

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040047

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.13

(21) Номер заявки
201990236

(22) Дата подачи заявки
2017.07.06

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07C 209/00 (2006.01)
C07D 263/34 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СТИМУЛЯТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

(31) 62/359,430

(32) 2016.07.07

(33) US

(43) 2019.08.30

(86) PCT/US2017/040817

(87) WO 2018/009602 2018.01.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

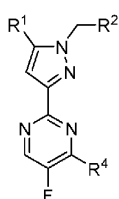
Сюэ Сун, Карнати Вишну Вардхан
Редди, Ливингстон Роберт К., Барден
Тимоти Клод, Шэйрер Уэйн К. (US)

(74) Представитель:

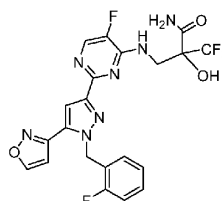
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2013101830
WO-A1-2016044447
WO-A1-2017095697

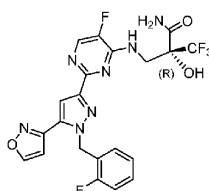
(57) Настоящее изобретение относится к новым способам получения соединений, полезных в качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC). Эти способы поддаются крупномасштабному получению и дают стабильные 3-(2-пиримидинил)пиразолы формулы I, включая соединение I, соединение IA и соединение IB, с высокой чистотой и выходами. Настоящее изобретение обладает дополнительным преимуществом простых условий реакции, которые можно масштабировать для крупномасштабного производства. Изобретение также предоставляет новые промежуточные соединения, полезные при получении указанных соединений.



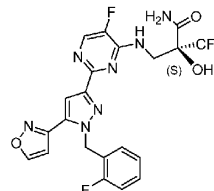
формула I



соединение I



соединение IA



соединение IB

B1

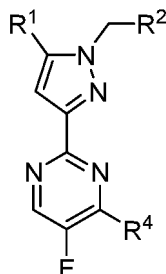
040047

040047

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым способам получения соединений, полезных в качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC). Эти процессы поддаются крупномасштабному получению и дают стабильные 3-(2-пиримидинил)пиразолы формулы I с высокой чистотой и выходами. Настоящее изобретение имеет дополнительное преимущество, заключающееся в том, что оно включает не требующие усилий условия реакции, которые поддаются масштабированию для крупномасштабного производства. Изобретение также предоставляет новые промежуточные соединения, полезные при получении указанных соединений.



Формула I

В одном аспекте, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются стимуляторами sGC, полезными для лечения заболеваний или нарушений, которые получают пользу от стимуляции sGC или от увеличения концентрации оксида азота (NO) и/или циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). В другом аспекте соединения формулы I являются полезными промежуточными соединениями при получении других стимуляторов sGC, включая другие соединения формулы I.

Уровень техники

sGC является основным рецептором для NO in vivo. sGC можно активировать как через NO-зависимый, так и NO-независимый механизмы. В ответ на эту активацию sGC преобразует гуанозин-5'-трифосфат (GTP) во вторичный мессенджер сGMP. Повышенный уровень сGMP, в свою очередь, модулирует активность нисходящих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

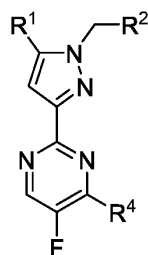
В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода различными ферментами-синтазами оксида азота (NOS) и посредством последовательного восстановления неорганических нитратов. Было определено три различные изоформы NOS: индуцибельная NOS (iNOS или NOS II), обнаруженная в активированных клетках макрофагов; конститутивная нейронная NOS (nNOS или NOS I), участвующая в нейротрансмиссии и долгосрочном потенцировании, и конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS или NOS III), которая регулирует расслабление гладких мышц и кровяное давление. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что снижение концентраций NO, снижение биодоступности NO и/или снижение чувствительности к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию заболевания.

NO-независимые, гем-зависимые стимуляторы sGC продемонстрировали несколько важных отличительных характеристик по сравнению с NO-независимыми, гем-независимыми активаторами sGC. Они включают важнейшую зависимость их активности от наличия редуцированного простерического остатка гема, сильную синергическую активацию фермента, когда он объединен с NO, и стимуляцию синтеза сGMP путем прямой стимуляции sGC, независимо от NO. Бензилиндазольное соединение YC-1 было первым sGC стимулятором, который был идентифицирован. После этого были разработаны дополнительные sGC стимуляторы с повышенной эффективностью и специфичностью в отношении sGC.

Соединения, которые стимулируют sGC NO-независимым способом, предлагают значительные преимущества по сравнению с другими современными альтернативными способами лечения, которые нацелены на aberrantный путь NO. Существует потребность в разработке новых стимуляторов sGC. Также существует необходимость в разработке эффективных способов, пригодных для крупномасштабного производства, для синтеза этих новых стимуляторов sGC, и в частности для соединений формулы I. Существует потребность в эффективных способах, поддающихся крупномасштабному производству, которые обеспечивают стабильные стимуляторы sGC с высокой чистотой и выходами.

Сущность изобретения

Новые способы получения соединений формулы I описаны в настоящем документе.



Формула I

Некоторые соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются стимуляторами sGC, которые являются полезными для лечения заболеваний или нарушений, которые получают пользу от стимуляции sGC или от увеличения концентрации NO и/или cGMP. Другие соединения формулы I являются полезными в качестве промежуточных соединений в синтезе других стимуляторов sGC, включая другие соединения формулы I.

Для соединения формулы I применяются следующие определения:

R¹ представляет собой незамещенный фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

R² представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, оба необязательно замещены до трех R⁵, где указанное 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

R⁴ представляет собой галоген или -NR⁶R⁷;

каждый R⁵ независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или галогена;

R⁶ представляет собой водород или C₁₋₆алкил, замещенный 0-3 R⁸;

R⁷ представляет собой водород или C₁₋₆алкил, замещенный 0-3 R⁸; и

каждый R⁸ независимо выбран из -OH, C₁₋₃галогеналкила, галогена или -C(O)NH₂.

Новые промежуточные соединения, полезные при получении соединений формулы I, также раскрыты в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

Далее будет приведено подробное описание определенных вариантов осуществления настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы на прилагаемых структурах и формулах. В то время как изобретение будет описано в сочетании с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что изобретение не ограничивается указанными вариантами осуществления. Напротив, изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как это определено формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и веществами, описанными в настоящем описании, но включает любые способы и вещества, подобные или эквивалентные описанным в настоящем описании, которые могут быть использованы в практике настоящего изобретения. В случае если один или более из включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются от или противоречат настоящему описанию, включая, но без ограничения, определенные термины, сроки использования, описанные способы и т.п., настоящее описание имеет приоритет. В случае если один или более из включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются от или противоречат настоящему описанию, включая, но без ограничения, определенные термины, сроки использования, описанные способы и т.п., настоящее описание имеет приоритет.

Определения и общая терминология

Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с периодической таблицей элементов, CAS версией и Справочником по химии и физике, 75-я ред. 1994 год. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, которые включены в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

Выбранные заместители и комбинации, предусмотренные в настоящем описании, являются только такими, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Такие варианты и комбинации будут очевидны специалистам в данной области и могут быть определены без излишнего экспериментирования. Термин "стабильный", используемый в настоящем описании, относится к соединениям, которые по существу не изменяются, когда подвергаются воздействию условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и в некоторых вариантах осуществления изобретения их восстановление, очистку и использование для одной или более представленных в данном описании целей. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение представляет собой соединение, которое по существу не изменяется при хранении при температуре 25°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически реактивных условий, в течение по меньшей мере недели. Химически осуществимое соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области на

основании раскрытых здесь сведений, дополненных, при необходимости, соответствующими знаниями в данной области.

Соединение, такое как соединения формулы I или другие соединения, описанные в настоящем описании, может присутствовать в своей свободной форме (например, аморфной форме, или в кристаллической форме, или в форме полиморфа). При определенных условиях соединения могут также образовывать коформы. Как используется в настоящем описании термин "коформа" является синонимом термина "многокомпонентная кристаллическая форма". Когда один из компонентов в коформе явно передает или теряет протон, полученная коформа называется "солью". Образование соли определяется тем, насколько большая разница в рКа между партнерами, которые образуют смесь.

Во всех описанных в настоящем описании случаях термин "соединение" также включает фармацевтически приемлемую соль соединения, независимо от того, действительно ли используется фраза "фармацевтически приемлемая соль". Фраза "фармацевтически приемлемая соль", используемая в настоящем документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения, описанного в настоящем документе.

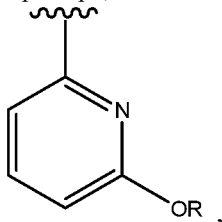
Фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем описании, используются в медицине. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут, однако, быть полезными при получении соединения, описанного в настоящем документе, или других фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемая соль включает включение другого атома или молекулы, действующей в качестве противоиона. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более чем один заряженный атом в своей структуре. В тех случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, она может иметь несколько противоионов. В некоторых случаях противоионы могут быть одинаковыми. В других случаях они могут быть разными для каждого заряженного атома. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, включают соли, полученные в результате реакции соединений, описанных в настоящем документе, с неорганическими или органическими основаниями. В некоторых вариантах осуществления соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений. В других вариантах осуществления соли могут быть получены из свободной формы соединения, описанного в настоящем документе, на отдельной стадии синтеза.

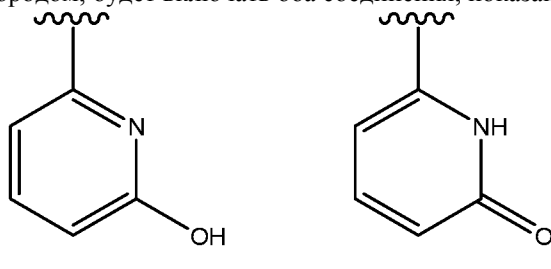
Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19, включенного в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В случае если изображен и соответствующим образом указан только один изомер, подразумевается, что указанные в данном описании структуры также включают все стереоизомерные (например, энантиомеры, диастереомеры, атропоизомеры и цис-транс-изомеры) формы структуры, например R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра, R_a- и S_a-конфигурации для каждой асимметричной оси, (Z)- и (E)-конфигурации двойной связи и цис-и транс-конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и цис-транс-изомеров (по двойной связи или конформационные) соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, все таутомерные формы соединений настоящего изобретения также входят в объем настоящего изобретения. В качестве примера, заместитель, обозначенный ниже:



где R может быть водородом, будет включать оба соединения, показанные ниже:



Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, которые идентичны тем, что приведены в настоящем описании, при этом один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Все изотопы любого конкретного атома или элемента предусмотрены соединениями в объеме настоящего изобретения и их применениями. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные ^3H и ^{14}C) используют в анализах соединения и/или распределения в тканевом субстрате. Меченные тритием (т.е. ^3H) и углеродом-14 (т.е. ^{14}C) изотопы могут быть использованы для облегчения их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (например, ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение *in vivo* периода полураспада или снижение требований к дозированию) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , используют при анализах позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степень занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению могут быть получены по представленным ниже способам, аналогично описанным на схемах и/или примерах ниже в настоящем описании, заменяя немеченный изотопом реагент на меченный изотопом реагентом.

Как используется в настоящем описании термины "соответствующий" и "подходящий" могут использоваться взаимозаменяемо.

Как используется в настоящем документе, если более одного заместителя предусмотрено одновременно, то каждый из этих заместителей выбирается независимо в каждом случае. Например, если фенил может быть замещен двумя из R^{100} , и R^{100} выбран из галогена и метила, то это означает, что каждый R^{100} отдельно выбран из галогена или метила; например, один R^{100} может быть фтором, а другой может быть метилом, или оба могут быть хлором и т.д.

Группа может быть замещена "до" Z заместителями, где "n" представляет собой целое число. Например, если " Z " имеет значение 3, тогда группа может быть замещена 0, 1, 2 или 3 заместителями. Если не указано иное, каждый из этих " Z " всегда выбирается независимо.

Термин "алкил" (как в "алкильной цепи" или "алкильной группе"), как используется в настоящем описании, относится к насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью. C_x алкил представляет собой алкильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. " C_{x-y} -алкил", где x и y представляют собой два разных целых числа, оба отличных от 0, представляет собой алкильную цепь, содержащую от x до y числа атомов углерода, включительно. Например, C_{1-6} алкил представляет собой алкил, как определено выше, содержащий любое число от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (C_1 алкил), этил (C_2 алкил), *n*-пропил (C_3 алкил), изопропил C_3 алкил), *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и тому подобное.

Как используется в настоящем описании, термин "арил" (как в "арильном кольце" или "арильной группе") относится к карбоциклической кольцевой системе, которая является ароматической и имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Примером арильного кольца является фенил.

Термин "гетероарил" (как "гетероароматический", или "гетероарильная группа", или "гетероарильное кольцо") относится к кольцевой системе, которая является ароматической и содержит один или несколько гетероатомов, которые имеют одну точку присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо. В других вариантах осуществления оно представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо. В еще других вариантах осуществления оно представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваются следующими моноциклами: 2-фуранил, 3-фуранил, *N*-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, *N*-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиразинил, 1,3,5-триазинил.

Термин "кольцевой атом" относится к атому, такому как C, N, O или S, который является частью кольца фенильного или гетероарильного кольца. "Замещаемый кольцевой атом" представляет собой кольцевой атом углерода или азота, присоединенный по меньшей мере к одному атому водорода. Водород может быть необязательно заменен подходящей группой заместителей. "Замещаемый кольцевой атом" не включает кольцевые атомы углерода или азота, когда структура изображает, что они уже присоединены к одному или нескольким молекулам, отличным от водорода, и отсутствуют атомы водорода, доступные для замещения. Когда определенное кольцо, группа или цепь необязательно заменяется, сле-

дует понимать, что оно может быть заменено в любом или некоторых или всех его заменяемых кольцевых атомах.

"Гетероатом" относится к одному или нескольким атомам кислорода, серы или азота, включая любую окисленную форму азота или серы, кватернизированную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического или гетероарильного кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле).

Как используется в настоящем описании, термин "галоген" или "гало" означает F, Cl, Br или I.

Термин "галогеналкил" означает алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Например, C_{1-3} галогеналкил может быть представлен $-\text{CFHCH}_2\text{CHF}_2$. Термин "фторалкил" означает алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора. Этот термин включает перфторированные алкильные группы, такие как $-\text{CF}_3$ и $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

Как используется в настоящем описании, термин "алкокси" относится к алкильной группе, как определено выше, присоединенной к молекуле или к другой цепи или кольцу через атом кислорода. "Алкокси" может быть описан как $-\text{O}-\text{C}_x\text{-алкил}$ или $\text{C}_x\text{-алкокси}$.

Термин "гидроксил" или "гидрокси" относится к $-\text{OH}$.

Термин "растворитель", как используется в настоящем описании, относится к отдельному растворителю или смеси растворителей, которые приводят к желаемым свойствам смеси растворителей. Например, апротонный органический растворитель или апротонный растворитель, как определено ниже, может быть толуолом или смесью толуола и другого апротонного растворителя, такого как DMF. Таким образом, как используется в настоящем описании, термин апротонный органический растворитель или апротонный растворитель может также охватывать смесь толуол/DMF, если получающиеся в результате свойства смеси будут такими же, как у апротонного растворителя. В качестве другого примера протонный растворитель, как определено ниже, может включать воду или смесь воды и метанола.

Как используется в настоящем описании, термин "протонный растворитель" представляет собой растворитель, в котором атом водорода связан с полярной группой, такой как кислород (как в гидроксильной группе) или азот (как в аминогруппе). В общих чертах, любой растворитель, который содержит лабильный H^+ , называется протонным растворителем. Молекулы таких растворителей легко отдают протоны (H^+) реагентам. И наоборот, "апротонные растворители" не могут легко отдавать водород. Протонные растворители обычно представляют собой полярные растворители, так как они имеют высокие диэлектрические постоянные и высокую полярность. Апротонные растворители обычно классифицируются как или полярные апротонные или неполярные (или аполлярные) апротонные в зависимости от значений их диэлектрических постоянных. Термины "апротонный растворитель" и "апротонный органический растворитель" используются взаимозаменяемо.

Некоторыми общими характеристиками протонных растворителей являются способность проявлять водородные связи, имеющие кислые водороды (хотя они могут быть очень слабокислыми, такими как этанол), и то, что они способны растворять соли. Неограничивающие примеры включают воду, большинство спиртов (например, метанол, этанол, пропанол, бутанол, изопропанол, изобутанол и т.д.), муравьиную кислоту, фтористый водород, нитрометан, уксусную кислоту и аммиак.

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

Полярные апротонные растворители обычно могут растворять соли. Они испытывают недостаток в кислом водороде. Следовательно, они не являются донорами водородных связей. Эти растворители обычно имеют промежуточные диэлектрические постоянные и полярность. Хотя это препятствует использованию термина "полярный апротонный", IUPAC описывает такие растворители как имеющие как высокие диэлектрические константы, так и высокие дипольные моменты, примером которых является ацетонитрил. Другие растворители, отвечающие критериям IUPAC, включают N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA), N-метилпирролидон (NMP), гексаметилфосфорамид (HMPA), тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил (MeCN) и диметилсульфоксид (DMSO).

Аполлярные или неполярные апротонные растворители обычно имеют небольшие диэлектрические постоянные. Некоторыми примерами неполярных или неполярных апротонных (органических) растворителей являются гексан, пентан, декан и другие алканы, бензол, толуол, 1,4-диоксан, хлороформ, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, дихлорметан, дихлорэтан и т.д.

Термин "эквивалент", как используется в настоящем описании, при обсуждении количества используемого реагента относится к "молярному эквиваленту". Например, один эквивалент реагента А на каждый эквивалент реагента В означает, что в реакции используется один моль реагента А на каждый моль реагента В. Моль определяется как число, которое получается, когда общая масса используемого вещества делится на молекулярную массу указанного вещества, причем обе массы находятся в одинаковых единицах (например, граммах).

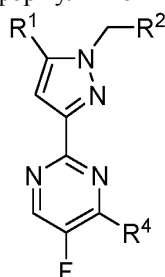
Соединения по изобретению определяются в настоящем описании их химическими структурами и/или химическими названиями. Если соединение упоминается как по химической структуре, так и по

химическому названию, а химическая структура и химическое название не совпадают, химическая структура определяет идентичность соединения.

Заместители R^n обычно определяются, когда вводятся, и сохраняют это определение по всему описанию и во всех независимых пунктах формулы изобретения.

Варианты осуществления

Новые способы получения соединений формулы I описаны в настоящем документе.



Формула I

Некоторые соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются стимуляторами sGC, которые являются полезными для лечения заболеваний или нарушений, которые получают пользу от стимуляции sGC или от увеличения концентрации NO и/или cGMP. Другие соединения формулы I являются полезными в качестве промежуточных соединений в синтезе других стимуляторов sGC, включая другие соединения формулы I.

Для соединения формулы I применяются следующие определения:

R^1 представляет собой незамещенный фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

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

R^4 представляет собой галоген или $-NR^6R^7$;

каждый R^5 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или галогена;

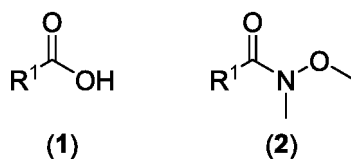
R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^8 ;

R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^8 ; и

каждый R^8 независимо выбран из $-OH$, C_{1-3} галогеналкила, галогена или $-C(O)NH_2$.

В одном аспекте в настоящем документе описывается способ получения соединения формулы II, представленный ниже, причем указанный способ включает стадии:

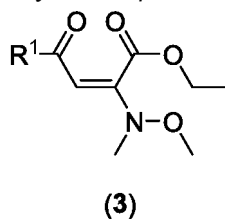
i) амидирование исходного материала (1) путем взаимодействия его с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре, в присутствии соответствующего количества подходящего катализатора; затем с соответствующим количеством N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида в присутствии соответствующего избытка подходящего основания при подходящей температуре в подходящей смеси воды и апротонного растворителя в безводных или водных условиях с получением амида (2);



;

где R^1 представляет собой незамещенный фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

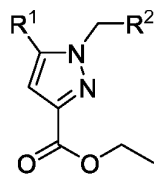
ii) алкилирование промежуточного амида (2) с подходящим количеством этилпропиоата в подходящем апротонном органическом растворителе, при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, с получением β -енаминокетозфира (3);



;

iii) конденсация β -енаминокетозфира (3) с соответствующим количеством гидразина формулы $R^2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}_2$ или его HCl соли, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего

основания (для того, чтобы нейтрализовать кислоту из гидразин гидрохлорида, когда используется гидроклоридная форма гидразина) в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением промежуточного пиразолового эфира (4); где R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, оба необязательно замещены до трех R^5 ; где 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 2 кольцевых атомов азота;

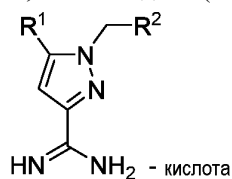


(4) ;

iv) аминирование промежуточного пиразолового эфира (4) с соответствующим количеством хлорида аммония в присутствии подходящего количества триметилалюминия, в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре, с получением амидина (5A) или, после обработки подходящим водным раствором минеральной кислоты, соли амидина (5B);

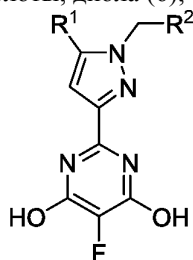


(5A)



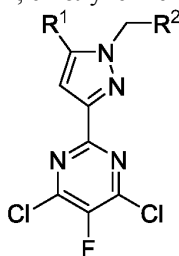
(5B) ;

v) конденсация амидина (5A) или соли амидина (5B) и соответствующего количества фтормалоната, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе, при подходящей температуре, с получением, после обработки соответствующим количеством подходящей минеральной кислоты, диола (6);



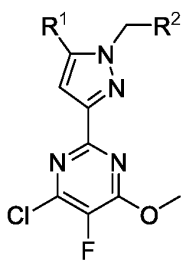
(6) ;

vi) хлорирование диола (6) с подходящим количеством фосфорилхлорида, при подходящей температуре, в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, с получением дихлорпиримидина (7);



(7) ;

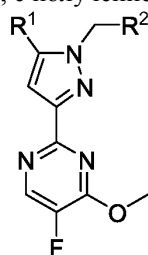
vii) монометоксилирование дихлорпиримидина (7) с подходящим количеством метоксида натрия, при подходящей температуре в подходящем протонном растворителе, с получением метоксипиримидина (8);



(8)

;

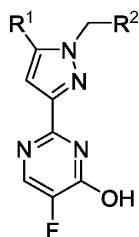
viii) дехлорирование метоксипиримидина (8) газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем органическом растворителе, с получением фторметоксипиримидина (9);



(9)

;

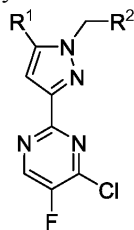
ix) деметилирование фторметоксипиримидина (9) путем взаимодействия его с подходящим количеством водной кислоты в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением спирта (10);



(10)

; и

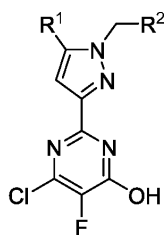
x) хлорирование спирта (10) с соответствующим количеством фосфорилхлорида и необязательно соответствующим количеством подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы II.



