,00 кг) и фильтрат закачивали в реактор. Раствор концентрировали в вакууме при температуре ниже 55°C до тех пор, пока система не имела не более 2 объемов. MeOH (139,40 кг) загружали в реактор и раствор концентрировали в вакууме при температуре ниже 55°C до тех пор, пока система не имела не более 2 объемов. MeOH (130,00 кг) загружали в реактор и раствор концентрировали в вакууме при температуре ниже 55°C до тех пор, пока система не имела не более 2 объемов. Половину полученного раствора разбавляли MeOH (435,00 кг) и охлаждали до температуры ниже 30°C . Газ NH_3 (133,80 кг) вводили в реактор при температуре ниже 35°C в течение 24 часов. Смесь перемешивали при $40 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 72 часов. Полученный раствор концентрировали в вакууме при температуре ниже 50°C до тех пор, пока система не имела не более 2 объемов. МТВЕ (181,00 кг) загружали в реактор. Полученный раствор концентрировали в вакууме при температуре ниже 50°C до тех пор, пока система не имела не более 2 объемов. РЕ (318,00 кг) загружали в реактор. Полученную смесь охлаждали до $5 \pm 5^\circ\text{C}$, перемешивали в течение 4 часов при $5 \pm 5^\circ\text{C}$ и центрифугировали. Осадок на фильтре промывали РЕ (42,00 кг) и влажный осадок на фильтре помещали в вакуумную печь. Осадок на фильтре сушили при $30 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по

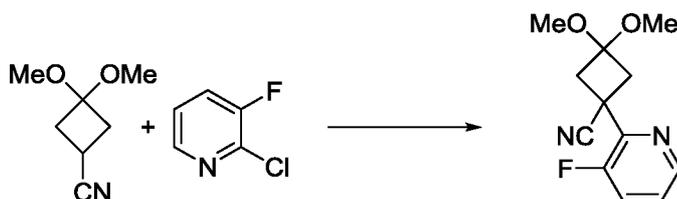
меньшей мере 8 часов, получая 3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества (112,63 кг, выход 94,7%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 5,76 (bs, 1H), 5,64 (bs, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,84–2,76 (m, 1H), 2,45–2,38 (m, 4H).

Пример 4 Синтез 3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила



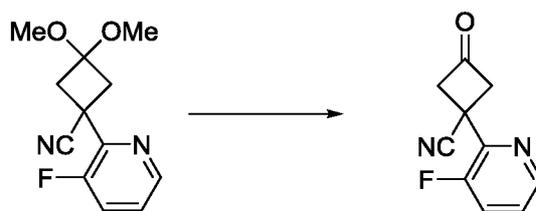
[98] Реактор вакуумировали до 0,02 МПа и менее, а затем трижды вводили азот в атмосферу. Тoluол (500,00 кг), 3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксамид (112,54 кг, 706,9 моль, 1,0 экв.) и ТЕА (158,00 кг, 1561,3 моль, 2,20 экв.) загружали в реактор и полученную смесь охлаждали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$. ТFAА (164,00 кг, 781 моль, 1,10 экв.) добавляли по каплям при $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Полученную смесь перемешивали в течение 10 часов при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и охлаждали до температуры ниже $5 \pm 5^\circ\text{C}$. H_2O (110,00 кг) загружали в реактор при температуре ниже 15°C . Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут и водную фазу отделяли. Водную фазу дважды экстрагировали толуолом (190,00 кг). Органические фазы объединяли и промывали водой (111,00 кг). H_2O удаляли азеотропом до тех пор, пока содержание воды было не более 0,03%. Полученный раствор охлаждали до температуры ниже 20°C , получая раствор 3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила в толуоле (492,00 кг с содержанием по анализу 17,83%, выход 87,9%).

Пример 5 Синтез 1-(3-фтортиридин-2-ил)-3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила



[99] Реактор вакуумировали до 0,02 МПа и менее, а затем трижды вводили азот в атмосферу. Раствор 3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила в толуоле, приготовленный, как описано в примере 4 (246,00 кг 17,8% -ного раствора 3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила в толуоле, 1,05 экв.) и 2-хлор-3-фторпиридин (39,17 кг, 297,9 моль, 1,00 экв.) загружали в реактор. Реактор вакуумировали до 0,02 МПа и менее, а затем трижды вводили азот в атмосферу. Смесь медленно охлаждали до минус $20 \pm 5^\circ\text{C}$. NaHDMS (2М в ТГФ) (165,71 кг, 1,20 экв.) добавляли по каплям при минус $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Полученную смесь перемешивали при минус $15 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. Смесь перемешивали до тех пор, пока содержание 2-хлор-3-фторпиридина составляло не более 2% по данным ВЭЖХ. Мягкую воду (16,00 кг) добавляли по каплям при температуре ниже 0°C , поддерживая температуру реактора. Полученный раствор переносили в другой реактор. Водн. NH_4Cl (10% мас./мас., 88,60 кг) добавляли по каплям при температуре ниже 0°C , поддерживая температуру реактора. Мягкую воду (112,00 кг) загружали в реактор, а водную фазу отделяли и собирали. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (70,00 кг) и органическую фазу собирали. Органическую фазу промывали нас. NaCl (106,00 кг) и собирали. Вышеуказанные стадии были повторены для получения другой партии органической фазы. Две партии органической фазы концентрировали в вакууме при температуре ниже 70°C до тех пор, пока система не имела не более 2 объемов. Полученный раствор охлаждали до температуры ниже 30°C , получая раствор 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,42–8,38 (m, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 7,38–7,33 (m, 1H), 3,28 (s, 3 H), 3,13 (s, 3H), 3,09–3,05 (m, 4H).

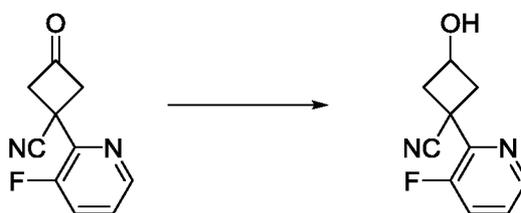
Пример 6. Синтез 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3-оксоциклобутанкарбонитрила



[100] Реактор вакуумировали до 0,02 МПа и менее, а затем трижды вводили азот в атмосферу. Воду (603,00 кг) добавляли в реактор и перемешивали. Концентрированную HCl (157,30 кг) загружали в реактор при температуре ниже 35°C. Раствор 1-(3-фторпиридин-2-ил) -3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила, приготовленный, как описано в примере 5 (206,00 кг), загружали в реактор, и полученную смесь нагревали до 50±5°C и проводили реакцию в течение 3 часов при 50±5°C. Смесь подвергали реакции до тех пор, пока содержание 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметоксициклобутан-1-карбонитрила было не более 2,0%, как измерено с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до температуры ниже 30°C и экстрагировали этилацетатом (771,00 кг). Водную фазу собирали и экстрагировали этилацетатом (770,00 кг). Органические фазы объединяли и объединенную органическую фазу промывали мягкой водой (290,00 кг) и соевым раствором (385,30 кг). Органическую фазу концентрировали в вакууме при температуре ниже 60°C до тех пор, пока система не имела не более 2 объемов. Пропан-2-ол (218,00 кг) загружали в реактор. Органическую фазу концентрировали в вакууме при температуре ниже 60°C до тех пор, пока система имела не более 1 объема. PE (191,00 кг) загружали в реактор при 40 ± 5°C, а полученную смесь нагревали до 60±5°C и перемешивали в течение 1 часа при 60±5°C. Затем смесь медленно охлаждали до 5±5°C и перемешивали в течение 5 часов при 5±5°C. Смесь центрифугировали и осадок на фильтре промывали PE (48,00 кг) и собирали влажный осадок на фильтре. В этом порядке в барабан загружали воду (80,00 кг), концентрированную HCl (2,20 кг), пропан-2-ол (65,00 кг) и влажный осадок на фильтре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при 20±5°C. Смесь центрифугировали и осадок на фильтре промывали смесью, содержащей 18,00 кг пропан-2-ола,