Формула II

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ синтеза соединения формулы II, включающий стадии:

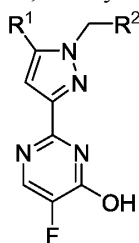
1) моногидроксилирование дихлорпиримидина (7) с подходящим количеством гидроксида натрия при подходящей температуре, в подходящей смеси апротонного и протонного растворителя, в присутствии соответствующего количества подходящего катализатора фазового переноса, с получением гидроксипиримидина (8B);



(8B)

;

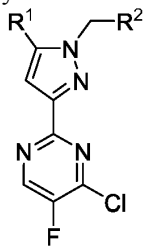
2) дехлорирование гидроксипиримидина (8B) газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем органическом растворителе, с получением фторгидроксипиримидина (10);



(10)

; и

3) хлорирование спирта (10) с соответствующим количеством фосфорилхлорида и необязательно соответствующим количеством подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы II.



Формула II

Соединения формулы 8B являются полезными в качестве промежуточных соединений при получении соединений формулы II.

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный одностадийный способ синтеза соединения формулы II, включающий прямое селективное дехлорирование дихлорпиримидина (7) газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, в соответствующем подходящем органическом растворителе, с получением моноклорпиримидина формулы II.

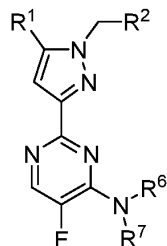
В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы II, для соединений формулы II и для промежуточных соединений (1)-(10) и (8B) R¹ представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой изоксазол. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой 3-изоксазол.

В других вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы II, для соединений формулы II и промежуточных соединений (1)-(10) и (8B), R¹ представляет собой незамещенный фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых атомов азота. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой пиридин или пиримидин. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы II, для соединений формулы II, промежуточных соединений (4)-(10) и (8B), и гидразина формулы R²-CH₂-NH-NH₂ или его соответствующего гидрохлорида, R² представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный до трех R⁵. В других вариантах осуществления R² представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех R⁵. В других вариантах осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одним R⁵. В дополнительных вариантах осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одним R⁵, и R⁵ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R² представляет

собой фенил, замещенный одним R^5 , и R^5 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-фторфенил. В еще других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 . В еще других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 , и каждый R^5 независимо выбран из галогена. В еще других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 , и каждый R^5 представляет собой фтор.

В другом аспекте в настоящем документе описывается одностадийный способ получения соединения формулы III.



Формула III

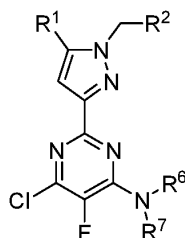
Одностадийный способ получения соединения формулы III включает сочетание соответствующего количества амина (13) с хлорпиримидином формулы II в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, с получением соединения формулы III.



(13)

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ получения соединения формулы III, включающий стадии.

А) Сочетание соответствующего количества амина (13) с дихлорпиримидином (7) в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения формулы VII.



Формула VII

; и

В) Дехлорирование промежуточного соединения формулы VII газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, в подходящем органическом растворителе, с получением соединения формулы III.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы III для соединений формулы III и для промежуточных соединений формулы II и формулы VII, R^1 представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой изоксазол. В других вариантах осуществления, R^1 представляет собой 3-изоксазол.

В других вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы III, для соединений формулы III и для промежуточного соединения формулы II и формулы VII, R^1 представляет собой незамещенный фенил или 6-членный гетероарил, содержащий до трех кольцевых атомов азота. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой пиримидин или пиридин. В еще других вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридин. В еще других вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы III, для соединений формулы III и промежуточного соединения формулы II и формулы VII, R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный вплоть до трех R^5 . В других вариантах

осуществления R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех R^5 . В других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^5 . В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^5 , и R^5 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^5 , и R^5 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-фторфенил. В еще других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 . В еще других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 , и каждый R^5 независимо выбран из галогена. В еще других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 , и каждый R^5 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединений формулы III, R^6 представляет собой водород, метил или этил в промежуточном соединении (13), в соединении формулы III и в промежуточном соединении формулы VII. В некоторых вариантах осуществления способа получения соединений формулы III, R^6 представляет собой водород в промежуточном соединении (13), в соединении формулы III и в промежуточном соединении формулы VII.

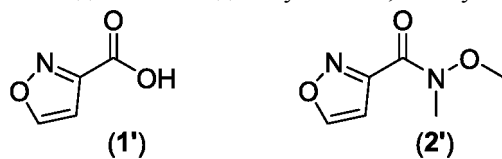
В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединений формулы III, R^7 представляет собой C_{1-6} алкил в указанном промежуточном соединении 13 и указанном соединении формулы III и промежуточном соединении формулы VII; где указанный C_{1-6} алкил замещен до 3 R^8 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-2} алкил; где указанный C_{1-2} алкил замещен до 3 R^8 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой этил, замещенный 3 R^8 .

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединений формулы III для указанных соединений формулы III и указанного промежуточного соединения 13 или промежуточного соединения формулы VII одним из примеров R^8 является -ОН. В других вариантах осуществления одним из примеров R^8 является -ОН и одним примером является C_{1-3} галогеналкил. В других вариантах осуществления одним из примеров R^8 является -ОН и одним примером является трифторметил.

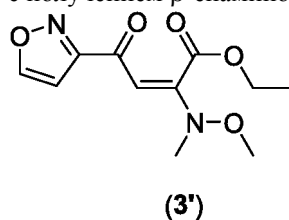
В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединений формулы III, R^7 представляет собой этил в указанном промежуточном соединении 13 и в указанном соединении формулы III и промежуточном соединении формулы VII; где указанный этил замещен 3 группами R^8 ; где один из трех R^8 представляет собой -ОН. В других вариантах осуществления R^7 представляет собой этил, замещенный 3 R^8 ; где один из указанных R^8 представляет собой -ОН и другой R^8 представляет собой C_{1-3} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления одним из примеров R^8 является -ОН и другой R^8 представляет собой трифторметил. В других вариантах осуществления R^7 представляет собой этил, замещенный тремя R^8 ; где одним из примеров R^8 является -ОН, одним из примеров R^8 является трифторметил и третьим R^8 является $-C(O)NH_2$.

В другом аспекте в настоящем документе описывается способ получения соединения формулы IV, включающий стадии:

i) амидирование исходного материала (1') путем взаимодействия его с подходящим количеством оксалилхлорида или эквивалентного реагента, в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре, в присутствии соответствующего количества подходящего катализатора; затем с соответствующим количеством N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида в присутствии соответствующего избытка подходящего основания, при подходящей температуре, в подходящей смеси воды и апротонного растворителя в безводных или водных условиях, с получением амида (2');

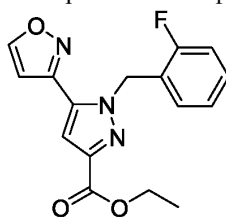


ii) алкилирование промежуточного амида (2') с подходящим количеством этилпропиолата в подходящем апротонном органическом растворителе, при подходящей температуре в присутствии подходящего количества подходящего основания, с получением β -аминокетозфира (3');



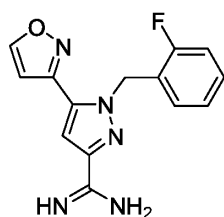
iii) конденсация β -аминокетозфира (3') с соответствующим количеством гидразина формулы $NH_2NH-CH_2-(2\text{-фторфенил})$ или его HCl соли, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания (для того, чтобы нейтрализовать кислоту из гидразин гидрохлорида, когда

используется гидрохлоридная форма гидразина) в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре, с получением промежуточного пиразолового эфира (4'); ;

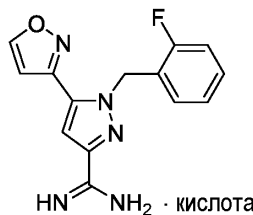


(4')

iv) аминирование промежуточного пиразолового эфира (4') с соответствующим количеством хлорида аммония в присутствии подходящего количества триметилалюминия, в подходящем апротонном органическом растворителе при подходящей температуре, с получением амидина (5'A) или, после обработки подходящим водным раствором минеральной кислоты, соли амидина (5'B); ;

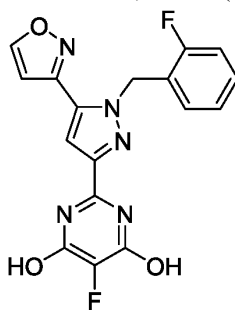


(5'A)



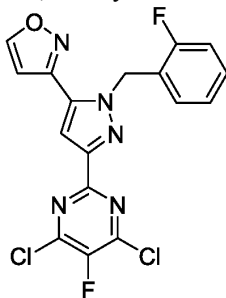
(5'B)

v) конденсация амидина (5'A) или соли амидина (5'B) и соответствующего количества фтормалоната, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, в подходящем протонном растворителе, при подходящей температуре, с получением, после обработки соответствующим количеством подходящей минеральной кислоты, диола (6'); ;



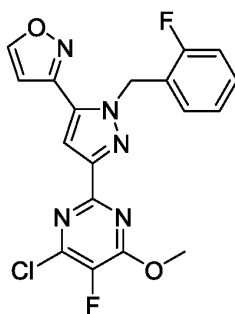
(6')

vi) хлорирование диола (6') с подходящим количеством фосфорилхлорида, при подходящей температуре, в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, с получением дихлорпиримидина (7'); ;



(7')

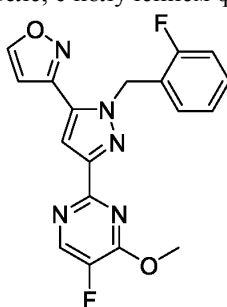
vii) монометоксилирование дихлорпиримидина (7') с подходящим количеством метоксида натрия, при подходящей температуре в подходящем протонном растворителе, с получением метоксипиримидина (8'); ;



(8')

;

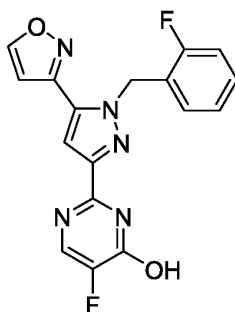
viii) дехлорирование метоксипиримидина (8') газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем органическом растворителе, с получением фторметоксипиримидина (9');



(9')

;

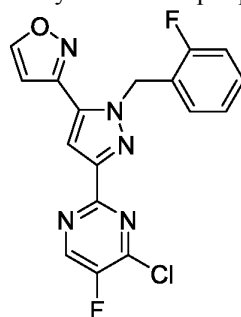
ix) деметилирование фторметоксипиримидина (9') путем взаимодействия его с подходящим количеством водной кислоты в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре с получением спирта (10');



(10')

; и

x) хлорирование спирта (10') с соответствующим количеством фосфорилхлорида и необязательно соответствующим количеством подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы IV.

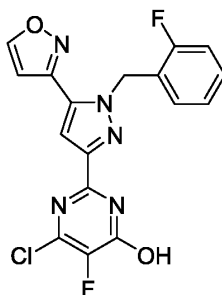


Формула IV

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ синтеза соединения

формулы IV, включающий стадии:

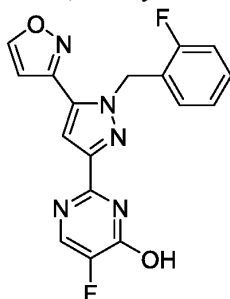
1) моногидроксилирование дихлорпиримидина (7') с подходящим количеством гидроксида натрия при подходящей температуре, в подходящей смеси апротонного и протонного растворителя, в присутствии соответствующего количества подходящего катализатора фазового переноса, с получением гидроксипиримидина (8'B);



(8'B)

;

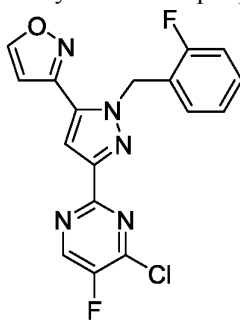
2) дехлорирование гидроксипиримидина (8'B) газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем органическом растворителе, с получением фторгидроксипиримидина (10');



(10')

; и

3) хлорирование спирта (10') с соответствующим количеством фосфорилхлорида и необязательно соответствующим количеством подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем апротонном органическом растворителе, с получением хлорпиримидина формулы IV.



Формула IV

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный одностадийный способ синтеза соединения формулы IV, включающий прямое селективное дехлорирование дихлорпиримидина (7') газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, в подходящем органическом растворителе, с получением монохлорпиримидина формулы IV.

Для стадии i) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Подходящим эквивалентным реагентом для оксалилхлорида является, например, тионилхлорид или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDAC).

Соответствующее количество оксалилхлорида или эквивалентного реагента составляет по меньшей мере один эквивалент оксалилхлорида на эквивалент исходного материала (1) или исходного материала (1'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно

1 до приблизительно 3 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления, соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,3 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 1,1 эквивалента или приблизительно 1,2 эквивалентов.

Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, толуол. Другими подходящими растворителями являются, например, метиленхлорид или тетрагидрофуран.

Подходящим катализатором является DMF.

Соответствующее количество DMF представляет собой каталитическое количество, то есть менее одного эквивалента DMF на каждый эквивалент исходного материала (1) или исходного материала (1'). В некоторых вариантах осуществления.

Соответствующее количество составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,09 эквивалентов. В других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,07 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,07 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,06 эквивалентов.

Подходящей температурой для реакции исходного материала (1) или исходного материала (1') с оксалилхлоридом или тионилхлоридом является температура от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 45°C до приблизительно 50°C. В других вариантах осуществления это температура приблизительно 50°C.

Подходящей температурой для реакции исходного материала (1) или исходного материала (1') с EDAC является температура от приблизительно -10°C до приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 20°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно -5°C.

Соответствующее количество N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида составляет по меньшей мере один эквивалент N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида на каждый эквивалент исходного материала (1) или исходного материала (1'). В других вариантах осуществления соответствующее количество N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 2 эквивалентов на каждый эквивалент исходного материала (1) или исходного материала (1'). В других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,2 эквивалентов. В других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,2 эквивалентов.

Подходящим основанием является, например, K₂CO₃ или NaOH. Другими подходящими неорганическими основаниями являются, например, NaHCO₃, KHCO₃, Et₃N или основание Хунига.

Соответствующий избыток указанного подходящего основания составляет по меньшей мере 1,1 эквивалента основания на эквивалент используемого N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида. В некоторых вариантах осуществления, соответствующее количество составляет от приблизительно 1,1 до приблизительно 5 эквивалентов основания на эквивалент N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1,2 до приблизительно 5 эквивалентов основания на эквивалент N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2 до приблизительно 3 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 2 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,2 до приблизительно 3 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,2 до приблизительно 3 эквивалентов. В других вариантах осуществления, оно составляет приблизительно 1,5 до приблизительно 3 эквивалентов. В других вариантах осуществления, оно составляет приблизительно 1,2 до приблизительно 4 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления, оно составляет приблизительно 1,2 до приблизительно 2 эквивалентов.

Подходящей температурой для реакции N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида и подходящего основания является температура от приблизительно -10°C до приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления, подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 20°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно -5°C.

Подходящим растворителем для смеси вода/апротонный органический растворитель является, например, дихлорметан (DCM). Другими подходящими растворителями являются, например, этилацетат,

тетрагидрофуран и 2-метилтетрагидрофуран.

Для стадии ii) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Соответствующее количество этилпропиолата составляет по меньшей мере один эквивалент этилпропиолата на эквивалент промежуточного соединения (2) или промежуточного соединения (2'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество этилпропиолата составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1,8 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1,6 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,1 эквивалента. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,5 эквивалента.

Подходящий апротонный органический растворитель представляет собой безводный органический растворитель. Например, подходящим растворителем является безводный тетрагидрофуран (THF). Другими подходящими растворителями на этой стадии являются, например, 2-метилтетрагидрофуран и толуол.

Подходящей температурой является температура от приблизительно -75°C до приблизительно -30°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -70°C до приблизительно -50°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -65°C до приблизительно -55°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -70°C до приблизительно -60°C.

Подходящим основанием является, например, натрия бис(триметилсилил)амид (NaHMDS). Другими подходящими основаниями являются, например, литий бис(триметилсилил)амид, калий бис(триметилсилил)амид и литий диизопропиламид.

Соответствующее количество подходящего основания составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,65 эквивалентов на каждый эквивалент промежуточного соединения (2) или промежуточного соединения (2'). В некоторых вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,5 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,3 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,65 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,4 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,3 эквивалентов.

Для стадии iii) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Соответствующее количество гидразина составляет по меньшей мере один эквивалент гидразина на каждый эквивалент промежуточного соединения (3) или промежуточного соединения (3'). В некоторых вариантах осуществления, соответствующее количество гидразина составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 2 эквивалентов. В других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,5 эквивалента. В еще других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,3 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления, оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,4 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,3 эквивалентов.

Необязательным подходящим основанием является, например, карбонат калия (K_2CO_3). Другими необязательными подходящими органическими основаниями на этой стадии являются, например, ацетат натрия ($NaOAc$), карбонат натрия (Na_2CO_3), гидрокарбонат натрия ($NaHCO_3$) и бикарбонат калия ($KHCO_3$).

Соответствующим количеством подходящего основания является количество, которое нейтрализует кислоту из гидразин гидрохлорида, когда используется гидрохлоридная форма гидразина. Например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,1 эквивалентов основания на каждый эквивалент гидрохлорида гидразина. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,9 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 0,65 эквивалентов.

Подходящим протонным растворителем является, например, абсолютный этанол или изопропанол. Другими растворителями, которые можно использовать на этой стадии, являются, например, дихлорметан, изопропанол и метанол.

Подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах осуществления она составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C. В других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 15°C. В других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 10°C. В еще других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 25°C.

Для стадии iv) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Соответствующее количество хлорида аммония составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 6 эквивалентов хлорида аммония на каждый эквивалент промежуточного соединения (4) или промежуточного соединения (4'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 5,5 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 3,8 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 3,5 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 4,5 эквивалентов до 5,0 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 4,8 эквивалентов.

Соответствующее количество триметилалюминия составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 5,5 эквивалентов триметилалюминия на каждый эквивалент промежуточного соединения (4) или промежуточного соединения (4'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 5,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления, соответствующее количество составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 4,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 3,5 эквивалентов.

Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, толуол. Другим подходящим растворителем является, например, ксилен.

Подходящая температура для толуола составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 115°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 110°C. В других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 110°C. В еще других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 80°C до приблизительно 110°C. В еще других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 90°C до приблизительно 110°C.

Подходящая температура для ксилена составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 130°C.

Подходящей водной минеральной кислотой является концентрированная HCl, например, 3 н. HCl или 37 мас.% HCl.

Другими подходящими минеральными кислотами, которые можно использовать для индукции осаждения промежуточного соединения (4) или промежуточного соединения (4'), являются, например, H₂SO₄.

Для стадии v) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Соответствующее количество фтормалоната составляет по меньшей мере один эквивалент фтормалоната на каждый эквивалент промежуточного соединения (5A) или (5B) или промежуточного соединения (5'A) или (5'B). В некоторых вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 2 эквивалентов фтормалоната. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,2 эквивалентов до приблизительно 2 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,9 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от 1,4 до 1,6 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,7 до 1,9 эквивалентов.

Подходящим основанием является, например, метоксид натрия (NaOMe). Как правило, NaOMe добавляется в виде раствора в MeOH. Например, можно использовать 23 мас.% раствор в MeOH. В других вариантах осуществления можно использовать как 30 мас.% раствор в MeOH. В качестве альтернативы можно использовать 5,4 М раствор в MeOH. Другие основания, которые могут быть использованы на этой стадии, включают EtONa.

Соответствующее количество подходящего основания представляет собой избыток по отношению к количеству промежуточного соединения (5A) или (5B) или промежуточного соединения (5'A) или (5'B). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3 до приблизительно 10 эквивалентов NaOMe на каждый эквивалент промежуточного соединения (5A) или (5B) или промежуточного соединения (5'A) или (5'B). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3 до приблизительно 6 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления, составляет от приблизительно 3 до приблизительно 5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 4 до приблизительно 5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 4,5 эквивалента.

Подходящим протонным растворителем является, например, MeOH. Другие подходящие растворители, которые могут быть использованы на этой стадии, включают EtOH.

Подходящая температура составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 40°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 35°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 30°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 35°C. В еще других вариантах осуществления под-

ходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

Подходящей минеральной кислотой является, например, 1,5 н. HCl. Другие подходящие минеральные кислоты, которые могут быть использованы на этой стадии, включают серную кислоту.