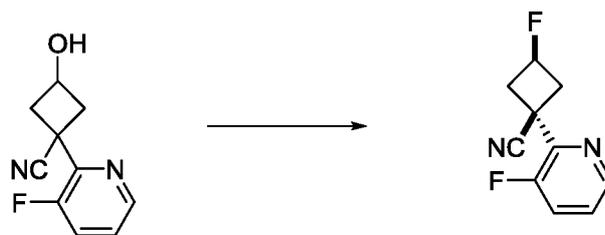
22,50 кг мягкой воды и 0,60 кг концентрированной HCl. Осадок на фильтре помещали в вакуумную печь и сушили при $30 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 10 часов. Осадок на фильтре сушили до тех пор, пока масса не изменялась, получая 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3-оксоциклобутанкарбонитрил в виде не совсем белого твердого вещества (77,15 кг, выход 68,0%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,45–8,42 (m, 1H), 7,60–7,54 (m, 1H), 7,47–7,41 (m, 1H), 4,18–4,09 (m, 2H), 4,02–3,94 (m, 2H).

Пример 7. Синтез 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбонитрила



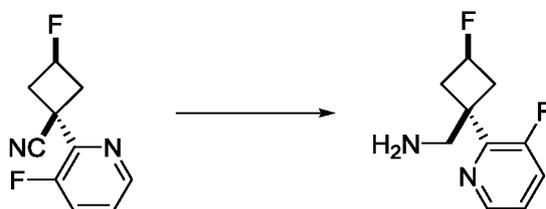
[101] К раствору 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3-оксоциклобутанкарбонитрила (231 г, 1,22 моль) в смеси ДХМ (2 л) и MeOH (200 мл) порциями добавляли NaBH_4 при минус 78°C . Реакционную смесь перемешивали при минус 78°C в течение 1 часа и гасили смесью метанола и воды (1:1). Органический слой промывали водой (500 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла (185,8 г, 77,5%). Масс-спектрометрия низкого разрешения (МСНР) (M+H) масса/заряд 193,2.

Пример 8. Синтез (1s, 3s)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутан-1-карбонитрила



[102] К раствору 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбонитрила (185 г, 0,96 моль) в ДХМ (1 л) порциями добавляли DAST при 0-10°C. По завершении добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в нас. раствор NaHCO_3 . Смесь разделяли и органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (100% ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (116 г) в транс-цис-смеси 8:1. Вышеуказанное коричневое масло (107 г) растворяли в толуоле (110 мл) и гексане (330 мл) при 70°C. Раствор охлаждали до 0°C и перемешивали при 0°C в течение ночи. Осадок отфильтровывали и промывали гексаном, чтобы получить транс-изомер в виде белого твердого вещества (87,3 г). МСНР (M+H) масса/заряд 195,1.

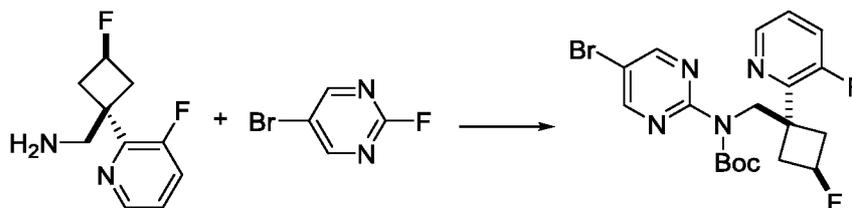
Пример 9. Синтез ((1*r*,3*r*)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамина.



[103] Смесь (1*s*,3*s*)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутан-1-карбонитрила (71 г, 0,37 моль) и никеля Ренея (~7 г) в 7N аммиаке в метаноле (700 мл) загружали с водородом (60 фунтов на кв.дюйм) в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом.

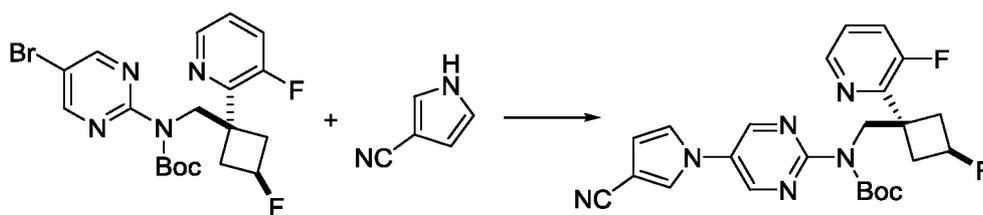
Фильтрат концентрировали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-зеленого масла (70 г, 97,6%). МСНР (M+H) масса/заряд 199,2.