Соответствующее количество минеральной кислоты является, по меньшей мере, избытком по отношению к количеству используемого подходящего основания. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере один эквивалент минеральной кислоты на каждый эквивалент используемого основания (например, NaOMe). В некоторых вариантах осуществления, соответствующее количество составляет приблизительно 1,1 эквивалента минеральной кислоты на каждый эквивалент основания. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество минеральной кислоты составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5 эквивалентов минеральной кислоты на каждый эквивалент промежуточного соединения (5B) или промежуточного соединения (5'B). В других вариантах осуществления соответствующее количество минеральной кислоты составляет от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,0 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4,9 эквивалентов.

Для стадии vi) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Соответствующее количество POCl₃ составляет по меньшей мере два эквивалента POCl₃ на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (6) или промежуточного соединения (6'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество POCl₃ составляет по меньшей мере 4 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 6 эквивалентов POCl₃ на каждый эквивалент промежуточного соединения (6) или промежуточного соединения (6').

Подходящая температура составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 90°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 65°C до приблизительно 90°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 90°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 80°C.

Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, ацетонитрил (CNMe). Реакцию также можно проводить в чистом POCl₃, в отсутствие каких-либо растворителей.

Подходящим необязательным основанием является, например, N,N-диметиланилин. Реакция также протекает в отсутствие основания.

Соответствующее количество подходящего основания составляет от приблизительно 0,2 до приблизительно 2 эквивалентов основания на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (6) или промежуточного соединения (6'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 1,8 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,8 эквивалентов до приблизительно 1,2 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1 эквивалент.

Для стадии vii) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Соответствующее количество метоксида натрия (NaOMe) составляет приблизительно 1 эквивалент NaOMe на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество NaOMe представляет собой небольшой избыток NaOMe на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество NaOMe составляет от 1,1 до 1,3 эквивалентов на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В других вариантах осуществления, соответствующее количество составляет приблизительно 1,2 эквивалента.

Подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах осуществления, подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 28°C. В других вариантах осуществления от приблизительно 20°C до приблизительно 28°C. В еще других вариантах осуществления, от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C.

Подходящим протонным растворителем является, например, метанол (MeOH).

Для стадии viii) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Подходящий реагент трансферной гидрогенизации представляет собой HCOOH. HCOOH чаще всего использовали в присутствии органических/неорганических оснований, таких как Et₃N, NaOH, NaHCO₃ и т.п., HCOONH₄, HCOONa, HCOOK, изопропанол, триэтилсилан и циклогексадиен также могут быть использованы.

Подходящим металлическим катализатором является палладий на активированном угле, например 10% Pd на активированном угле.

Соответствующее количество подходящего металлического катализатора представляет собой каталитическое количество, то есть менее одного эквивалента Pd на эквивалент промежуточного соединения

(8) или промежуточного соединения (8'). В некоторых вариантах осуществления, соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,03 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В других вариантах осуществления, соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,025 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В еще других вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,015 до 0,025 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В еще других вариантах осуществления, соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,02 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8').

Подходящим основанием является триэтиламин (Et_3N). Другими подходящими основаниями, которые можно использовать, являются, например, основание Хунига, NaHCO_3 , KHCO_3 и ацетат натрия.

Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент основания на каждый эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания составляет по меньшей мере 1,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,6 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 60°C . Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 55°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C .

Подходящий органический растворитель представляет собой, например, THF. Другими растворителями, которые можно использовать, являются, например, метанол, этанол, изопропанол, 2-метилтетрагидрофуран или их смеси.

Для стадии ix) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Подходящей водной кислотой является HCl. Другие кислоты, которые могут быть использованы, включают, например, метилсульфоновую кислоту (MeSO_3H) или HBr.

Подходящее количество кислоты составляет от приблизительно 3 до приблизительно 6 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 4 до приблизительно 6 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 4,5 эквивалентов до приблизительно 6 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4,90 до приблизительно 5 эквивалентов. HCl может быть предоставлена, например, в форме концентрированной HCl (например, 37 мас.% HCl).

Подходящим протонным растворителем является, например, MeOH. Другими подходящими протонными растворителями являются EtOH и iPrOH.

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 70°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 55°C до приблизительно 65°C . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 65°C . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 62°C до приблизительно 65°C .

Для стадии x) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Соответствующее количество POCl_3 составляет по меньшей мере два эквивалента POCl_3 на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество POCl_3 составляет по меньшей мере 4 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 3 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 2 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 1 эквивалент. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 4 эквивалентов POCl_3 на каждый эквивалент промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10').

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 90°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 90°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 65°C до приблизительно 90°C . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 90°C . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 85°C . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 80°C .

Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, ацетонитрил (CNMe). Реакцию также можно проводить в чистом POCl_3 , в отсутствие каких-либо растворителей.

Подходящим необязательным основанием является, например, N,N-диметиламин. Реакция также протекает в отсутствие основания.

Соответствующее количество подходящего основания составляет от приблизительно 0,2 до прибли-

зительно 2 эквивалентов основания на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,8 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1 эквивалент.

Для стадии 1) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Подходящее количество гидроксида натрия (NaOH) находится от приблизительно 2 до приблизительно 2,5 эквивалентов NaOH на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 2,2 эквивалента.

Подходящая температура составляет от приблизительно 45°C до приблизительно 70°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 500°C до приблизительно 65°C. В других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 55°C до приблизительно 60°C.

Подходящим катализатором фазового переноса является гидроксид тетрабутиламмония. Другие подходящие катализаторы фазового переноса, которые можно использовать, включают бензилтриметиламмоний хлорид, бензилтриэтиламмоний хлорид, метилтрикаприламмоний хлорид, метилтрибутиламмоний хлорид и метилтриоктиламмоний хлорид.

Соответствующее количество подходящего катализатора фазового переноса представляет собой каталитическое количество, то есть менее одного эквивалента катализатора фазового переноса на эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления каталитическое количество составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,15 эквивалентов.

Подходящим протонным растворителем является, например, вода. Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, тетрагидрофуран.

Для стадии 2) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Подходящий реагент трансферной гидрогенизации представляет собой HCOOH. HCOOH чаще всего использовали в присутствии органических/неорганических оснований, таких как Et₃N, NaOH, NaHCO₃ и т.п., HCOONH₄, HCOONa, HCOOK, изопропанол, триэтилсилан и циклогексадиен также могут быть использованы.

Подходящим металлическим катализатором является палладий на активированном угле, например 10% Pd на активированном угле.

Соответствующее количество подходящего металлического катализатора представляет собой каталитическое количество, то есть менее одного эквивалента Pd на эквивалент промежуточного соединения (8B) или промежуточного соединения (8'B). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,02 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8B) или промежуточного соединения (8'B).

Подходящим основанием является триэтиламин (Et₃N). Другими подходящими основаниями, которые можно использовать, являются, например, основание Хунига, NaHCO₃, KHCO₃ и ацетат натрия.

Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент основания на каждый эквивалент промежуточного соединения (8B) или промежуточного соединения (8'B). В некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания составляет по меньшей мере 1,5 эквивалента. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,6 эквивалента.

Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 60°C. Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 55°C. В некоторых вариантах осуществления, подходящая температура составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C.

Подходящий органический растворитель представляет собой, например, THF. Другими растворителями, которые можно использовать, являются, например, метанол, этанол, изопропанол, 2-метилтетрагидрофуран или их смеси.

Для стадии 3) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV

Соответствующее количество POCl₃ составляет по меньшей мере два эквивалента POCl₃ на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество POCl₃ составляет по меньшей мере 4 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 3 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 2 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 1 эквивалент. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 4 эквивалентов POCl₃ на каждый эквива-

лент промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10').

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 80°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 80°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 65°C до приблизительно 80°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 80°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 80°C.

Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, ацетонитрил (CNMe). Реакцию также можно проводить в чистом POCl₃, в отсутствие каких-либо растворителей.

Подходящим необязательным основанием является, например, N,N-диметиламин. Реакция также протекает в отсутствие основания.

Соответствующее количество подходящего основания составляет от приблизительно 0,2 до приблизительно 2 эквивалентов основания на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,8 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1 эквивалент.

Для указанных выше одностадийных способов синтеза соединений формулы II
или соединений формулы IV

Подходящий реагент трансферной гидрогенизации представляет собой HCOOH. HCOOH чаще всего использовали в присутствии органических/неорганических оснований, таких как Et₃N, NaOH, NaHCO₃ и т.п., HCOONH₄, HCOONa, HCOOK, изопропанол, триэтилсилан и циклогексадиен также могут быть использованы.

Подходящим металлическим катализатором является палладий на активированном угле, например, 10% Pd на активированном угле.

Соответствующее количество подходящего металлического катализатора представляет собой каталитическое количество, то есть менее одного эквивалента Pd на эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,02 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7').

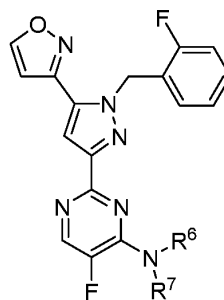
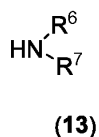
Подходящим основанием является триэтиламин (Et₃N). Другими подходящими основаниями, которые можно использовать, являются, например, основание Хунига, NaHCO₃, KHCO₃ и ацетат натрия.

Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент основания на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания составляет по меньшей мере 1,5 эквивалента. В других вариантах осуществления, оно составляет приблизительно 1,6 эквивалента.

Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 60°C. Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 55°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C.

Подходящий органический растворитель представляет собой, например, THF. Другими растворителями, которые можно использовать, являются, например, метанол, этанол, изопропанол, 2-метилтетрагидрофуран или их смеси.

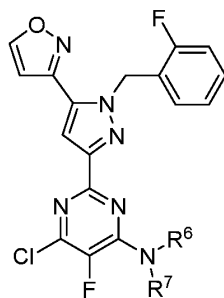
В другом аспекте в настоящем документе описывается одностадийный способ получения соединения формулы V, включающий сочетание соответствующего количества амина (13) с хлорпиримидином формулы IV, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, в подходящем апротонном органическом растворителе, при подходящей температуре, с получением соединения формулы V.



Формула V

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ получения соединения формулы V, включающий следующие стадии.

А) Сочетание соответствующего количества амина (13) с дихлорпиримидином (7') в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения формулы VIII.



Формула VIII ; и

В) Дехлорирование промежуточного соединения формулы VIII газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре в подходящем органическом растворителе, с получением соединения формулы V.

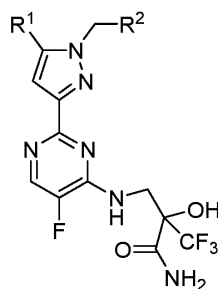
В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединений формулы V, R⁶ представляет собой водород, метил или этил в промежуточном соединении (13), соединении формулы V и промежуточном соединении формулы VIII. В некоторых вариантах осуществления способа получения соединений формулы V, R⁶ представляет собой водород в промежуточном соединении (13), соединении формулы V и промежуточном соединении формулы VIII.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединений формулы V, R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил в промежуточном соединении 13, промежуточном соединении формулы VIII и соединении формулы V; где указанный C₁₋₆алкил замещен до 3 R⁸. В других вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₁₋₂ алкил; где указанный C₁₋₂алкил замещен до 3 R⁸. В других вариантах осуществления R⁷ представляет собой этил, замещенный 3 R⁸.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединений формулы V для соединений формулы V, промежуточного соединения формулы VIII и промежуточного соединения 13 одним из примеров R⁸ является OH. В других вариантах осуществления, одним из примеров R⁸ является OH и одним примером является C₁₋₃галогеналкил. В других вариантах осуществления одним из примеров R⁸ является OH и одним примером является трифторметил.

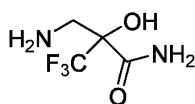
В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединений формулы V, R⁷ представляет собой этил в указанном промежуточном соединении 13, промежуточном соединении формулы VIII и соединении формулы V; где указанный этил замещен 3 группами R⁸, где один из трех R⁸ представляет собой OH. В других вариантах осуществления, R⁷ представляет собой этил; где указанный этил замещен 3 группами R⁸, где один из указанных R⁸ представляет собой -OH и другой R⁸ представляет собой C₁₋₃галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления одним из примеров R⁸ является OH и другой R⁸ представляет собой трифторметил. В других вариантах осуществления R⁷ представляет собой этил, замещенный тремя R⁸; где одним из примеров R⁸ является OH, одним из примеров R⁸ является трифторметил и третьим R⁸ является -C(O)NH₂.

В другом аспекте в настоящем документе описывается одностадийный способ получения соединения формулы VI.



Формула VI

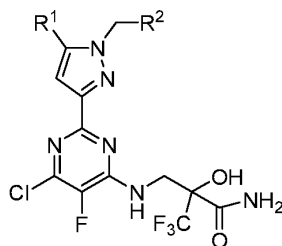
Одностадийный способ получения соединения формулы VI включает сочетание соответствующего количества амина (14) с хлорпиримидином формулы II, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, в подходящем апротонном органическом растворителе, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения формулы VI.



(14)

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ получения соединения формулы VI, включающий следующие стадии.

А) Сочетание соответствующего количества амина (14) с дихлорпиримидином (7) в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения формулы IX.

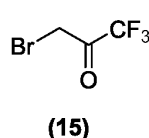


Формула IX

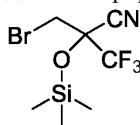
; и

В) Дехлорирование промежуточного соединения формулы IX газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, в подходящем органическом растворителе, с получением соединения формулы VI.

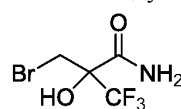
В другом аспекте способ получения соединения формулы VI включает следующие стадии:



(15)



(16)



(17)

а) обработка промежуточного брома 15 соответствующим количеством триметилсиланкарбонитрила, KCN или NaCN в присутствии соответствующего количества подходящего органического амина, необязательно в присутствии воды в качестве растворителя, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения 16;

б) обработка промежуточного соединения 16 соответствующим количеством сильной водной минеральной кислоты, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения 17;

с) обработка промежуточного соединения 17 соответствующим количеством аммиака, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре, с получением амина 14.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы VI, для соединений формулы VI и для промежуточных соединений формулы II, и промежуточных соединений формулы IX, R¹ представляет собой незамещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой изоксазол. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой 3-изоксазол.

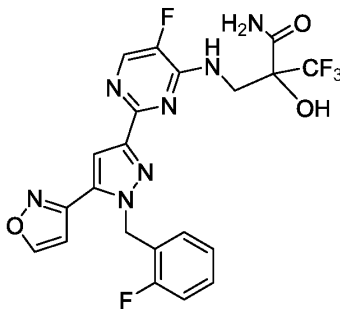
В других вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы VI, для соединений формулы VI и для промежуточных соединений формулы II и промежуточных соединений формулы IX, R¹ представляет собой незамещенный фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых атомов азота. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы VI, для соединений формулы VI и промежуточных соединений формулы II, и промежуточных соединений формулы IX, R² представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный до трех R⁵. В других вариантах осуществления R² представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех R⁵. В других вариантах осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одним R⁵. В дополнительных вариантах осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одним R⁵ и R⁵ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одним R⁵, и R⁵ представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R² представляет собой 2-фторфенил. В еще других вариантах осуществления R² представляет собой фенил, замещенный двумя R⁵. В еще других

вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 , и каждый R^5 представляет собой галоген. В еще других вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 , и каждый R^5 представляет собой фтор.

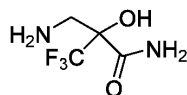
В другом аспекте в настоящем документе описывается одностадийный способ получения соединения.

В другом аспекте в настоящем документе описывается одностадийный способ получения соединения I. Соединение I представляет собой 3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамид и имеет структуру, изображенную ниже. Соединение I представляет собой стимулятор sGC, который продемонстрировал эффективность для лечения ряда нарушений, связанных с NO, в доклинических моделях.



Соединение I

Одностадийный способ получения соединения I включает сочетание соответствующего количества амина (14) с хлорпиримидином формулы IV, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, в подходящем апротонном органическом растворителе, при подходящей температуре, с получением соединения I.



(14)

Для вышеуказанных одностадийных способов получения соединения формулы III, соединения формулы V, соединения формулы VI или соединения I путем взаимодействия промежуточного соединения формулы II или промежуточного соединения формулы IV с амином (13) или альтернативно промежуточного соединения формулы II или промежуточного соединения формулы IV с амином (14).

Соответствующее количество амина (13) или амина (14) составляет по меньшей мере один эквивалент амина (13) или амина (14) на каждый эквивалент соединения формулы II или соединения формулы IV. В некоторых вариантах осуществления может быть использован избыток амина (13) или амина (14). В некоторых вариантах осуществления может быть использовано количество от приблизительно 1 до приблизительно 5 эквивалентов амина (13) или амина (14). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 до приблизительно 3 эквивалентов.

Подходящим необязательным основанием является, например, основание Хунига. Другими подходящими необязательными основаниями являются, например, Et_3N , NaHCO_3 и KHCO_3 . Амин (13) или амин (14) сами по себе также могут быть использованы в качестве основания.

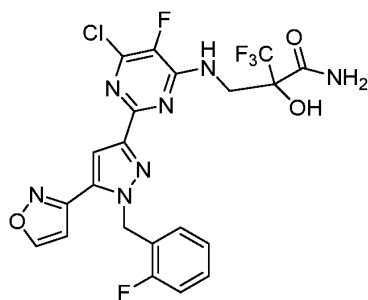
Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент необязательного основания на каждый эквивалент промежуточного соединения формулы II или промежуточного соединения формулы IV. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 2 эквивалента.

Подходящим апротонным органическим растворителем является диметилсульфоксид (DMSO). Другими подходящими апротонными органическими растворителями являются, например, N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA) и трет-бутанол (t-BuOH).

Подходящая температура составляет от приблизительно 100°C до приблизительно 135°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 120°C до приблизительно 130°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 125°C до приблизительно 130°C.

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ получения соединения I, включающий следующие стадии.

А) Сочетание соответствующего количества амина (14) с дихлорпиримидином (7'), в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения формулы X.



Формула X

; и

В) Дехлорирование промежуточного соединения формулы X газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, в подходящем органическом растворителе, с получением соединения I.

В другом аспекте в настоящем документе описывается другой способ получения соединения I.

Этот способ получения соединения I включает следующие стадии:

а) обработка промежуточного брома (15) соответствующим количеством триметилсиланкарбонитрила, KCN или NaCN в присутствии соответствующего количества подходящего органического амина, необязательно в присутствии воды в качестве растворителя, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения (16);

б) обработка промежуточного соединения (16) соответствующим количеством подходящей сильной водной минеральной кислоты, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения (17);

с) обработка промежуточного соединения (17) соответствующим количеством аммиака, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре, с получением амина (14).

Для стадии а) в вышеуказанных способах получения соединения формулы VI или соединения I

Соответствующее количество триметилсиланкарбонитрила (TMSCN), KCN или NaCN является небольшим недостатком по отношению к количеству промежуточного брома (15), то есть немного меньше, чем 1 эквивалент TMSCN, NaCN или KCN на каждый эквивалент промежуточного брома (15). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество TMSCN, KCN или NaCN составляет от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1 эквивалента TMSCN, NaCN или KCN на каждый эквивалент промежуточного брома (15). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 0,95 до приблизительно 1 эквивалента.

Подходящим органическим амином является, например, триэтиламин (Et_3N). Другим подходящим амином является, например, основание Хунига.

Соответствующее количество подходящего органического амина представляет собой каталитическое количество. В некоторых вариантах осуществления каталитическое количество составляет от приблизительно 0,01 эквивалентов до приблизительно 0,1 эквивалентов амина на каждый эквивалент промежуточного брома (15). В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,01 эквивалентов до приблизительно 0,05 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,03 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C . В других вариантах осуществления составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 20°C .

Для стадии б) в вышеуказанных способах получения соединения формулы VI или соединения I

Подходящей сильной водной минеральной кислотой является, например, концентрированная серная кислота (H_2SO_4). Другими водными минеральными кислотами, которые могут быть использованы, являются, например, концентрированная HCl.

Соответствующее количество сильной водной минеральной кислоты представляет собой избыток кислоты, то есть более одного эквивалента минеральной кислоты на каждый эквивалент промежуточного соединения 16. В некоторых вариантах осуществления, соответствующее количество составляет более 2 эквивалентов. В других вариантах осуществления составляет более 3 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4 эквивалента. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3 до приблизительно 8 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 90°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 75°C . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 65°C до приблизительно 75°C . В еще других вариантах осуществления подходящая температура

составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 80°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 75°C. В еще других вариантах осуществления это температура ниже приблизительно 75°C.

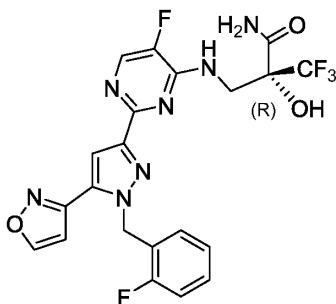
Для стадии с) в вышеуказанных способах получения соединения формулы VI или соединения I:

Соответствующее количество аммиака представляет собой большой избыток: то есть большой избыток по отношению к количеству эквивалентов промежуточного соединения (17). В некоторых вариантах осуществления большой избыток составляет более 5 эквивалентов. В других вариантах осуществления он составляет от приблизительно 5 до приблизительно 12 эквивалентов. В других вариантах осуществления он составляет приблизительно 10 эквивалентов или более.

Подходящим протонным растворителем является, например, MeOH. Другими протонными растворителями, которые можно использовать, являются, например, EtOH, iPrOH и вода.

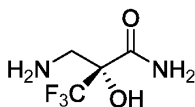
Подходящая температура составляет от приблизительно 18°C до приблизительно 30°C. В других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 18°C до приблизительно 25°C. В еще других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 28°C. В еще других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C.

В другом аспекте в настоящем документе описывается одностадийный способ синтеза соединения IA. Соединение IA представляет собой (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамид и имеет структуру, изображенную ниже. Соединение I представляет собой стимулятор sGC, который продемонстрировал эффективность для лечения ряда нарушений, связанных с NO, в доклинических моделях.



Соединение IA

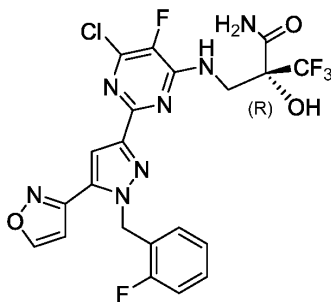
Одностадийный способ получения соединения IA включает сочетание соответствующего количества амина (14A) с хлорпиримидином формулы IV в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, с получением соединения IA.



(14A)

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ получения соединения IA, включающий следующие стадии.

А) Сочетание соответствующего количества амина (14A) с дихлорпиримидином (7') в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения формулы XA.



Формула XA

; и

В) Дехлорирование промежуточного соединения формулы XA газообразным водородом или реа-

гентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, в подходящем органическом растворителе, с получением соединения IA.

В другом аспекте в настоящем документе описывается другой способ получения соединения IA, включающий стадии:

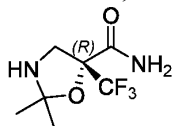
а) обработка промежуточного брома (15) соответствующим количеством триметилсиланкарбонитрила, KCN или NaCN в присутствии соответствующего количества подходящего органического амина, необязательно в присутствии воды в качестве растворителя, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения (16);

б) обработка промежуточного соединения (16) соответствующим количеством подходящей сильной водной минеральной кислоты, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения (17);

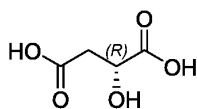
с) обработка промежуточного соединения (17) соответствующим количеством аммиака, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре, с получением амина (14);

д) взаимодействие промежуточного амина (14) с соответствующим количеством (D)-яблочной кислоты в подходящем апротонном органическом растворителе, при подходящей температуре, с получением 1-1 соли хирального промежуточного соединения (18A) и (D)-яблочной кислоты; с последующей кристаллизацией для отделения этой соли от непрореагировавшего энантиомерного амина (14B);

е) нагревание соли (D) яблочной кислоты, полученной на стадии d), при подходящей температуре, в подходящем растворителе, для высвобождения промежуточного соединения (14A) в раствор с потерей ацетона и взаимодействие полученного раствора с промежуточным фторхлорпиримидином формулы IV, в подходящем растворителе, при подходящей температуре, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего органического амина, с получением соединения IA.

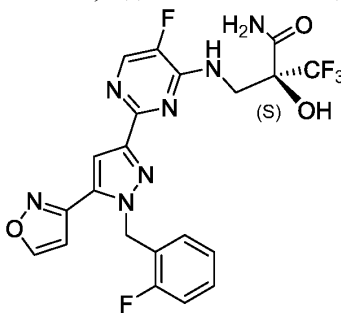


(18A)



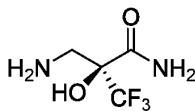
(D)- яблочная кислота

В другом аспекте в настоящем документе описывается одностадийный способ синтеза соединения IB. Соединение IB представляет собой (S)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамид и имеет структуру, изображенную ниже. Соединение IB является стимулятором sGC, которое продемонстрировало эффективность для лечения ряда нарушений, связанных с NO, в доклинических моделях.



Соединение IB

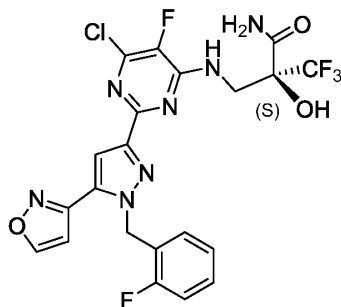
Одностадийный способ получения соединения IB включает сочетание соответствующего количества амина (14B) с хлорпиримидином формулы IV в подходящем полярном апротонном растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, с получением соединения IB.



(14B)

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ получения соединения IB, включающий следующие стадии.

А) Сочетание соответствующего количества амина (14B) с дихлорпиримидином (7') в подходящем апротонном органическом растворителе, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения формулы XB.



Формула XB

; и

В) Дехлорирование промежуточного соединения формулы XB газообразным водородом или реагентом трансферной гидрогенизации и необязательно соответствующим количеством подходящего металлического катализатора, в присутствии соответствующего количества подходящего основания, при подходящей температуре, в подходящем органическом растворителе, с получением соединения IB.

В другом аспекте, в настоящем документе описывается другой способ получения соединения IB.

Этот способ получения соединения IB включает стадии:

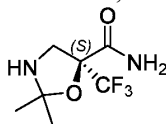
а) обработка промежуточного брома (15) соответствующим количеством триметилсиланкарбонитрила, KCN или NaCN в присутствии соответствующего количества подходящего органического амина, необязательно в присутствии воды в качестве растворителя, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения (16);

б) обработка промежуточного соединения (16) соответствующим количеством подходящей сильной водной минеральной кислоты, при подходящей температуре, с получением промежуточного соединения (17);

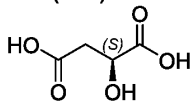
с) обработка промежуточного соединения (17) соответствующим количеством аммиака, в подходящем протонном растворителе при подходящей температуре, с получением амина (14);

д) взаимодействие промежуточного амина (14) с соответствующим количеством (L)-яблочной кислоты в подходящем апротонном полярном растворителе, при подходящей температуре, с получением 1-1 соли хирального промежуточного соединения (18B) и (L)-яблочной кислоты; с последующей кристаллизацией для отделения этой соли от непрореагировавшего энантиомерного амина (14A);

е) нагревание соли (L) яблочной кислоты, полученной на стадии d), при подходящей температуре, в подходящем растворителе, для высвобождения промежуточного соединения (14B) в раствор с потерей ацетона и взаимодействие полученного раствора с промежуточным фторхлорпиримидином формулы IV, в подходящем растворителе, при подходящей температуре, необязательно в присутствии соответствующего количества подходящего органического амина, с получением соединения IB.



(18B)



(L)-яблочная кислота

Для стадии а) в вышеуказанных способах получения соединения соединения IA или соединения IB

Соответствующее количество триметилсиланкарбонитрила (TMSCN), KCN или NaCN является небольшим недостатком по отношению к количеству промежуточного брома (15), то есть немного меньше, чем 1 эквивалент TMSCN, NaCN или KCN на каждый эквивалент промежуточного брома (15). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество TMSCN, KCN или NaCN составляет от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1 эквивалента TMSCN, NaCN или KCN на каждый эквивалент промежуточного брома (15). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 0,95 до приблизительно 1 эквивалента.

Подходящим органическим амином является, например, триэтиламин (Et_3N). Другим подходящим амином является, например, основание Хунига.

Соответствующее количество подходящего органического амина представляет собой каталитическое количество. В некоторых вариантах осуществления каталитическое количество составляет от приблизительно 0,01 эквивалентов до приблизительно 0,1 эквивалентов амина на каждый эквивалент промежуточного брома (15). В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,01 эквивалентов до приблизительно 0,05 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,03 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C . В других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 20°C .

Для стадии b) в вышеуказанных способах получения соединения IA или соединения IB

Подходящей сильной водной минеральной кислотой является, например, концентрированная серная кислота (H_2SO_4). Другими водными минеральными кислотами, которые могут быть использованы, являются, например, концентрированная HCl .

Соответствующее количество сильной водной минеральной кислоты представляет собой избыток кислоты, то есть более одного эквивалента минеральной кислоты на каждый эквивалент промежуточного соединения (16). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет более 2 эквивалентов. В других вариантах осуществления составляет более 3 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4 эквивалента. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3 до приблизительно 8 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 90°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 75°C . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 75°C . В еще других вариантах осуществления эта температура ниже приблизительно 75°C .

Для стадии c) в вышеуказанных способах получения соединения IA или соединения IB

Соответствующее количество аммиака представляет собой большой избыток, то есть большой избыток по отношению к количеству эквивалентов промежуточного соединения (17). В некоторых вариантах осуществления большой избыток составляет более 5 эквивалентов. В других вариантах осуществления он составляет от приблизительно 5 до приблизительно 12 эквивалентов. В других вариантах осуществления он составляет приблизительно 10 эквивалентов или больше.

Подходящим протонным растворителем является, например, MeOH . Другими протонными растворителями, которые можно использовать, являются, например, EtOH , $i\text{PrOH}$ и вода.

Подходящая температура составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 40°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 35°C . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C .

Для стадии d) в вышеуказанных способах получения соединения IA или соединения IB

Подходящее количество (L)-яблочной кислоты или (D) яблочной кислоты составляет 1 эквивалент (L) или (D) яблочной кислоты на эквивалент амина (14).

Подходящий апротонный полярный растворитель представляет собой ацетон.

Подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 55°C . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 55°C . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 40°C . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 32°C . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 28°C до приблизительно 32°C . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C .

Для стадии e) в вышеуказанных способах получения соединения IA или соединения IB

Подходящим растворителем для нагревания 1:1 солей яблочной кислоты промежуточных соединений (18A) или (18B), полученных на стадии d), для высвобождения амина (14A) или амина (14B) в раствор, является вода. Другим подходящим растворителем является смесь воды и DMSO .

Подходящая температура для нагревания 1:1 солей яблочной кислоты промежуточных соединений (18A) или (18B), полученных на стадии d), для высвобождения амина (14A) или амина (14B) в раствор, составляет от 10 до 40°C . В некоторых вариантах осуществления она составляет от 10 до 50°C . В других вариантах осуществления она составляет приблизительно 40°C .

Подходящее количество промежуточного амина (14A) или амина (14B), выделившегося в раствор, для взаимодействия с промежуточным соединением формулы IV составляет по меньшей мере один эквивалент амина (14A) или амина (14B) на каждый эквивалент промежуточного соединения формулы IV. В других вариантах осуществления количество амина составляет по меньшей мере два эквивалента. В дру-

гих вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,5 эквивалентов.

Подходящим растворителем для реакции промежуточного амина (14A) или амина (14B) с промежуточным соединением формулы IV является диметилсульфоксид (DMSO). В других вариантах осуществления это смесь DMSO и воды. В других вариантах осуществления подходящим растворителем, который можно использовать, является DMF или ацетонитрил.

Подходящая температура составляет от приблизительно 80°C до приблизительно 100°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 85°C до приблизительно 95°C. В других вариантах осуществления она составляет приблизительно 90°C.

Подходящим необязательным органическим амином является основание Хунига. Другим подходящим органическим амином является, например, Et₃N.

Соответствующее количество подходящего органического амина представляет собой по меньшей мере один эквивалент амина на каждый эквивалент промежуточного амина 14A или амина 14B, выделившегося на предыдущей стадии. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество амина составляет от приблизительно 1 до приблизительно 5 эквивалентов промежуточного соединения формулы IV. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 2 до приблизительно 4 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 3 эквивалентов.

Для вышеуказанных одностадийных способов получения соединения IA или соединения IB путем взаимодействия промежуточного соединения формулы IV с амином (14A) или амином (14B).

Соответствующее количество амина (14A) или амина (14B) составляет по меньшей мере один эквивалент амина (14A) или амина (14B) на каждый эквивалент соединения формулы IV. В некоторых вариантах осуществления можно использовать избыток амина (14A) или амина (14B). В некоторых вариантах осуществления может быть использовано количество от приблизительно 1 до приблизительно 5 эквивалентов амина (14A) или амина (14B). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления составляет от приблизительно 1 до приблизительно 3 эквивалентов.

Подходящим необязательным основанием является, например, основание Хунига. Другими подходящими необязательными основаниями являются, например, Et₃N, NaHCO₃ и KHCO₃. Промежуточные амины (14A) и амин (14B), когда используются в избытке, также могут быть использованы в качестве основания.

Соответствующее количество подходящего необязательного основания составляет по меньшей мере один эквивалент необязательного основания на каждый эквивалент промежуточного соединения формулы IV. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 2 эквивалента. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 0 до приблизительно 2 эквивалентов.

Подходящим апротонным органическим растворителем является диметилсульфоксид (DMSO). Другими подходящими апротонными органическими растворителями являются, например, DMF, DMA или tert-BuOH.

Подходящая температура составляет от приблизительно 100°C до приблизительно 135°C. В некоторых вариантах осуществления, подходящая температура составляет от приблизительно 125°C до приблизительно 130°C.

Для стадии A) в вышеуказанных способах получения соединения формулы III, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения I, соединения IA или соединения IB

Соответствующее количество амина (13), амина (14), амина (14A) или амина (14B) составляет по меньшей мере один эквивалент амина (13), амина (14), амина (14A) или амина (14B) на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления может быть использован избыток амина (13) или амина (14). В некоторых вариантах осуществления может быть использовано количество от приблизительно 1 до приблизительно 3 эквивалентов амина (13) или амина (14). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2,9 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2,7 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2,6 эквивалентов.

Подходящим необязательным основанием является, например, основание Хунига. Другими подходящими необязательными основаниями являются, например, Et₃N, NaHCO₃ и KHCO₃. Сам по себе амин (13), амин (14), амин (14A) или амин (14B) также могут быть использованы в качестве основания, если используются в избытке.

Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент необязательного основания на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления, соответствующее количество составляет приблизительно 2 эквивалента.

Подходящим апротонным органическим растворителем является диметилсульфоксид (DMSO).

Другими подходящими апротонными органическими растворителями являются, например, N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA) и трет-бутанол (t-BuOH).

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 65°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 55°C до приблизительно 65°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 57°C до приблизительно 63°C.

Для стадии В) в вышеуказанных способах получения соединения формулы III, соединения формулы V, соединения формулы VI, соединения I, соединения IA или соединения IB

Подходящим металлическим катализатором является палладий на активированном угле, например 10% Pd на активированном угле.

Соответствующее количество подходящего металлического катализатора представляет собой каталитическое количество, то есть менее одного эквивалента Pd на эквивалент промежуточного соединения формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XA или формулы XB. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,02 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XA или формулы XB.

Подходящим основанием является триэтиламин (Et_3N). Другими подходящими основаниями, которые можно использовать, являются, например, основание Хунига, NaHCO_3 , KHCO_3 и ацетат натрия.

Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент основания на каждый эквивалент промежуточного соединения формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XA или формулы XB. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания составляет, по меньшей мере, 1,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,6 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 60°C. Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 55°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C.

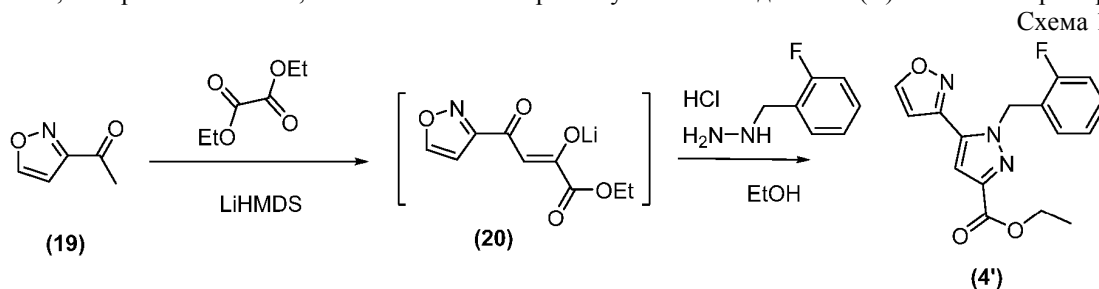
Подходящий органический растворитель представляет собой, например, THF. Другими растворителями, которые можно использовать, являются, например, метанол, этанол, изопропанол, 2-метилтетрагидрофуран или их смеси.

Преимущество способов, описанных в настоящем документе, состоит в том, что они позволяют получать стимуляторы sGC и промежуточные соединения формулы I с высоким выходом и чистотой. Настоящее изобретение обладает дополнительным преимуществом простых условий реакции, которые легко масштабируются для крупномасштабного приготовления.

В одном варианте осуществления вышеуказанных способов соединение формулы I представляет собой соединение формулы II. В других вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы III. В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV. В другом варианте осуществления это соединение формулы V. В еще других вариантах осуществления это соединение формулы VI. В еще других вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение I (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ол). В еще других вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA или формулы IB. В еще других вариантах осуществления это соединение формулы IA. В еще других вариантах осуществления это соединение формулы IB.

Альтернативные способы получения соединений формулы II и формулы IV ранее были описаны в US 8748442 B2, WO 2013101830 и WO 2014144100.

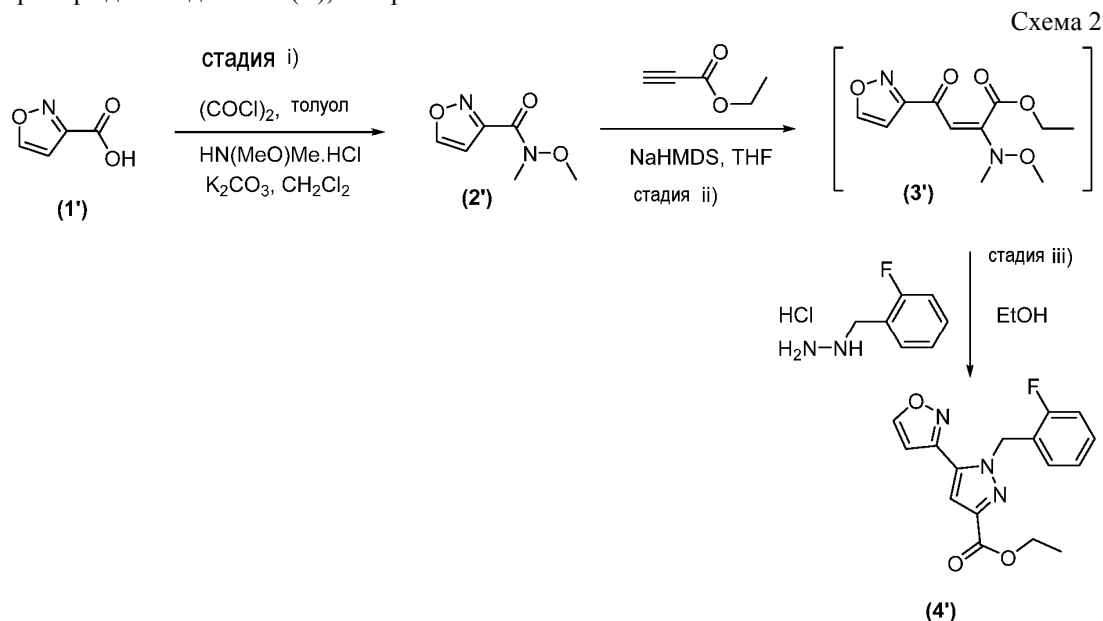
В этих публикациях синтез промежуточных соединений (4) и (4') осуществляли в соответствии со схемой 1, изображенной ниже, с использованием промежуточного соединения (4') в качестве примера.



Согласно схеме 1 синтез промежуточных соединений (4) и (4') может быть осуществлен в две стадии. Например, для соединения (4') первая стадия включает реакцию кетона (19) с диэтилоксалатом с получением промежуточного соединения (20). На второй стадии промежуточное соединение (20) подвергают взаимодействию с соответствующим образом замещенным гидразином или его соответствующей гидрохлоридной солью. В конкретном случае соединения (4') гидразин будет одним из формулы

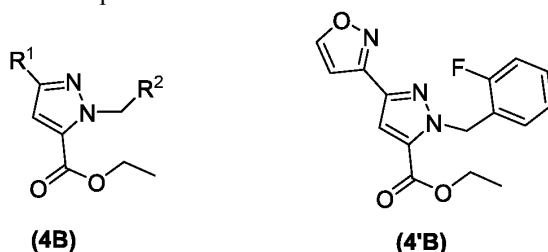
$\text{NH}_2\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-фторфенил})$.

Здесь описывается получение соединений (4) и (4') в соответствии со схемой 2, приведенной в качестве примера для соединения (4'), изображенного ниже.

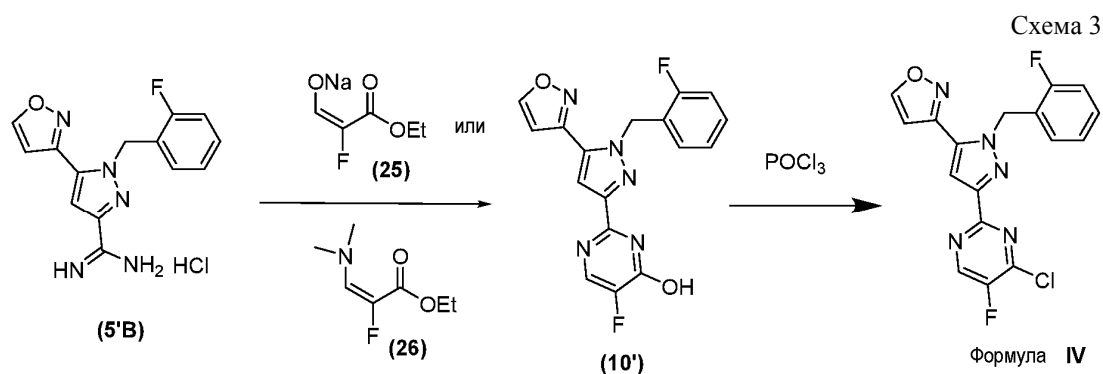


Было обнаружено, что получение промежуточного соединения (4) или (4') по схеме 2 дает несколько преимуществ по сравнению с их получением по схеме 1. Хотя в синтезе в соответствии со схемой 2 вводят одну дополнительную стадию по сравнению с синтезом в соответствии со схемой 1, синтез в соответствии со схемой 2 более поддается масштабированию для крупномасштабного производства, что приводит к общим более высоким выходам и более высокой чистоте. Схема 2 использует соединение (1') в качестве исходного материала на стадии i). Этот исходный материал является твердым при комнатной температуре и является недорогим, доступным из коммерческих источников. Соединение (19), используемое в качестве исходного материала на схеме 1, является жидкостью при комнатной температуре, что затрудняет его обработку в крупномасштабных производствах. Соединение (19) также значительно дороже, чем соединение (1') из коммерческих источников.