Пример 10. Синтез трет-бутил-5-бромпиримидин-2-ила ((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата



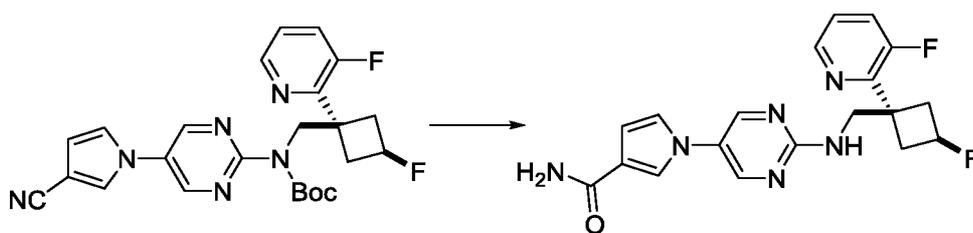
[104] Смесь *((1r,3r)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамина* (37,6 г, 190 ммоль), 5-бром-2-фторпиримидина (32,0 г, 181 ммоль), DIPEA (71 мл, 407 ммоль) и NMP (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (1500 мл) и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (500 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученное твердое вещество растворяли в ТГФ (600 мл) с последующим медленным добавлением DMAP (14 г, 90 ммоль) и Boc₂O (117,3 г, 542 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан), получая 59,7 г трет-бутил 5-бромпиримидин-2-ил((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Пример 11. Синтез трет-бутил 5-(3-циано-1H-пиррол-1-ил)пиримидин-2-ил(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата



[105] К раствору трет-бутил-5-бромпиридин-2-ил((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил) карбамата (1,0 г, 2,8 ммоль) в 15 мл толуола (дегазированный азотом) добавляли йодид меди (100 мг, 0,6 ммоль), фосфат калия (1,31 г, 6,2 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (320 мг, 2,2 ммоль) и 3-цианопиррол (310 мг, 3,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны), получая 1,1 г трет-бутил 5-(3-циано-1H-пиррол-1-ил)пиридин-2-ил(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамат в виде прозрачного масла.

Пример 12. Синтез 1-(2-(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)амино)пиримидин-5-ил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



[106] К раствору трет-бутил 5-(3-циано-1H-пиррол-1-ил)пиридин-2-ил(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата (1,1 г, 3,1 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли карбонат калия (1,3 г, 9,3 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли перекись водорода (3 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл) и трижды промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное твердое

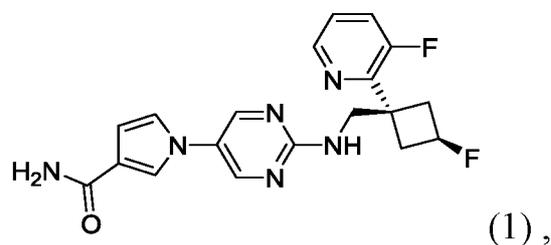
вещество, которое очищали хроматографией на силикагеле (10% MeOH/CH₂Cl₂), получая 1,07 г белого твердого соединения. Это соединение растворяли в 25% TFA/CH₂Cl₂ и перемешивали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали, растворяли в этилацетате (75 мл) и трижды промывали насыщенным раствором карбоната калия. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное твердое вещество, которое растирали со смесью 75% этилацетат/гексанов. Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком и фильтровали, получая 500 мг 1-(2-((((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиримидин-2-ил)циклобутил)метил)амино)пиримидин-5-ил)-1H-пиррол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества. MS/HR (M+H=385).

[107] Хотя вышеприведенное письменное описание способов, соединений и композиций, представленных в данном документе, позволяет специалисту в данной области техники создавать и использовать способы, соединения и композиции, описанные в данном документе, специалисты в данной области техники поймут и оценят возможность наличия вариантов, комбинаций и эквивалентов конкретного варианта воплощения, способа, схем и примеров в данном документе. Способы, соединения и композиции, представленные в настоящем документе, не должны ограничиваться описанными выше вариантами воплощения, способами, схемами или примерами, а скорее они охватывают все варианты воплощения и способы в пределах объема и сущности способов, соединений и композиций, представленных в данном документе.