Другое преимущество синтеза согласно схеме 2 состоит в том, что промежуточное соединение (3'), полученное на стадии ii), может быть повторно кристаллизовано и получено с высокой чистотой. Промежуточное соединение (20) схемы 1 используют без дополнительной очистки на второй стадии реакции, что приводит к получению менее чистого конечного продукта и более сложному процессу очистки. Кроме того, вторая стадия получения соединения (4) или соединения (4') в синтезе по схеме 1 происходит с очень низкой степенью региоселективности для желаемого региоизомера (4) или (4'), что изображено на приведенных выше схемах. Менее желательные региоизомеры структур (4B) и (4'B) изображены ниже. Низкая региоселективность, наблюдаемая во время синтеза по схеме 1, приводит к потере общего выхода желаемого изомера, а также требует длительных и менее эффективных процессов очистки для выделения чистого желаемого изомера.

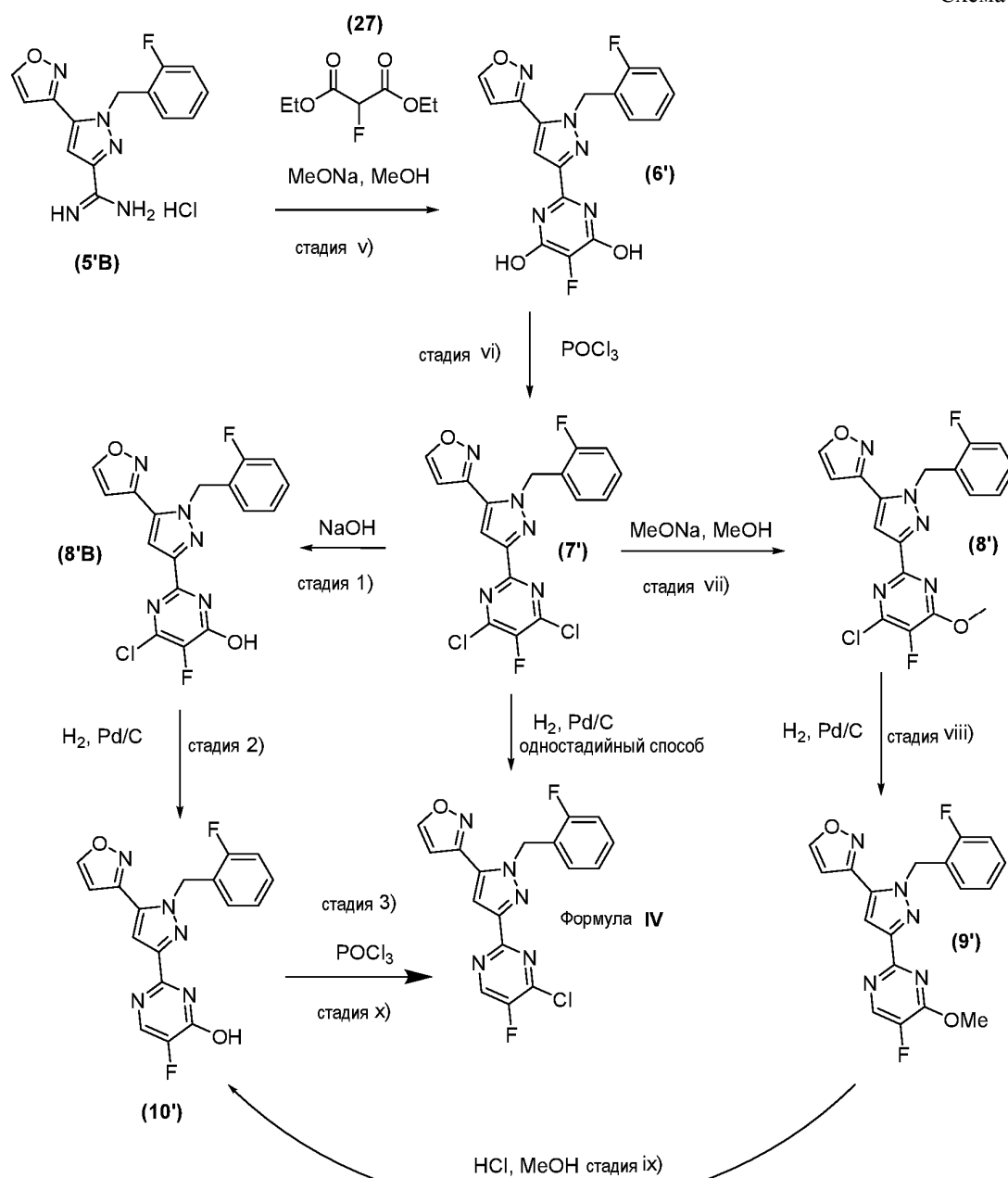


В публикациях US 8748442 B2, WO 2013101830 и WO 2014144100 получение соединений формулы II или соединений формулы IV из промежуточных амидинов (5A) или (5A') или промежуточных солей амидина (5B) или (5'B) проводили в соответствии со схемой 3, посредством образования промежуточного соединения (10'), как проиллюстрировано для конечного соединения формулы IV ниже.



В настоящем документе раскрыто получение соединений формулы II или соединений формулы IV из соответствующих амидинов (5A) или (5A') или солей амидинов (5B) или (5B') одним из нескольких альтернативных способов. Они приведены в качестве примера для конечного соединения формулы IV на схеме 4 ниже.

Схема 4



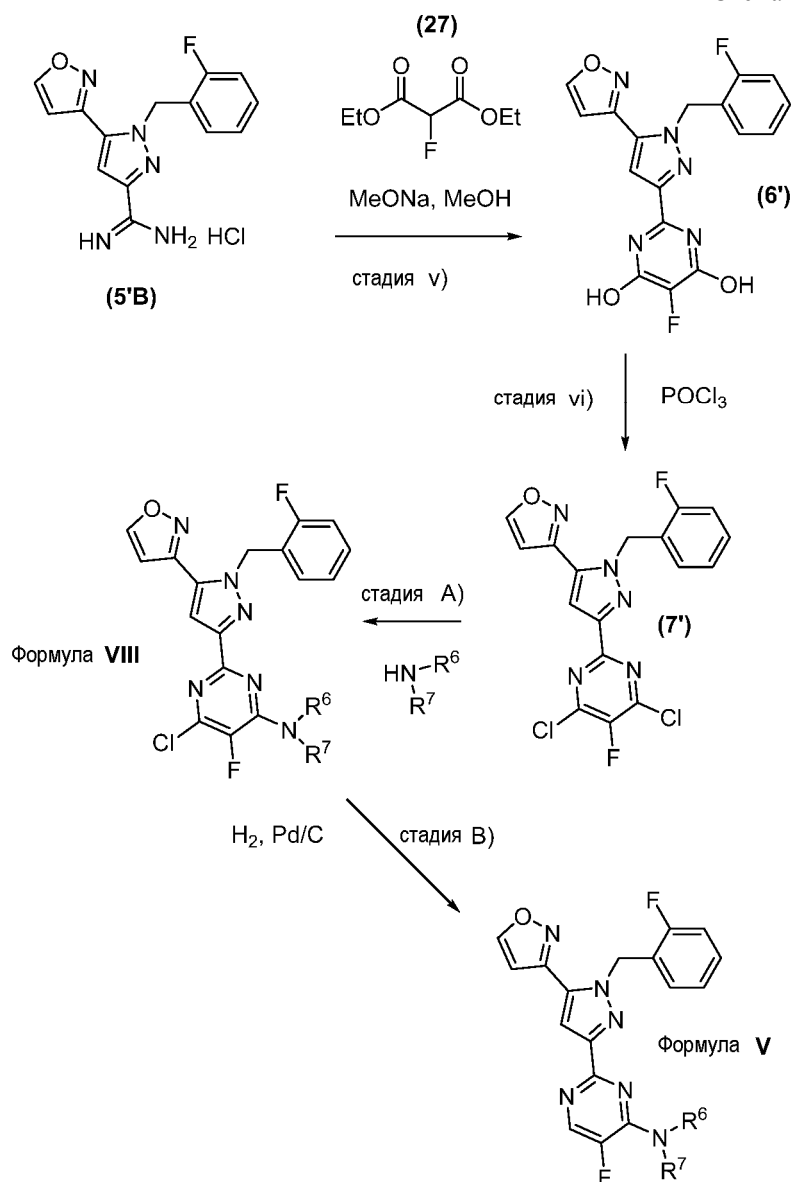
Было обнаружено, что получение соединений формулы II или формулы IV в соответствии со схемой 4 дает несколько преимуществ по сравнению с их получением в соответствии со схемой 3. Хотя

процесс, представленный на схеме 3, является очень коротким, он не так поддается масштабированию для крупномасштабного производства, как схема 4. Использование несимметричных реагентов (25) и (26) или аналогичных реагентов для получения промежуточных соединений (10) или (10') приводит к образованию большого количества примесей. Эти примеси должны быть отделены перед выполнением следующей стадии, чтобы избежать переноса в конечный продукт. Это включает в себя длительные и сложные способы очистки и низкие выходы.

Способы, приведенные на схеме 4, которые используют в качестве первой стадии реакцию симметричного реагента (27), имеют то преимущество, что обеспечивают симметричное промежуточное соединение (6) или (6') с высокой чистотой и выходами. Это промежуточное соединение затем может быть превращено в соединение формулы II или соединение формулы IV с помощью нескольких альтернативных способов: посредством 5-стадийного способа со стадиями vi)-x); посредством одностадийного способа непосредственно в конечный продукт или посредством четырехстадийного способа со стадиями vi) и 1)-3). Во всех случаях каждая из полученных стадий является высокопродуктивной, и все промежуточные соединения выделяются с высокой чистотой и выходом после простых осаждений или кристаллизации, избегая использования хроматографии. Таким образом, общий способ является высокоэффективным и поддается масштабированию для крупномасштабного производства.

В настоящем документе также описан новый способ получения соединений формулы III, формулы V, формулы VI или соединения I с использованием промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'), которые сами образуются из промежуточных соединений (6) и (6'). Способ обобщен на схеме 5 ниже. Способ является примером для получения соединения формулы V ниже. Аналогичные способы будут использованы для получения соединений формулы III и VI, а также соединения I.

Схема 5

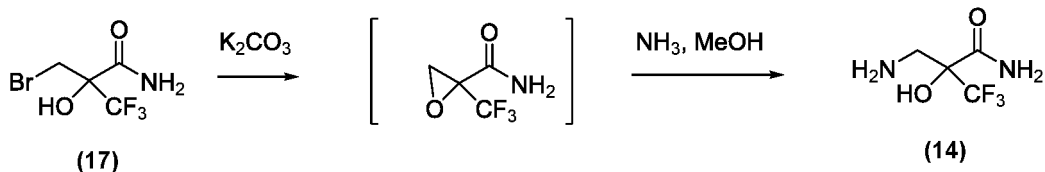


Этот способ имеет преимущество перед альтернативными способами для получения соединений

формулы III, формулы V, формулы VI и соединения I, поскольку он использует симметричное промежуточное соединение (7) или (7') в качестве исходного материала. Исходя из этого симметричного промежуточного соединения, полученного из симметричных промежуточных соединений (6) и (6'), как отмечалось выше, приводит к общим высоким выходам и чистоте последующих стадий. Две высокопродуктивные стадии дают конечный амин формулы V. Общий способ поддается масштабированию для крупномасштабного производства.

Несколько способов получения соединений формулы VI, соединения I, соединения IA и соединения IB были ранее описаны в WO 2014144100. В этой публикации энантимерно чистое соединение IA и соединение IB были получены после хирального разделения соответствующей рацемической смеси соединения I с использованием хиральной жидкостной хроматографии. Соединения формулы VI и соединение I могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы II или промежуточного соединения формулы IV с соответствующим рацемическим амином (14). Рацемический амин (14) получали в соответствии со схемой 6, ниже, из соединения (17), которое имеется в продаже, путем образования промежуточного эпоксида, который выделяли, но не очищали перед следующей стадией аминирования.

Схема 6

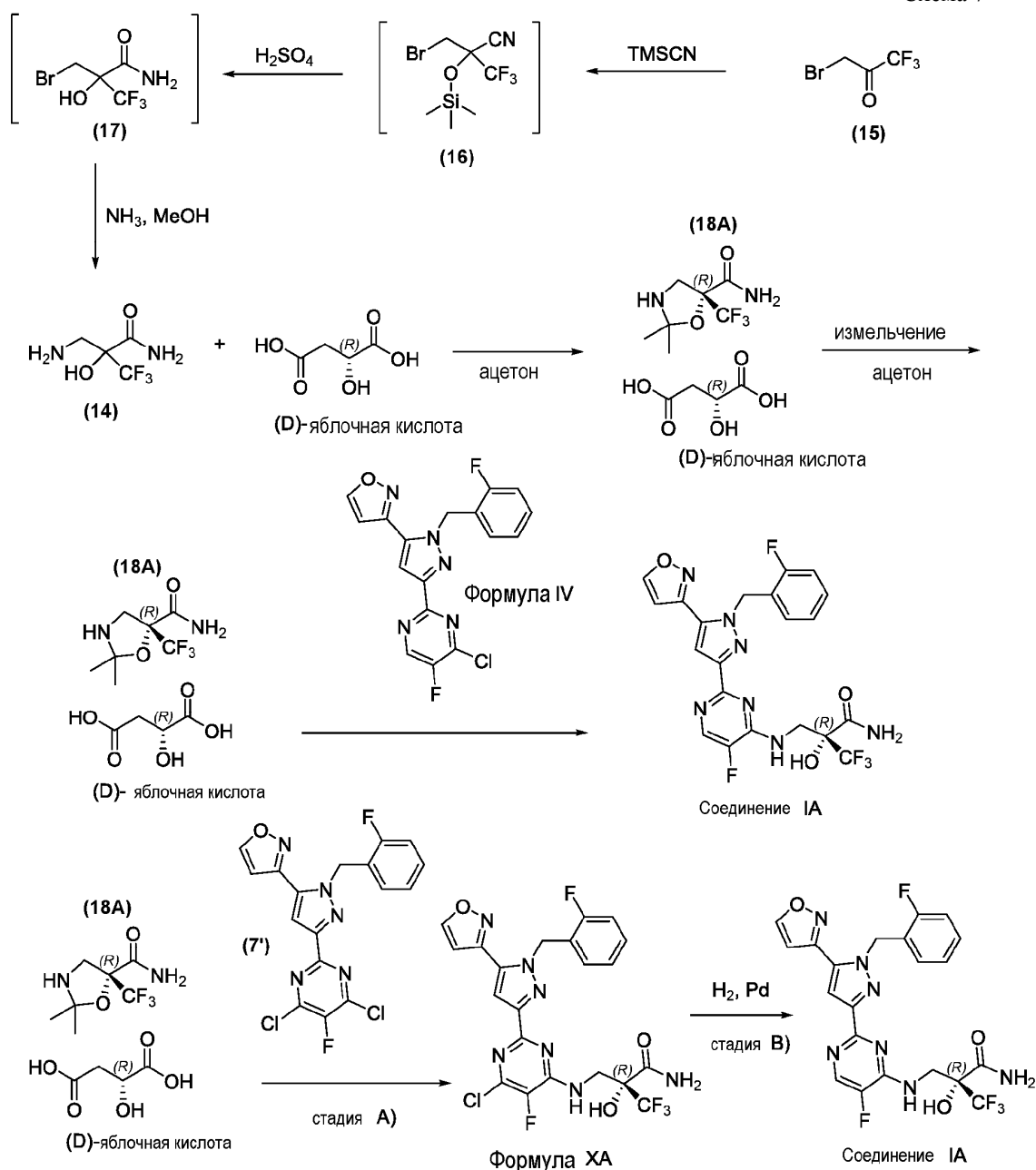


Здесь описано несколько новых альтернативных путей получения соединений формулы VI, соединения I, соединения IA и соединения IB из промежуточных соединений формулы IV или (7'). Они представлены на схеме 7 ниже, в качестве примера для соединения IA. Эти пути предлагают несколько преимуществ по сравнению с ранее описанными.

Эпоксидное промежуточное соединение по схеме 5 представляет собой известную генотоксическую примесь, которая, следовательно, требует специальной обработки со стороны Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и, потенциально, других регуляторных органов. Поэтому желателен способ, избегающий использования этого промежуточного соединения, если конечный продукт (например, соединение I или соединение IA) будет использоваться в клинических испытаниях на людях.

Процессы, обобщенные на схеме 6, позволяют избежать образования такого промежуточного соединения путем получения амина (14) непосредственно из промежуточного соединения (17) за одну стадию. Промежуточное соединение (17) получают в большом масштабе из легко доступного исходного материала (15) с использованием известных методик.

Схема 7



Процессы, обобщенные на схеме 7, используют хиральный амин для связывания с промежуточными соединениями формулы IV или (7'), а не рацемическую смесь (14). Это исключает необходимость хирального разделения двух энантиомеров соединения I или формулы VI, которые образовались бы при использовании рацемического амина (14). Это также делает способ намного более эффективным, в частности, когда желателен только один из двух энантиомеров, поскольку это минимизирует отходы промежуточных соединений формулы IV или (7'), которые являются дорогостоящими и длительными для получения в большом масштабе.

Неожиданно было обнаружено, что взаимодействие рацемического амина (14) с (D)-яблочной кислотой в ацетоне приводит к образованию ранее неизвестной диастереомерной соли 1:1 (18A) и (D)-яблочной кислоты. Эта соль выпадает в осадок из раствора, оставляя нежелательный энантиомер амина (14B) растворенным, обеспечивая простое средство для разделения двух энантиомеров амина перед их реакцией с дорогостоящим промежуточным соединением формулы IV или (7'). Точно так же, когда рацемический амин (14) подвергали взаимодействию с (L)-яблочной кислотой в кетоне, только неизвестная ранее диастереомерная соль 1:1 нового промежуточного соединения (18B) и (L)-яблочной кислоты осаждалась из раствора, оставляя нежелательный энантиомер амина (14A) в растворе. Полученные таким образом хиральные соли (18A) или (18B) могут быть затем нагреты в растворе, высвобождая желаемые хиральные амины с потерей ацетона, прежде чем быть используемым на последующей стадии сочетания.

В настоящем документе описывается хиральное получение соединения IA и соединения IB с ис-

пользованием соответствующих энантиомерно чистых аминов (14A) и (14B), которые хирально разделяют перед их взаимодействием с промежуточными соединениями.

Также раскрыты новые промежуточные соединения, которые являются полезными в способах, описанных в настоящем документе.

Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения изобретения. Как используется в настоящем документе, формы единственного числа предназначены также для включения форм множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Далее будет понятно, что термины "содержать" (и любые его формы, такие как "содержит" и "содержащий"), "иметь" (и любые его формы, такие как "имеет" или "имеющий"), "включать" (и любые его формы, такие как "включает" и "включающий") и "вмещают" (и любые его формы, такие как "вмещает" и "вмещающий") и любые другие их грамматические варианты являются открытыми глаголами-связками. В результате способ или средство, которое "содержит", "имеет", "включает" или "вмещает" одну или несколько стадий или элементов, обладает этой одной или несколькими стадиями или элементами, но не ограничивается наличием только этой одной или несколькими стадиями или элементами. Аналогично стадия способа или элемент средства, которые "содержат", "имеют", "включают" или "вмещают" одну или несколько особенностей, обладают этими одной или несколькими особенностями, но не ограничиваются обладанием только одной или несколькими особенностями. Кроме того, способ или структура, которые сконфигурированы определенным образом, сконфигурированы, по меньшей мере, таким образом, но также могут быть сконфигурированы способами, которые не перечислены.

Как используется в настоящем документе, термины "содержащий", "имеет", "включающий", "вмещающий" и другие их грамматические варианты охватывают термины "состоящий из" и "состоящий по существу из".

Фраза "состоящий в основном из" или ее грамматические варианты при использовании в настоящем документе должны восприниматься как указывающие заявленные признаки, целые числа, стадии или компоненты, но не исключают добавления одного или нескольких их дополнительных признаков, целых чисел, стадий, компонентов или групп, но только если их дополнительные признаки, целые числа, стадии, компоненты или группы существенно не изменяют основные и новые характеристики заявленной композиции, средства или способа.

Все публикации, процитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки так, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально указана для включения в качестве ссылки в настоящем описании, как если бы она была полностью изложена.

Объект, включенный посредством ссылки, не считается альтернативой каким-либо ограничениям формулы изобретения, если не указано иное.

В тех случаях, когда в настоящем описании упоминается один или несколько диапазонов, предполагается, что каждый диапазон предназначен для краткого представления информации, где подразумевается, что диапазон охватывает каждую дискретную точку в пределах диапазона, как если бы он был полностью изложен в данном документе.

Хотя несколько аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения были описаны и изображены в настоящем документе, специалисты в данной области могут повлиять на альтернативные аспекты и варианты осуществления для достижения тех же целей. Соответственно настоящее раскрытие и прилагаемая формула изобретения предназначены для охвата всех таких дополнительных и альтернативных аспектов и вариантов осуществления, которые соответствуют истинному духу и объему изобретения.

Примеры

Следующие препаративные примеры приведены для того, чтобы настоящее изобретение было более полно понято. Эти примеры приведены только с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Способы.

Анализ ВЭЖХ.

Оборудование.

A. Анализ ВЭЖХ проводили с использованием системы ВЭЖХ серии Agilent 1100/1200, состоящей из насоса, детектора ChemStation UV VWD или DAD, автоинжектора и нагревателя колонки или аналогичного. Программное обеспечение ChemStation, установленное на GX270 или аналогичное. Колонка была HALO C18 150×4,6 мм.

B. Колонка: HALO C18 150×4,6 мм, 2,7 мкм или эквивалент.

C. Автодозатор флаконов, септа силикон/тефлон, 12×32 мм.

D. 100-мл мерные колбы класса A.

E. Весовые воронки.

F. Шпатели.

G. Одноразовые стеклянные пипетки Пастера.

H. Весы, способные точно взвешивать 0,01 мг.

I. 2× 2-л резервуар для растворителя.

Реагенты.