[108] Каждая ссылка, раскрытая в данном документе, включена посредством ссылки во всей своей полноте.

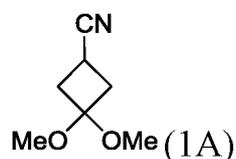
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (1):

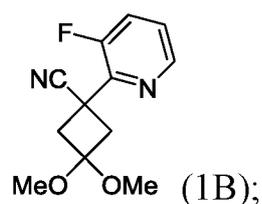


или его соли, включающий:

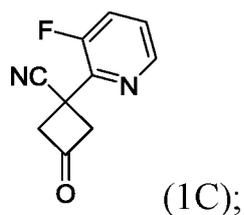
(i) взаимодействие соединения формулы (1A):



с 2-хлор-3-фторпиридином с образованием соединения формулы (1B):



(ii) взаимодействие соединения формулы (1B) с водной кислотой с образованием соединения формулы (1C):



и

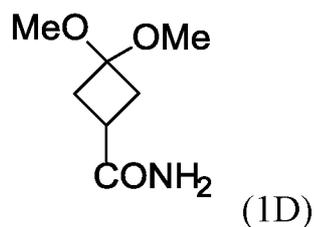
(iii) превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1) или его соль.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем взаимодействия 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана с трет-бутил-2-цианоацетатом с образованием соединения формулы (1A).

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что реакцию 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана с трет-бутил-2-цианоацетатом проводят в присутствии основания.

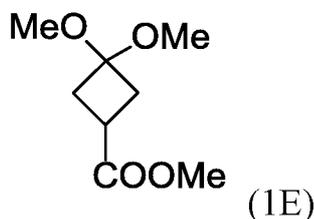
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что основание представляет собой трет-бутоксид калия.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем превращения соединения формулы (1D):



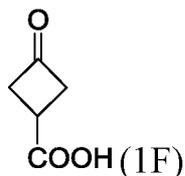
в соединение формулы (1A).

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1D) путем превращения соединения формулы (1E):



в соединение формулы (1D).

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1E) путем превращения соединения формулы (1F):



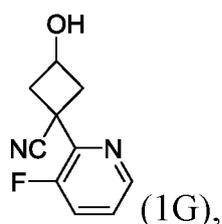
в соединение формулы (1E).

8. Способ по любому из п.п. 1-7, отличающийся тем, что стадию (i) проводят в присутствии основания.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что основание представляет собой бис(триметилсилил)амид натрия.

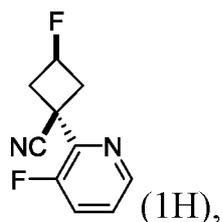
10. Способ по любому из п.п. 1-9, отличающийся тем, что водная кислота стадии (ii) представляет собой водную соляную кислоту.

11. Способ по любому из п.п. 1-10, отличающийся тем, что стадия (iii) включает превращение соединения формулы (1C) в соединение формулы (1G):



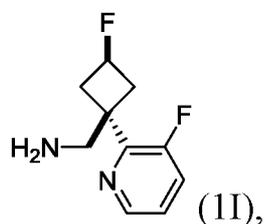
и превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1) или его соль.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что стадия (iii) дополнительно включает превращение соединения формулы (1G) в соединение формулы (1H):



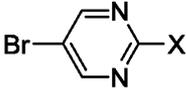
и превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1) или его соль.

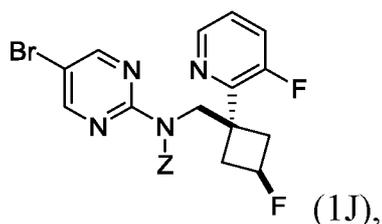
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что стадия (iii) дополнительно включает превращение соединения формулы (1H) в соединение формулы (1I)



и превращение соединения формулы (1I) в соединение формулы (1) или его соль.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что стадия (iii) дополнительно

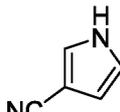
включает взаимодействие соединения формулы (1I) с , где X представляет собой хлор или фтор, с образованием соединения формулы (1J):