A. Вода, степень чистоты "для ВЭЖХ" или эквивалент.

B. Ацетонитрил (ACN), степень чистоты "для ВЭЖХ" или эквивалент.

C. Трифторуксусная кислота (TFA) степень чистоты "для ВЭЖХ" или эквивалент.

D. Промежуточный испытуемый образец.

E. Промежуточные аутентичные материалы или стандартный образец, если имеется.

Растворитель и Разбавитель.

A. Растворитель A: 0,1% TFA в воде (т.е. 1 мл в 1 л воды).

B. Растворитель B: 0,1% TFA в ацетонитриле (т.е. 1 мл в 1 л ACN).

C. Разбавитель: ацетонитрил/вода.

Температура колонки: 40°C.

Таблица времени

Время (минута)	% Растворитель	
	A	B
0	85	15
10	5	95
15	5	95

Время удерживания выбранных соединений

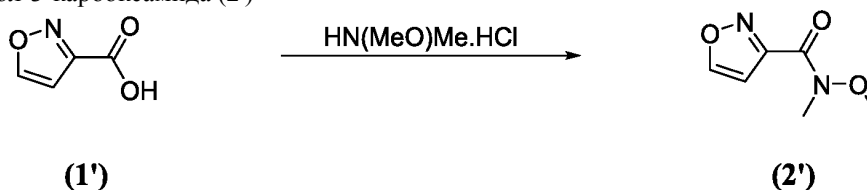
Соединение	Приблизительное время удерживания (мин)
Изооксазол-3-карбоновая кислота (1')	1,8
Соединение (2')	3,1
Соединение (3')	6,2
Соединение (4')	8,6
Соединение (5')	5,1
Соединение (6')	6,2
Соединение (7')	10,3
Соединение (8')	10,0
Соединение (9')	8,8
Соединение (10')	7,0
Формула IV	9,3
Соединение I	8,9

Ядерная магнитно-резонансная спектроскопия.

¹H ЯМР спектры всех соединений записывали на ЯМР-спектрометре BRUKER, работающем при 500 МГц при комнатной температуре. Образцы, растворенные в CDCl₃, были указаны относительно пика остаточного растворителя при 7,27 ppm. Образцы, растворенные в DMSO-d₆, были указаны относительно пика остаточного растворителя при 2,50 ppm. Полученные FID были перенесены на ПК и обработаны с использованием программного обеспечения для обработки ЯМР ACD/Labs.

Пример 1.

i) Сочетание соединения (1') и N,O-диметилгидроксиламина с получением N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксиамида (2')



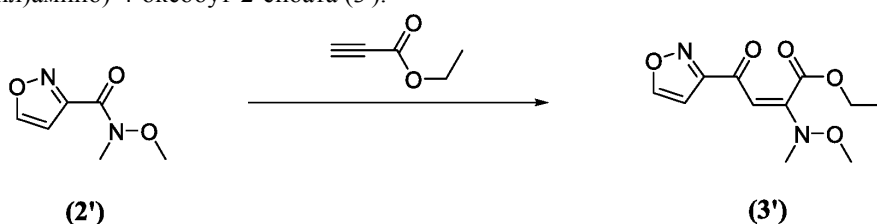
Изооксазол-3-карбоновую кислоту ((1'), 241,6 г, 2137 ммоль, 1,0 экв.), толуол (1450 мл) и DMF (7,8 г,

107 ммоль, 0,05 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Полученную суспензию нагревали до 45-50°C. Оксалилхлорид (325 г, 2559 ммоль, 1,2 экв.) затем загружали через капельную воронку в течение 2 ч, поддерживая температуру реакции от 45 до 50°C, и наблюдалось энергичное выделение газа. После добавления была получена коричневая смесь. Коричневую смесь нагревали до 87-92°C в течение 1 ч и перемешивали при 87-92°C в течение 1 ч. Реакцию завершали с помощью ВЭЖХ. Во время нагревания коричневая смесь превращалась в темный раствор. Реакцию контролировали путем гашения части реакционной смеси в пиперидин и контроля пиперидин амида с помощью ВЭЖХ. Темную смесь охлаждали до 20-25°C и затем фильтровали через воронку из спеченного стекла для удаления любых нерастворимых веществ. Темный фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 400 мл темного масла.

Карбонат калия (413 г, 2988 ммоль, 1,4 экв.) и воду (1000 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционный раствор охлаждали до (-10)-(-5)°C. Гидрохлорид N,O-диметилгидроксиамина (229 г, 2348 ммоль, 1,1 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд и растворяли в воде (1000 мл). Затем раствор N,O-диметилгидроксиамина и дихлорметан (2500 мл) загружали в раствор карбоната калия.

Вышеуказанное темное масло (400 мл) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции -10-0°C. Добавление было немножко экзотермическим и после добавления была получена коричневая смесь. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 20 мин и затем нагревали до 20-25°C. Нижний органический слой собирали, а верхний водн. слой экстрагировали дихлорметаном (400 мл). Объединенные органические слои промывали 15%-ным раствором хлорида натрия (1200 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением промежуточного соединения (2') в виде темного масла (261,9 г, 97 мас.%, выход 76%, 3 мас.% толуол по ¹H-ЯМР, содержание воды 0,04 мас.% по KF). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,48 (с, 1H); 6,71(с, 1H); 3,78 (с, 3H); 3,38 (с, 3H).

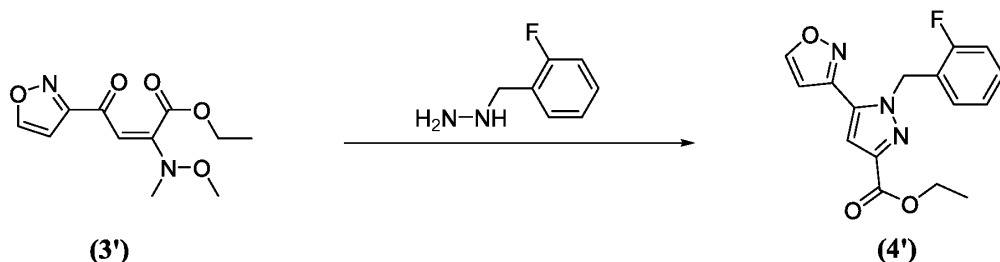
ii) Алкилирование соединения (2') и этилпропиолата с получением (E)-этил 4-(изоксазол-3-ил)-2-(метокси(метил)амино)-4-оксобут-2-еноата (3').



Промежуточное соединение (2') (72,2 г, 96 мас.%, 444 ммоль, 1,0 экв.), этилпропиолат (65,7 г, 670 ммоль, 1,5 экв.) и безводный THF (650 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Раствор охлаждали до (-65)-(-55)°C. Натрий бис(триметилсилил)амид в THF (1 М, 650 мл, 650 ммоль, 1,46 экв.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции от -65 до -55°C. Смесь перемешивали при температуре ниже -55°C в течение 10 мин после завершения добавления. Затем загружали 1 н HCl (650 мл, 650 ммоль, 1,46 экв.), чтобы погасить реакцию, поддерживали температуру реакции ниже -20°C, с последующим немедленным добавлением этилацетата (1500 мл) и воды (650 мл). Верхний этилацетатный слой собирали, а нижний водный слой экстрагировали этилацетатом (800 мл). Объединенные органические слои промывали 10% лимонной кислотой (1000 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (650 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая темное масло.

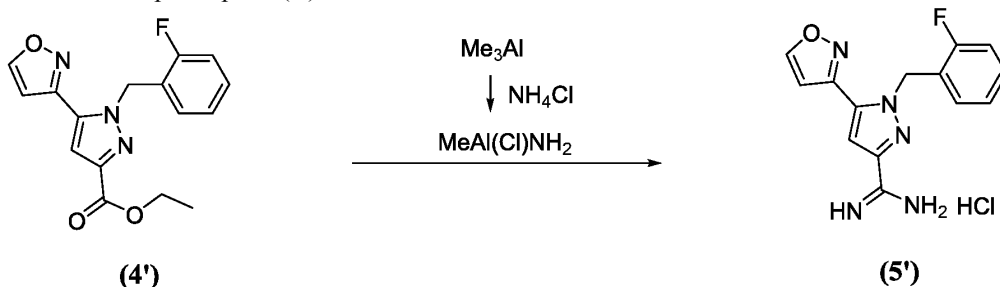
Темное масло растворяли в растворе дихлорметан/этилацетат/гептан (150 мл/100 мл/100 мл). Раствор наносили на слой силикагеля (410 г) и слой силикагеля элюировали смесью этилацетат/гептан (1/1 об./об.). Фильтрат (~3000 мл) собирали и затем концентрировали при пониженном давлении до объема 150 мл с получением суспензии при стоянии. Затем к суспензии добавляли гептан (200 мл) и суспензию концентрировали при пониженном давлении до объема 150 мл. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали гептаном (150 мл). Затем осадок на фильтре сушили на воздухе в течение ночи с получением промежуточного соединения (3') в виде коричневого твердого вещества (63,4 г, выход 56%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,42 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,76 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,18 (с, 1H); 4,47 (кв, J=7,07 Гц, 2H); 3,75 (с, 3H); 3,21 (с, 3H); 1,41 (т, J=7,17 Гц, 3H).

iii) Циклизация соединения 3' и 2-фторбензилгидразина с получением этил 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (4').



Промежуточное соединение (3') (72,9 г, 287 ммоль, 1,0 экв.) и абсолютный этанол (730 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 0-5°C. 2-Фторбензилгидразин (48,2 г, 344 ммоль, 1,2 экв.) затем загружали в смесь. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч и затем нагревали до 20-25°C и перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Концентрированную HCl (33,9 г, 37 мас.%, 344 ммоль, 1,2 экв.) загружали в реакционную смесь в течение 1 мин и температуру смеси экзотермизировали от 20°C до 38°C. Получали суспензию. Смесь охлаждали до 0-10°C в течение 1 ч и перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом (200 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 30-40°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (4') в виде не совсем белого твердого вещества (81,3 г, выход 90%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,47 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,15-7,26 (м, 2H); 6,94-7,08 (м, 2H); 6,77-6,87 (м, 1H); 6,55 (д, J=1,68 Гц, 1H); 5,95 (с, 2H); 4,43 (кв, J=7,02 Гц, 2H); 1,41 (т, J=7,17 Гц, 3H).

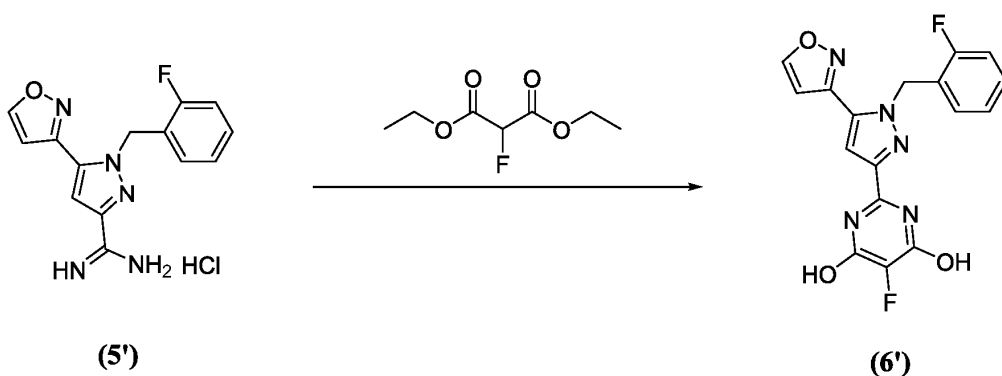
iv) Аминирование соединения (4') с получением 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксимидаид гидрохлорида (5').



Безводный хлорид аммония (267 г, 4991 ммоль, 5,0 экв.) и толуол (5400 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Триметилалюминий в толуоле (2 М, 2400 мл, 4800 ммоль, 4,8 экв.) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-40°C (примечание: во время добавления наблюдалось выделение газа метана). Затем смесь нагревали до 75-80°C в течение 30 мин и получали чистый белый раствор. Промежуточное соединение (4') (315 г, 999 ммоль, 1,0 экв.) загружали в реакционную смесь четырьмя равными порциями в течение 1 ч при 75-90°C. Реакционную смесь перемешивали при 80-90°C в течение 30 мин и затем нагревали до 100-110°C и перемешивали при 100-110°C в течение 3 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 10-20°C и метанол (461 г, 14,4 моль, 14,4 экв.) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции 10-40°C.

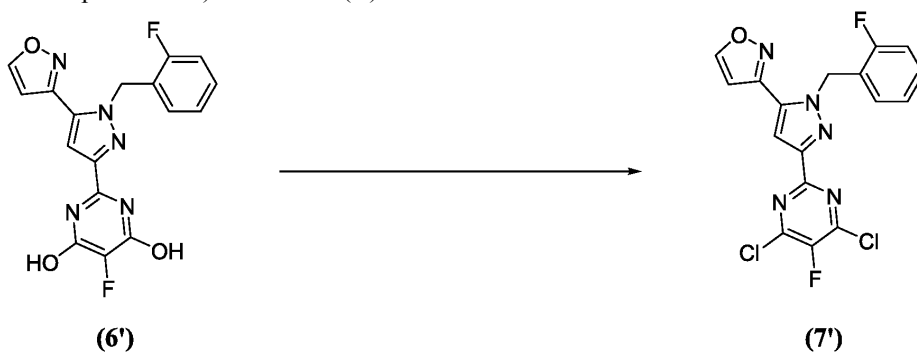
(Примечание: гашение было очень экзотермичным, и наблюдалось выделение большого количества газа). Получали густую суспензию. 3 н HCl (6400 мл, 3 н, 19,2 моль, 19,2 экв.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-45°C. Смесь нагревали до 80-85°C и перемешивали при 80-85°C в течение 10 мин с получением чистой двухфазной смеси. Смесь охлаждали до 0-5°C в течение 3 ч и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (3000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 40-50°C в течение 24 ч с получением промежуточного соединения (5') в виде не совсем белого твердого вещества (292 г, выход 91%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (с, 2H); 9,33 (с, 2H); 9,18 (д, J=1,53 Гц, 1H); 7,88 (с, 1H); 7,29-7,38 (м, 1H); 7,19-7,25 (м, 1H); 7,10-7,16 (м, 1H); 7,03 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,92-6,98 (м, 1H); 5,91 (с, 2H). М.Р. 180-185°C.

в) Циклизация соединения (5') и диэтил фтормалоната с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4,6-диола (6').



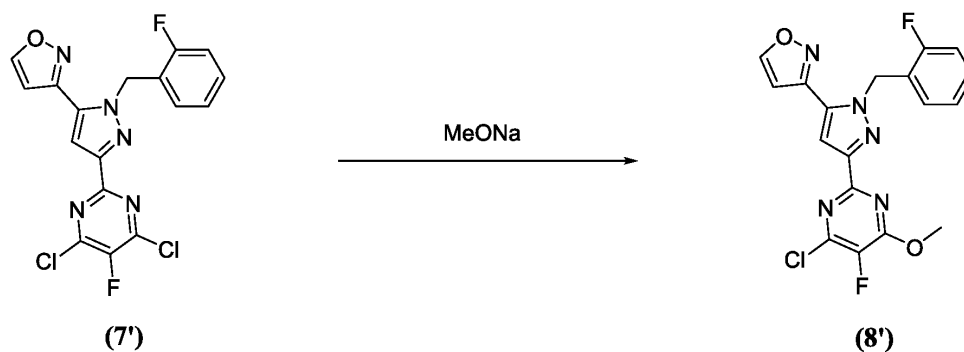
Промежуточное соединение (5') (224,6 г, 698 ммоль, 1,0 экв.), метанол (2250 мл) и диэтил фтормалонат (187 г, 1050 ммоль, 1,5 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Затем метоксид натрия в растворе метанола (567 г, 30 мас.%, 3149 ммоль, 4,5 экв.) загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции 20-35°C. Смесь перемешивали при 20-35°C в течение 30 мин и получали светлую суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Раствор 1,5 н. HCl (2300 мл, 3450 ммоль, 4,9 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч при поддержании температуры реакции 20-30°C. Была получена белая суспензия. pH реакционной смеси должно быть ~1 по pH бумаги. Суспензию перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (500 мл/500 мл) и затем водой (1000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 50-60°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (6') в виде не совсем белого твердого вещества (264 г, выход 97%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 (шир,с, 1H); 12,31 (шир,с, 1H); 9,14 (д, J=1,53 Гц, 1H); 7,55 (с, 1H); 7,31-7,37 (м, 1H); 7,18-7,25 (м, 1H); 7,10-7,15 (м, 2H); 6,97-7,02 (т, J=7,55 Гц, 1H); 5,88 (с, 2H).

vi) Хлорирование соединения (6') с получением 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (7').



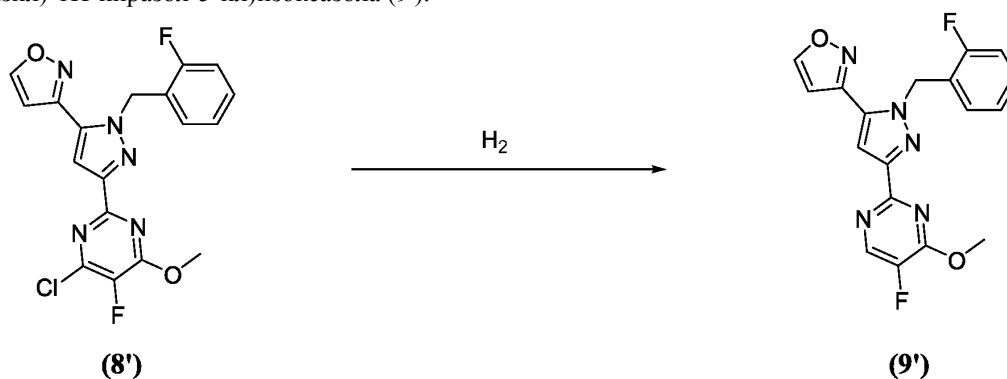
Промежуточное соединение (6') (264 г, 711 ммоль, 1,0 экв.), ацетонитрил (4000 мл) и N,N-диметиланилин (138 г, 1137 ммоль, 1,6 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Суспензионную смесь нагревали до 70-80°C. Затем оксихлорид фосфора (655 г, 4270 ммоль, 6,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч при поддержании температуры реакции 70-80°C. Смесь перемешивали при 75-80°C в течение 22 ч и получали коричневый раствор. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до от 0 до 5°C, и хлопкоподобные твердые вещества выпадали в осадок при 25°C. Воду (3000 мл) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 0-10°C. Суспензию перемешивали при 0-10°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором ацетонитрила и воды (500 мл/500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (7') в виде не совсем белого твердого вещества (283 г, выход 98%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,48 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,19-7,25 (м, 1H); 6,96-7,08 (м, 2H); 6,81-6,88 (м, 1H); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1H); 6,03 (с, 2H).

vii) Замещение соединения (7') на метоксид с получением 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (8').



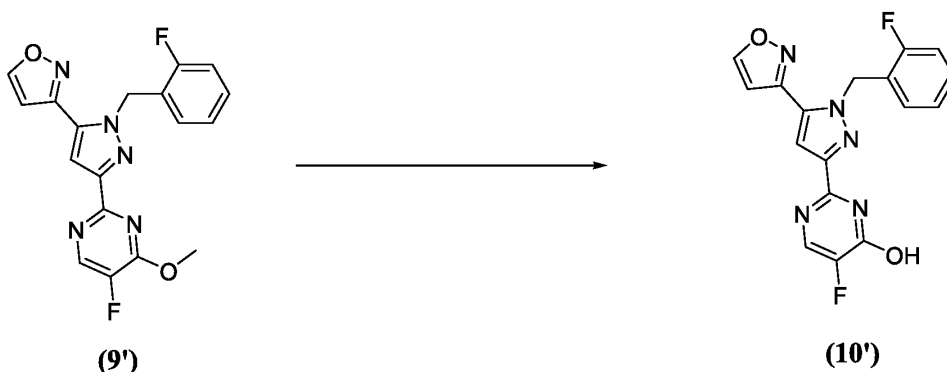
Метанол (3400 мл) и метоксид натрия в метаноле (154 мл, 5,4 М, 832 ммоль, 1,2 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 23-27°C. Промежуточное соединение (7') (283 г, 693 ммоль, 1,0 экв.) загружали в смесь небольшими порциями (5-10 г каждой порции) в течение 40 мин, поддерживая температуру реакции 23-27°C. Суспензию перемешивали при 23-27°C в течение 30 мин. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали метанолом (850 мл) и затем водой (850 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (8') в виде не совсем белого твердого вещества (277 г, выход 99%, 97% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,47 (д, J=1,83 Гц, 1H); 7,38 (с, 1H); 7,18-7,25 (м, 1H); 7,01-7,08 (м, 1H); 6,94-7,00 (м, 1H); 6,81-6,88 (м, 1H); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1H); 6,00 (с, 2H); 4,21 (с, 3H).

viii) Гидрирование соединения (8') с получением 3-(3-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (9').



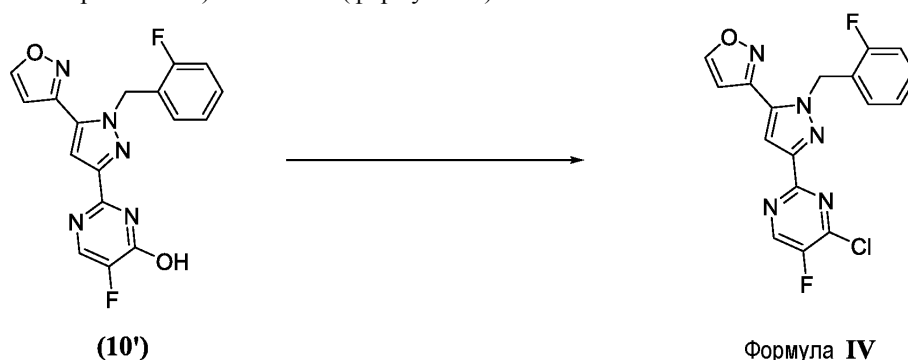
Промежуточное соединение (8') (226 г, 560 ммоль, 1,0 экв.), палладий (10% на активированном угле, номинально 50% воды мокрый, 22,6 г, 0,01 моль, 0,018 экв.), тетрагидрофуран (3400 мл) и триэтиламин (91 г, 897 ммоль, 1,6 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 10 мин при 20-30°C. Затем смесь нагревали до 40-50°C и газообразный водород барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 6 ч, поддерживая температуру реакции 40-50°C. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 10 мин при 40-50°C. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии через Нуро Supercel™ и осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (2000 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема ~1300 мл, с получением суспензии. Затем тетрагидрофуран заменяли на метанол при пониженном давлении посредством непрерывной подачи метанола (3000 мл). Конечный объем после замены растворителя составил 1300 мл. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 20-25°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (9') в виде белого твердого вещества (192 г, выход 93%, 98% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,47 (д, J=1,68 Гц, 1H); 8,41 (д, J=2,59 Гц, 1H); 7,36 (с, 1H); 7,17-7,24 (м, 1H); 6,95-7,07 (м, 2H); 6,83-6,90 (м, 1H); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1H); 5,99 (с, 2H); 4,19 (с, 3H).

ix) Деметилирование соединения (9') с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (10').



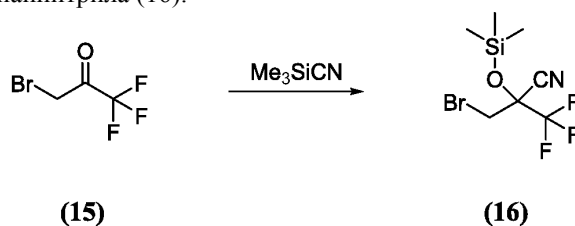
Промежуточное соединение (9') (230 г, 623 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (3450 мл) и конц. HCl (307 г, 37 мас.%, 3117 ммоль, 5,0 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь нагревали до 60-65°C и получали раствор. Затем смесь перемешивали при 60-65°C в течение 17 ч и получали суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 2 ч и перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (1000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (10') в виде белого твердого вещества (214 г, выход 97%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,90-13,61 (шир,с, 1H); 9,11 (д, J=1,68 Гц, 1H); 8,16 (с, 1H); 7,64 (с, 1H); 7,29-7,42 (м, 1H); 7,17-7,28 (м, 2H); 7,08-7,15 (м, 1H); 6,97 (с, 1H); 5,91 (с, 3H).

х) Хлорирование соединения (10') с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил)изоксазола (формула IV).



Промежуточное соединение (10') (214 г, 602 ммоль, 1,0 экв.), ацетонитрил (3000 мл) и N,N-диметиланилин (109 г, 899 ммоль, 1,5 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Суспензионную смесь нагревали до 70–80°C. Затем оксихлорид фосфора (276 г, 1802 ммоль, 3,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 30 мин, поддерживая температуру реакции 70–80°C. Смесь перемешивали при 75–80°C в течение 2 ч и получали зеленый раствор. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до 0–5°C. Воду (1500 мл) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 0–10°C. Суспензию перемешивали при 0–10°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором ацетонитрила и воды (500 мл/500 мл) и водой (500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 30–40°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения формулы IV в виде твердого вещества от белого до розового цвета (214 г, выход 95%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,65 (с, 1H); 8,48 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,21–7,25 (м, 1H); 6,97–7,06 (м, 2H); 6,83–6,87 (м, 1H); 6,61 (д, J=1,68 Гц, 1H); 6,03 (с, 2H).

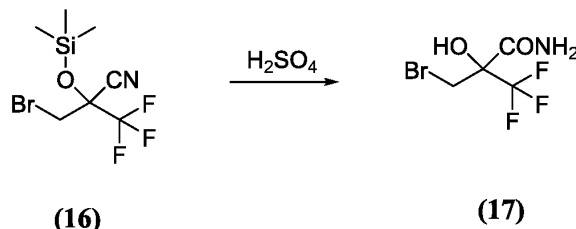
а) Цианирование промежуточного соединения (15) с получением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрила (16).



Триметилсиланкарбонитрил (153 г, 1,54 моль, 0,97 экв.) и триэтиламин (4,44 мл, 3,22 г, 0,032 моль, 0,02 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 5°C. 3-Бром-1,1,1-трифторпропан-2-он ((15), 304 г, 1,59 моль,

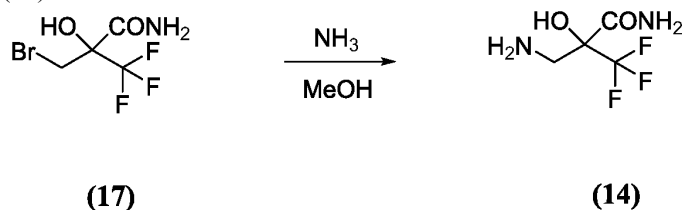
1,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 35 мин, поддерживая температуру реакции от 10 до 20°C. Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 3 ч после добавления с получением промежуточно-соединения (16) в виде густого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,68 (д, $J=11,14$ Гц, 1H); 3,57 (д, $J=11,14$ Гц, 1H); 0,34-0,37 (м, 9H).

б) Превращение нитрила соединения (16) в амид с получением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (17).



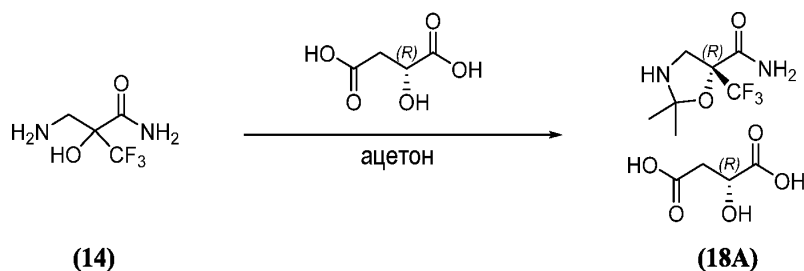
Концентрированную серную кислоту (339 мл, 6,37 моль, 4,0 экв.) перемешивали в подходящем реакционном сосуде, снабженном механической мешалкой, цифровым термометром и капельной воронкой. Серную кислоту нагревали до 45°C. Вышеуказанное промежуточное соединение (16) добавляли через капельную воронку в течение 50 мин, сохраняя температуру ниже 75°C. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч и затем давали остыть до комнатной температуры. ^1H -ЯМР показал, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до -15°C и разбавляли этилацетатом (1824 мл) через капельную воронку в течение 45 мин (очень экзотермическая), поддерживая температуру от -15 до 5°C. Воду (1520 мл) медленно добавляли через капельную воронку в течение 1 ч 20 мин (очень экзотермическая) от -10 до 0°C. Слои разделяли и органический слой промывали 15% водным раствором хлорида натрия (1520 мл), 25% водным раствором карбоната натрия (911 мл), а затем 15% водным раствором хлорида натрия (911 мл). Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 348 г промежуточного соединения (17) в виде светло-желтого масла. Это масло растворяли в метаноле (1200 мл) и концентрировали, с получением 380 г промежуточного соединения (17). (296 г скорректированной массы, выход 79%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 6,61-6,94 (м, 1H); 5,92-6,26 (м, 1H); 3,93-4,00 (м, 1H); 3,68 (д, $J=11,14$ Гц, 1H).

с) N-алкилирование соединения (17) с получением 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (14).



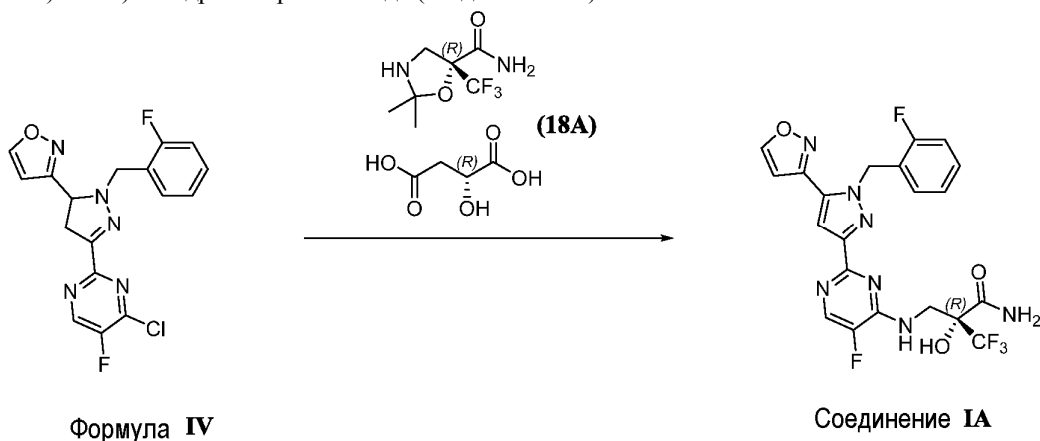
7 н раствор аммиака в метаноле (600 мл, 4,28 моль, 10 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Раствор охлаждали до 0-5°C. Затем промежуточное соединение (17) (102 г, 0,432 моль, 1 экв.) добавляли через капельную воронку в течение 30 мин при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до 20-25°C в течение 1 ч и выдерживали в течение 72 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и метоксид натрия (78 мл, 5,4 М, 0,421 моль, 0,97 экв.) добавляли в течение 2 мин. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении до объема 300 мл. Добавляли 2 л этилацетата и концентрирование продолжали при пониженном давлении до объема до 700 мл, чтобы получить суспензию. 700 мл этилацетата добавляли к суспензии, чтобы довести конечный объем до 1400 мл. 102 мл воды добавляли и перемешивали в течение 2 мин, с получением двухфазного раствора. Слои разделяли. Этилацетатный слой концентрировали при пониженном давлении до объема 600 мл. Затем этилацетатный слой нагревали до >60°C и медленно добавляли гептан (600 мл) от 55 до 60°C. Смесь охлаждали до 15-20°C с получением суспензии. Суспензию перемешивали при 15-20°C в течение 2 ч и фильтровали. Твердые вещества сушили в вакууме при 25°C в течение 16 ч, с получением амина (14) в виде белого твердого вещества (48 г, выход 64%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 2,94 (д, $J=13,73$ Гц, 1H); 3,24 (д, $J=13,58$ Гц, 1H).

д) Хиральное разделение амина (14) в виде 1:1 соли (R)-2,2-диметил-5-(трифторметил)оксазолидин-5-карбоксамид (R)-2-гидроксисукцината (18A) и соли (D)-яблочной кислоты.



Амин (14) (105 г, 0,608 моль, 1,0 экв.), (D)-яблочную кислоту (82 г, 0,608 моль, 1,0 экв.) и ацетон (1571 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Полученную суспензию фильтровали и влажный осадок промывали ацетоном (300 мл). Влажный осадок загружали обратно в реакционный сосуд и загружали ацетон (625 мл). Суспензию нагревали до 53°C и выдерживали в течение 6 ч. Суспензию охлаждали до 20-25°C и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и влажный осадок промывали ацетоном (200 мл). Влажный осадок сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч, с получением 82,4 г соли (18A) и (D)-яблочной кислоты 1:1 в виде белого твердого вещества (82,4 г, выход 39%, 97% э.и.). ¹H-ЯМР (500 МГц, D₂O) δ ppm 4,33 (шир.с, 1H); 3,61 (шир.д, J=13,58 Гц, 1H); 3,40-3,47 (м, 1H); 2,76 (шир.д, J=15,87 Гц, 1H); 2,53-2,63 (м, 1H); 2,16 (шир.с, 4H).

е) Сочетание 1:1 соли (D)-яблочной кислоты промежуточного соединения (18A) и формула IV с получением (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида (соединение IA).



1:1 соль промежуточного соединения (18A) и (D)-яблочной кислоты (74,1 г, 0,214 моль, 2,5 экв.) и воду (44,8 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 20 мин. Образующийся во время реакции ацетон удаляли продувкой азотом. Реакционную смесь охлаждали до 30-40°C и загружали соединение формулы IV (32 г, 0,086 моль, 1,0 экв.), DMSO (448 мл) и основание Хунига (44,7 мл, 0,257 моль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали при 90°C в течение 17 ч. Реакцию завершали с помощью ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до 60°C. Загружали еще одну порцию основания Хунига (104 мл, 0,599 моль, 7,0 экв.), затем воду (224 мл) при 55-62°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 55-60°C для формирования затравочного слоя. Воду (320 мл) добавляли через капельную воронку при 55-62°C в течение 30 мин и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при 55-60°C. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (320 мл/320 мл), затем водой (640 мл). Затем осадок на фильтре высушивали в вакууме при 40°C в течение 16 ч с получением соединения IA в виде не совсем белого твердого вещества (40 г, выход 92%, 99% чистота по ВЭЖХ, 98% э.и.). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (с, 1H); 8,33 (д, J=2,90 Гц, 1H); 7,93 (с, шир, 1H); 7,90 (с, 1H); 7,78 (с, шир, 1H); 7,69 (с, шир, 1H); 7,52 (с, 1H); 7,33 (кв, J=7,02 Гц, 1H); 7,17-7,25 (м, 1H); 7,17-7,25 (м, 1H); 7,10 (т, J=7,48 Гц, 1H); 6,98 (т, J=7,55 Гц, 1H); 5,90 (с, 2H); 3,92-4,05 (м, 2H).

Пример 2: способы в масштабе килограммов.

и) Сочетание соединения (1') и N,O-диметилгидроксиламина с получением N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамида (2').

Изооксазол-3-карбоновую кислоту ((1'), 3,857 кг, 34,1 моль, 1,0 экв.), толуол (19,3 л) и DMF (0,131 л, 1,692 моль, 0,05 экв.) смешивали в реакционном сосуде на 30 л с рубашкой, снабженном впускным-выпускным отверстием для азота, верхней мешалкой, термопарой и капельной воронкой. Полученную суспензию нагревали до 45-55°C. Оксалилхлорид (4,8 кг, 37,8 моль, 1,11 экв.) затем загружали через капельную воронку в течение 4 ч 30 мин, поддерживая температуру реакции от 45 до 55°C, и наблюдалось

энергичное выделение газа. Коричневую смесь получали после добавления. Коричневую смесь выдерживали при 45-55°C в течение 30 мин и затем нагревали до 85-95°C и перемешивали при 85-95°C в течение 1 ч. Во время нагревания коричневая смесь превращалась в темную смесь. Темную смесь медленно охлаждали до 20-25°C в течение 4 ч и реакцию контролировали путем гашения части реакционной смеси в пиперидин и отслеживания исчезновения пиперидин амида с помощью ВЭЖХ до тех пор, пока % площадь/площадь (1'):пиперидин амид не составила <1,9. После завершения реакции с помощью ВЭЖХ темную смесь фильтровали в потоке в колбе роторного испарителя 20 л. Толуол (3,9 л) использовали для промывки реактора и в потоке фильтровали в колбу роторного испарителя объемом 20 л. Отфильтрованную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока большая часть толуол не была отогнана для получения 4,4 кг ацилхлорида в виде темного масла.

Отдельно, карбонат калия (7,06 кг, 51,1 моль, 1,5 экв.) и воду (31 л) перемешивали в реакторе с рубашкой 100 л. Реакционный раствор охлаждали до -10-10°C. N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (3,93 кг, 40,3 моль, 1,18 экв.) загружали в реактор с последующим добавлением дихлорметана (39 л). Реакционную смесь охлаждали до -10-0°C. Указанный выше промежуточный ацилхлорид в виде темного масла (4,4 кг) затем медленно загружали в реактор с рубашкой 100 л, содержащий N,O-диметилгидроксиламин в дихлорметане, при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру реакции от -10 до 0°C в течение периода 30 мин. Добавление было немного экзотермичным, и коричневую смесь получали после добавления. Реакционную смесь перемешивали при -10-0°C в течение 20 мин и затем нагревали до 15-25°C и перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и нижний органический слой собирали и верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (7,7 л). Водный слой отбрасывали и объединенные органические слои переносили в реактор с рубашкой объемом 100 л и промывали 15 мас.% раствором хлорида натрия (11,6 л). Слои разделяли и нижний органический слой собирали и верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (3,9 л). Водный слой отбрасывали и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока большая часть дихлорметана не будет удалена. Тетрагидрофуран (7,7 л) загружали в это темное масло и концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока большая часть тетрагидрофурана не была удалена, для получения промежуточного соединения (2') в виде темного масла (4,6 кг, выход 86%, содержание воды 0,01 мас.% по KF, 98,9% чистота по ВЭЖХ).

ii) Алкилирование соединения (2') и этилпропиолата с получением (Е)-этил 4-(изоксазол-3-ил)-2-(метокси(метил)амино)-4-оксобут-2-еноата (3').

Промежуточное соединение (2') (2,99 кг, 19,15 моль, 1,0 экв.), этилпропиолат (2,08 кг, 21,2 моль, 1,1 экв.) и безводный THF (15 л) смешивали в 50 л круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционный раствор охлаждали до (-70)-(-60)°C. Натрий бис (триметилсилил) амид в THF (40 мас.%, 9,52 кг, 21 моль, 1,1 экв.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при от -65 до -50°C в течение 1 ч и 30 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре ниже -55°C в течение 10 мин. Затем 2 н HCl (10,7 л, 21,6 моль, 1,14 экв.) загружали в течение 2 мин для погашения реакции, поддерживая температуру реакции ниже 20°C (экзотермы от -65°C до 18°C).

Отдельно этилацетат (39 л) предварительно загружали в реакционный сосуд с рубашкой 100 л и указанную выше реакционную смесь из круглодонной колбы 50 л быстро переносили в реакционный сосуд с рубашкой 100 л, содержащий этилацетат. Загружали 20% лимонную кислоту (10,5 л, 10,93 моль, 0,57 экв.) для корректировки значения pH партии ~4-5 и перемешивали в течение 5 мин. Нижний водный слой отбрасывали и верхний этилацетатный слой собирали и дважды промывали 15 мас.% раствором хлорида натрия (9,0 л на промывку). Органический слой фильтровали в потоке и концентрировали при пониженном давлении до объема 9,0 л. Загружали этанол (9,0 л) и концентрировали для азеотропного удаления воды при пониженном давлении до объема 9,0 л, с получением 8,1 кг неочищенного продукта (3') в этаноле в виде темно-коричневого масла. (3,59 кг с помощью ¹H-ЯМР-анализа, выход 74%).

iii) Циклизация соединения (3') и 2-фторбензилгидразина с получением этил 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (4').

2-Фторбензилгидразин (3,234 кг, 18,3 моль, 1,3 экв.), воду (0,9 л) и абсолютный этанол (7,2 л) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой. Реакционный раствор охлаждали до 10-25°C. Отдельно карбонат калия (1,27 кг, 9,19 моль, 0,65 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд и растворяли в воде (1,8 л). Затем раствор карбоната калия загружали в 100 л реакционный сосуд с рубашкой, содержащий раствор 2-фторбензилгидразина, при температуре 15-25°C с последующим добавлением абсолютного этанола (25,2 л). Реакционный раствор охлаждали до 10-20°C и промежуточное соединение (3') (3,59 кг, 14,12 моль, 1,0 экв.) в безводном этаноле загружали через капельную воронку в течение 5 мин, поддерживая температуру ниже 30°C. Это добавление было слегка экзотермическим. После перемешивания в течение минимум 12 ч при 15-25°C, Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (3') (4')=0,7). Конц. HCl (1,53 л, 37 мас.%, 18,4 моль, 1,3 экв.) загружали в реакционную смесь в течение 1 мин и температуру смеси экзотермизировали от 20°C до 38°C. Смесь охлаждали до 0-5°C в течение 2 ч и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью этанола (11,5 л) и воды (2,9 л), затем водой (28,7 л). Осадок на фильтре су-

шили в высоком вакууме при 40°C в течение 16 ч для получения промежуточного соединения (4') в виде не совсем белого твердого вещества (2,538 кг, выход 57%, 98,8% чистота по ВЭЖХ).

iv) Аминирование соединения (4') с получением 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксимидамид гидрохлорида (5'В).

Безводный хлорид аммония (1,39 кг, 26,0 моль, 3,8 экв.) и толуол (34,1 л) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой. Триметилалюминий в толуоле (2 М, 12 л, 24 моль, 3,5 экв.) загружали в течение 2 ч через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-40°C (примечание: во время добавления наблюдалось выделение газа метана). Реакционную смесь перемешивали в течение минимум 30 мин при 20-40°C. Промежуточное соединение I-4 (2,16 кг, 6,85 моль, 1,0 экв.) в толуоле (6,5 л) в виде суспензии загружали в реакционную смесь одной порцией при 20-40°C. Реакционную смесь нагревали до 70-80°C и выдерживали в течение 30 мин. Затем смесь нагревали до 100-110°C в течение 30 мин и выдерживали в течение 3 ч при 100-110°C.

Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (I-4: ND vs I-5). Реакционную смесь охлаждали до 20-40°C и загружали метанол (2,94 л, 72,6 моль, 10,6 экв.) в течение 1 ч через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-40°C. (Примечание: наблюдалось очень экзотермическое охлаждение и выделение большого количества газа). Получали густую суспензию. 3 н HCl (26,3 л, 78,9 моль, 11,5 экв.) загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-45°C. Смесь нагревали до 82-85°C и перемешивали в течение 10 мин с получением чистой двухфазной смеси. Смесь охлаждали до 20-25°C в течение 2 ч и перемешивали в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (10,8 л). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 60°C в течение 16 ч до постоянной массы с получением промежуточного соединения (5'В) в виде не совсем белого твердого вещества (2,015 кг, выход 91%, 96% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (с, 2H); 9,33 (с, 2H); 9,18 (д, J=1,53 Гц, 1H); 7,88 (с, 1 H); 7,29-7,38 (м, 1H); 7,19-7,25 (м, 1H); 7,10-7,16 (м, 1H); 7,03 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,92-6,98 (м, 1H); 5,91 (с, 2H). М.Р. 180-185°C.

v) Циклизация соединения (5') и диэтил фтормалоната с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4,6-диола (6').