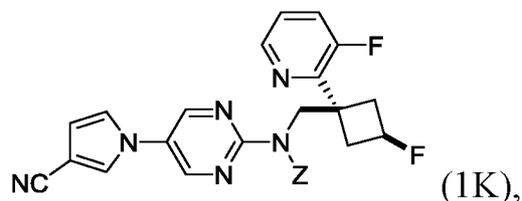


где Z представляет собой защитную группу или водород,

и превращение соединения формулы (1J) в соединение формулы (1) или его соль.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что стадия (iii) дополнительно

включает взаимодействие соединения формулы (1J) с  с образованием соединения формулы (1K):

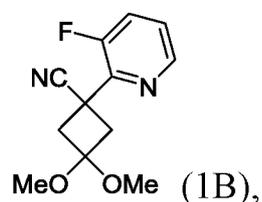


где Z представляет собой защитную группу или водород,

и превращение соединения формулы (1K) в соединение формулы (1) или его соль.

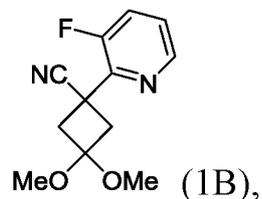
16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что стадия (iii) дополнительно включает выделение соединения формулы (1) или его соли.

17. Соединение формулы (1B):



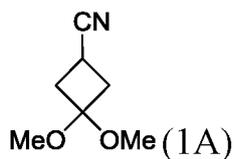
или его соль.

18. Способ получения соединения формулы (1B):



или его соли, включающий:

взаимодействие соединения формулы (1A):



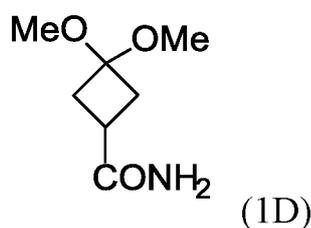
с 2-хлор-3-фторпиридином с образованием соединения формулы (1B).

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем взаимодействия 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана с трет-бутил-2-цианоацетатом с образованием соединения формулы (1A).

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что реакцию 1,3-дибром-2,2-диметоксипропана с трет-бутил-2-цианоацетатом проводят в присутствии основания.

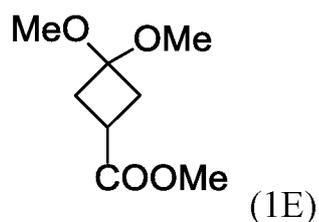
21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что основание представляет собой трет-бутоксид калия.

22. Способ по п. 18, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1A) путем превращения соединения формулы (1D):



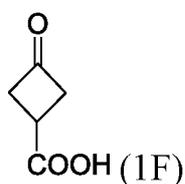
в соединение формулы (1A).

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1D) путем превращения соединения формулы (1E):



в соединение формулы (1D).

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1E) путем превращения соединения формулы (1F):

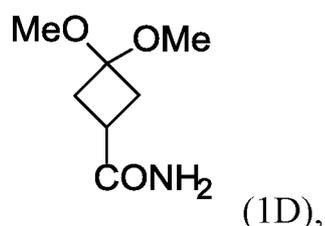


в соединение формулы (1E).

25. Способ по любому из п.п. 18-24, отличающийся тем, что реакцию соединения формулы (1A) с 2-хлор-3-фторпиридином проводят в присутствии основания.

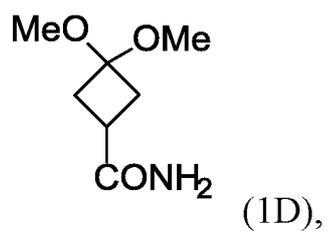
26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что основание представляет собой бис(триметилсилил)амид натрия.

27. Соединение формулы (1D):

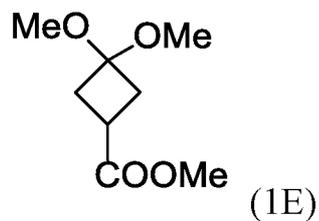


или его соль.

28. Способ получения соединения формулы (1D):

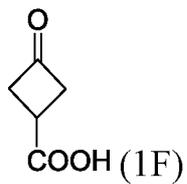


или его соли, включающий превращение соединения формулы (1E):



в соединение формулы (1D) или его соль.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что дополнительно включает получение соединения формулы (1E) путем превращения соединения формулы (1F):



в соединение формулы (1E).