Промежуточное соединение (5') (3,34 кг, 10,38 моль, 1,0 экв.), метанол (33,4 л) и диэтил фтормалонат (2,95 л, 3,33 кг, 18,69 моль, 1,8 экв.) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой. Метоксид натрия в растворе метанола (5,4 М раствор, 8,75 л, 47,2 моль, 4,5 экв.) загружали в течение 1 ч 30 мин через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-30°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин и получали светлую суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (I-5: ND vs I-6). 1,5 н HCl (34 л, 51 моль, 4,9 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч 20 мин, поддерживая температуру реакции при 20-30°C. Была получена белая суспензия. pH реакционной смеси должно быть ~1 по pH бумаги. Суспензию перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (8,35 л/8,35 л), и водой (16,7 л), затем ацетонитрилом (10 л). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (6') в виде не совсем белого твердого вещества (3,76 кг, выход 98%, >99% чистота по ВЭЖХ).

vi) Хлорирование соединения (6') с получением 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил)изоксазола (7').

Промежуточное соединение (6') (3,6 кг, 9,695 моль, 1,00 экв.), ацетонитрил (50,4 л) и N,N-диметиланилин (1,98 л, 15,6 моль, 1,6 экв.) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой, оснащенном впускным-выпускным отверстием для азота, термопарой, конденсатором, капельной воронкой и верхней мешалкой. Затем смесь нагревали до 70-80°C. Фосфорилхлорид (5,44 л, 8,95 кг, 58,37 моль, 6,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч 40 мин, поддерживая температуру реакции при 70-80°C. Реакционную смесь перемешивали при 75-80°C в течение 21 ч и получали коричневый раствор. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (6): (7')=0,4). Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C в течение 40 мин при энергичном перемешивании и выпадении в осадок твердых веществ при 28-30°C. Воду (39,6 л) медленно загружали через капельную воронку в течение 2 ч 20 мин, поддерживая температуру реакции от 0 до 10°C. Суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали на воронке Бюхнера 45 см. Раствор ацетонитрила (9 л) и воды (9 л) смешивали в реакторе для охлаждения до 10-15°C и переносили на фильтр для промывки осадка. Воду (18 л) охлаждали в реакторе до 16°C и переносили на фильтр для промывки осадка. Влажный осадок сушили на фильтре в течение 21 ч, а затем влажный осадок сушили в вакууме при 50°C в течение 50 ч до постоянной массы, с получением промежуточного соединения (7') в виде не совсем белого твердого вещества (3,755 кг, выход 95%, 99% чистота по ВЭЖХ).

vii) Замещение соединения (7') на метоксид с получением 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил)изоксазола (8').

Метанол (45 л) и метоксид натрия в метаноле (2,02 л, 5,4 М, 10,91 моль, 1,19 экв.) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой с впускным отверстием для азота, термопарой, конденсатором и верхней мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 23-27°C. Промежуточное соединение (7') (3,755 кг, 9,2 моль, 1,0 экв.) загружали в реакционную смесь небольшими порциями (40-60 г каждой порции) в течение 1 ч

30 мин, поддерживая температуру реакции при 23-27°C. Суспензию перемешивали при 15-27°C в течение 1 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (7'): (8')=1,8). Суспензию фильтровали через воронку Бюхнера 45 см. Метанол (7,5 л) загружали в реактор и затем переносили на фильтр для промывания осадка. Осадок на фильтре промыли водой (11,3 л) и затем метанолом (7,5 л). Влажный осадок сушили на фильтре в течение 1 ч и затем сушили в вакууме при 40°C в течение 18 ч до постоянной массы с получением промежуточного соединения (8') в виде не совсем белого твердого вещества (3,59 кг, выход 97%, 96,4% чистота по ВЭЖХ).

viii) Гидрирование соединения (8') с получением 3-(3-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (9').

Промежуточное соединение (8') (1,87 кг, 4,63 моль, 1,0 экв.), палладий (10% на активированном угле, номинально 50% воды мокрый, 0,188 кг, 87 ммоль, 0,02 экв.), тетрагидрофуран (26,2 л) и триэтиламин (1,03 л, 7,39 моль, 1,6 экв.) смешивали в 30 л реакционном сосуде с рубашкой с впускным отверстием для азота, термопарой, конденсатором и верхней мешалкой. Азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 24 мин при 15-30°C. Затем смесь нагревали до 40-50°C и газообразный водород барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 3 ч, поддерживая температуру реакции при 40-50°C. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (8'):(9')=1,7). Затем азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 25 мин при 40-50°C, и смесь нагревали до 45-50°C до фильтрации. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии через Nuflо Supercel. Тетрагидрофуран (11,2 л) загружали в реактор, нагревали до 45°C и переносили на фильтр для промывки осадка на фильтре. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 9,4 л, получая суспензию, и затем тетрагидрофуран заменяли на метанол при пониженном давлении посредством непрерывной подачи метанола (22,5 л). Конечный объем после замены растворителя составил 11,2 л и было подтверждено, что содержание тетрагидрофурана составляет <1 мас.%, с помощью ¹H-ЯМР. Полученную суспензию фильтровали на воронке Бюхнера 45 см и осадок на фильтре промывали метанолом (3,7 л). Влажный осадок сушили на фильтре в течение 25 мин и затем сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч до постоянной массы, с получением промежуточного соединения (9') в виде белого твердого вещества (1,54 кг, выход 90%, 98,4% чистота по ВЭЖХ).

ix) Деметилирование соединения (9') с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (10').

Промежуточное соединение (9') (4,44 кг, 12,0 моль, 1,0 экв.), метанол (64,4 л) и концентрированную хлористоводородную кислоту (4,88 л, 37 мас.%, 59,4 моль, 4,95 экв.) загружали в реакционный сосуд на 75 л с рубашкой, оборудованный входом-выходом для азота, термопарой, конденсатором и верхней мешалкой. Смесь нагревали до 62-65°C, и становились раствором при 63°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 62-65°C в течение 20 ч и получали суспензию. Реакцию завершали с помощью ВЭЖХ (площадь/площадь % (9'):(10')=0,4). Суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 50 мин и выдерживали в течение 45 мин. Полученную суспензию фильтровали через воронку Бюхнера 45 см. Метанол (13,3 л) загружали в реактор и затем переносили на фильтр для промывки осадка на фильтре. Влажный осадок сушили на фильтре в течение 1 ч 30 мин и затем твердое вещество сушили в вакууме при 40°C в течение 8 ч до постоянной массы, с получением промежуточного соединения (10') в виде белого твердого вещества (4,11 кг, выход 96%, 99,7% чистота по ВЭЖХ).

x) Хлорирование соединения (10') с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (формула IV).

Промежуточное соединение (10') (2,66 кг, 7,48 моль, 1,0 экв.), ацетонитрил (37,2 л) и N,N-диметиланилин (1,41 л, 1,348 кг, 11,12 моль, 1,49 экв.) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой, с вводом азота, термопарой, капельной воронкой, конденсатором и верхней мешалкой. Суспензию нагревали до 70-80°C. Фосфороксихлорид (2,1 л, 3,46 кг, 22,5 моль, 3,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч 20 мин, поддерживая температуру реакции от 70 до 80°C. Смесь перемешивали при 75-80°C в течение 2 ч и получали зеленый раствор. Реакцию завершали с помощью ВЭЖХ (площадь/площадь % (10'): формула IV=0,2). Затем смесь охлаждали до -5-5°C в течение 1 ч. Воду (18,6 л) медленно загружали в течение 40 мин, через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при -5-5°C. Суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин, затем фильтровали через воронку Бюхнера 45 см. Ацетонитрил (6,6 л) и воду (6,6 л) загружали в реактор и перемешивали в течение 3 мин, затем переносили на фильтр для промывания осадка. Воду (6,6 л) охлаждали в реакторе до 13°C и переносили на фильтр для промывки осадка. Влажный осадок сушили на фильтре в течение 2 ч и затем сушили в вакууме при 40°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения формулы IV в виде твердого вещества от белого до розового цвета (2,67 кг, выход 96%, 99,3% чистота по ВЭЖХ).

а) Цианирование промежуточного соединения (15) с получением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрила (16).

Триметилсиланкарбонитрил (2,52 кг, 25,4 ммоль, 0,97 экв.) и триэтиламин (0,073 л, 0,053 кг, 0,52 моль, 0,02 экв.) смешивали в 12 л круглодонной колбе объемом, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 10-15°C. 3-Бром-1,1,1-трифторпропан-2-он ((15), 5,0 кг, 26,2 моль, 1,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 40 мин, поддерживая

температуру реакции от 0 до 15°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч. ¹H-ЯМР образца реакции показывает, что реакция завершена (площадь:площадь % (15): (16) < 1%) и получили промежуточное соединение (16) в виде густого масла. Это промежуточное соединение (16) использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,68 (д, J=11,14 Гц, 1H); 3,57 (д, J=11,14 Гц, 1H), 0,34-0,37 (м, 9H).

b) Превращение нитрильного промежуточного соединения (16) в 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (17).

Концентрированную серную кислоту (7,5 л, 13,6 моль, 5,2 экв.) перемешивали в реакторе 75 л с рубашкой. Серную кислоту нагревали при 40-45°C, затем промежуточное соединение (16), полученное выше, добавляли через капельную воронку в течение 1 ч, поддерживая температуру ниже 75°C. Реакционную смесь перемешивали при 65-75°C в течение 2 ч и затем оставляли охлаждаться до 20-25°C и выдерживали при этой температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до (-15)-(-5)°C и разбавляли этилацетатом (35 л) через капельную воронку в течение 2 ч (очень экзотерическая), поддерживая температуру от -15 до -5°C. Воду (25 л) добавляли через капельную воронку в течение 1 ч 30 мин (очень экзотерическая) поддерживая температуру от -15 до -5°C. Реакционную смесь нагревали до и выдерживали при 0-5°C. Слои разделяли и к органическому слою добавляли 15% водный раствор хлорида натрия (13,5 л), с последующим добавлением 20% водного раствора бикарбоната натрия (13 л) в течение 5 мин, поддерживая температуру от 5 до 20°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин и слои разделяли. Органический слой промывали 15% водным раствором хлорида натрия (13,5 л). Органический слой переносили через предколонный фильтр через газодисперсионную трубку (крупная фритта) в ротационный испаритель, объемом 20 л, и концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока не наблюдалось больше дистиллята, получая 8,38 кг неочищенного промежуточного соединения (17) в виде светло-желтого масла, который содержал 72 мас.% промежуточного соединения (17) по данным анализа ¹H-ЯМР. Это масло растворяли в метаноле (10 л) и снова концентрировали, с получением 8,47 кг неочищенного промежуточного соединения (17). (6,04 кг скорректированной массы, выход 98%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,61-6,94 (м, 1H); 5,92-6,26 (м, 1H); 3,93-4,00 (м, 1H); 3,68 (д, J=11,14 Гц, 1H).

c) N-алкилирование соединения (17) с получением 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (14).

7 н аммиака в метаноле (41,5 л, 291 моль, 11,4 экв.) перемешивали в реакторе 75 л. Раствор охлаждали до -10-10°C. Затем вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение (17) (6,04 кг, 25,6 моль, 1,0 экв.) добавляли через капельную воронку в течение 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 20-30°C в течение 1 ч и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-10°C и метоксид натрия (4,53 л, 5,4 М, 24,5 моль, 0,96 экв.) добавляли в течение 2 мин. Затем реакционную смесь разделяли на 4 равные части и обрабатывали. Каждую порцию концентрировали при пониженном давлении до объема 6,0 л и непрерывно загружали этилацетат (15,1 л) при перегонке для азеотропного удаления метанола до объема 6,0 л в виде суспензии. Этот процесс повторяли для остальных трех частей. Все этилацетатные суспензии из 4 частей переносили в реактор с рубашкой 75 л и добавляли еще этилацетат для доведения объема до 65 л. Добавляли воду (6,0 л) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 20-30 мин и затем давали ей разделиться в течение минимум 12 ч.

Этилацетатный слой затем разделяли на 4 равные части и обрабатывали. Каждую часть концентрировали при пониженном давлении до объема 6,0 л. Этот процесс повторяли для остальных трех частей. Все 4 порции переносили в реактор с рубашкой 75 л и добавляли этилацетат для доведения объема до 36,2 л. Реакционную смесь нагревали до 55-60°C и добавляли гептан (36,2 л) в течение 30 мин, поддерживая температуру выше 50°C. Полученную суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 30 мин, выдерживали при 20-25°C в течение 1 ч, и фильтровали через воронку Бюхнера 45 см. Этилацетат (6,0 л) и гептан (12,1 л) загружали в реактор, смесь перемешивали в течение 2 мин и переносили на фильтр для промывания осадка. Влажный осадок сушили на фильтре в течение 2 ч и затем сушили в вакууме при 25-30°C в течение 36 ч до получения амина (14) с постоянной массой в виде не совсем белого твердого вещества (2,52 кг, выход 57%). ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) 5 ppm 2,94 (д, J=13,73 Гц, 1H); 3,24 (д, J=13,58 Гц, 1H).

d) Хиральное разделение амина (14) в виде 1:1 (R)-2,2-диметил-5-(трифторметил)оксазолидин-5-карбоксамид (R)-2-гидроксисукцинат (18A): (D)-яблочная кислота соли.

Амин (14) (2,0 кг, 11,6 моль, 1,0 экв.) и ацетон (10,0 л) смешивали в круглодонной колбе 22 л, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и цифровым термометром. Реакционную смесь перемешивали при низкой скорости при 20-25°C до получения раствора.

Отдельно D-(+)-яблочную кислоту (1,56 кг, 11,6 моль, 1,0 экв.) и ацетон (30 л) перемешивали в реакторе с рубашкой 100 л. Реакционный раствор нагревали до 33-38°C. Затем 20% вышеуказанного амина (14) в ацетоне загружали в реактор с рубашкой 100 л одной порцией с последующим добавлением суспензии 1:1 соли промежуточного соединения (18A) и (D)-яблочной кислоты (0,52 г) в ацетон (20 мл) в качестве затравки. Оставшиеся 80% амина (14) в ацетоне затем загружали в реактор с рубашкой 100 л в течение минимум 1 ч, поддерживая температуру реакции от 33 до 38°C. Реакционную смесь охлаждали

до 28-32°C равномерно в течение минимум 2 ч и перемешивали при 28-32°C в течение минимум 12 ч.

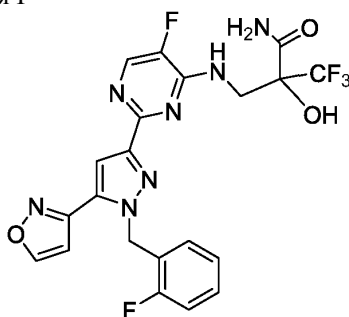
Полученную суспензию фильтровали при 28-32°C и осадок на фильтре промыли ацетоном (16,0 л). (Примечание: были приняты меры для обеспечения того, чтобы осадок на фильтре не высыхал в начале фильтрации.) Затем осадок на фильтре высушивали в вакууме при 30°C в течение 8 ч до постоянной массы с получением 1:1 соли промежуточного соединения (18А) и (D)-яблочной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (1,53 кг, выход 38%, RR:SR=97:3 по хиральному GC). ¹H-ЯМР (500 МГц, D₂O) δ ppm 4,33 (шир.с, 1H); 3,61 (шир.д, J=13,58 Гц, 1H); 3,40-3,47 (м, 1H); 2,76 (шир.д, J=15,87 Гц, 1H); 2,53-2,63 (м, 1H); 2,16 (шир.с, 4H).

е) Сочетание формулы IV и 1:1 соли промежуточного соединения (18А) и (D)-яблочной кислоты с получением (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида (соединение IA).

1:1 соль промежуточного соединения (18А) и (D)-яблочной кислоты (0,81 кг, 2,34 моль, 1,25 экв.) и воду (0,98 л) загружали в 30 л реакционный сосуд с рубашкой. Реакционную смесь перемешивали на низкой скорости и рубашку нагревали до 65-70°C и выдерживали при этой температуре в течение 30 мин. Ацетон, образующийся во время реакции, удаляли, применяя легкий вакуум. Реакционную смесь охлаждали до 20-40°C и загружали соединение формулы IV (0,70 кг, 1,87 моль, 1,0 экв.), DMSO (9,8 л) и основание Хунига (0,82 л, 4,71 моль, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 88-93°C в течение 2 ч и выдерживали при 88-93°C в течение 20 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % формула IV:соединение IA=0,5). Затем смесь охлаждали до 50-60°C. Затем смесь охлаждали до 60°C. Загружали еще одну порцию основания Хунига (1,96 л, 11,3 моль, 6,0 экв.), затем воду (4,9 л) в течение 15 мин при 50-60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 50-60°C для формирования затравочного слоя. Воду (7,0 л) добавляли через капельную воронку при 50-60°C в течение 30 мин и смесь выдерживали при 50-60°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали при температуре от 50 до 60°C и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (3,5 л/3,5 л). Затем осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50°C в течение 16 ч до постоянной массы с получением неочищенного соединения IA в виде не совсем белого твердого вещества (0,83 кг, выход 87%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (с, 1H); 8,33 (д, J=2,90 Гц, 1H); 7,93 (с, шир, 1H); 7,90 (с, 1H); 7,78 (с, шир, 1H); 7,69 (с, шир, 1H); 7,52 (с, 1H); 7,33 (кв, J=7,02 Гц, 1H); 7,17-7,25 (м, 1H); 7,17-7,25 (м, 1H); 7,10 (т, J=7,48 Гц, 1H); 6,98 (т, J=7,55 Гц, 1H); 5,90 (с, 2H); 3,92-4,05 (м, 2H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

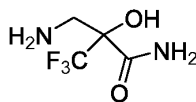
1. Способ получения соединения I



соединение I

включающий:

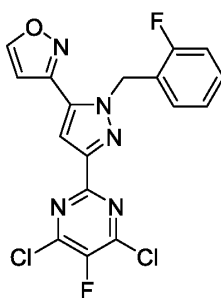
а) конденсацию амина (14)



(14)

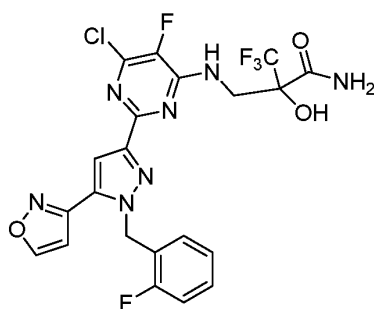
с дихлорпиримидином (7')

040047



(7')

в апротонном органическом растворителе, в присутствии основания, с получением промежуточного соединения формулы X



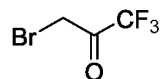
формула X

; и

b) дехлорирование промежуточного соединения формулы X газообразным водородом в присутствии металлического катализатора, в присутствии основания, в органическом растворителе.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий:

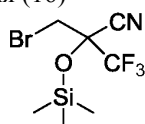
a) обработку бромоинтермедиата (15)



(15)

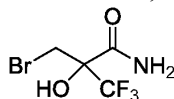
триметилсиланкарбонитрилом, KCN или NaCN, в присутствии органического амина, в присутствии воды в качестве растворителя, с получением промежуточного соединения (16);

b) обработку промежуточного соединения (16)



(16)

водным раствором сильной минеральной кислоты, с получением промежуточного соединения (17)

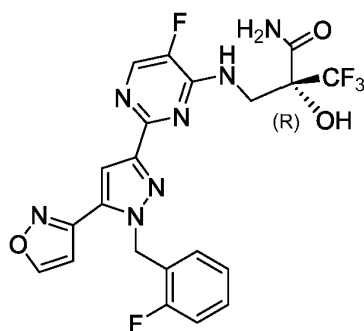


(17)

; и

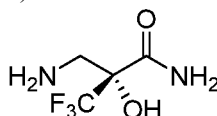
c) обработку промежуточного соединения (17) аммиаком, в подходящем протонном растворителе, с получением амина (14).

3. Способ получения соединения IA



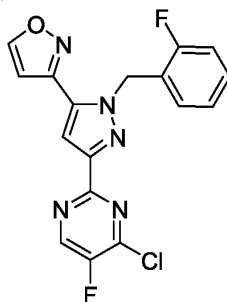
соединение 1A;

включающий конденсацию амина (14A)



(14A)

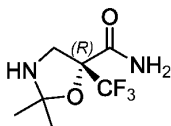
с фторхлорпиримидином формулы IV



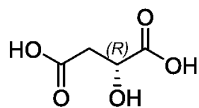
формула IV

в апротонном органическом растворителе, в присутствии основания, где амин (14A) получают путем:

i) взаимодействия промежуточного амина (14) с D-яблочной кислотой в апротонном органическом растворителе с получением 1:1 соли хирального промежуточного соединения (18A) и (D)-яблочной кислоты

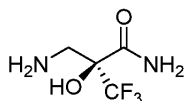


(18A)



(D)-яблочная кислота

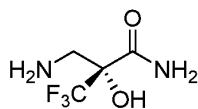
с последующей кристаллизацией для выделения указанной солевой формы от непрореагировавшего энантиомерного амина (14B)



(14B)

; и

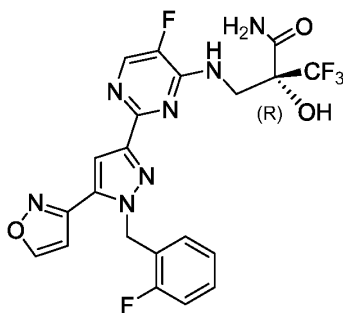
ii) нагревания соли (D)-яблочной кислоты, полученной на стадии d) в растворителе для высвобождения промежуточного соединения (14A)



(14A)

в раствор с потерей ацетона.

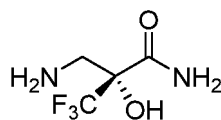
4. Способ получения соединения IA



соединение IA;

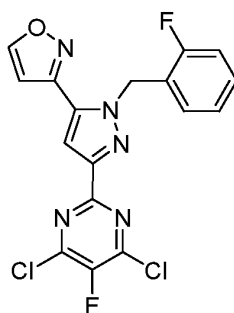
включающий

а) конденсацию амина (14A)



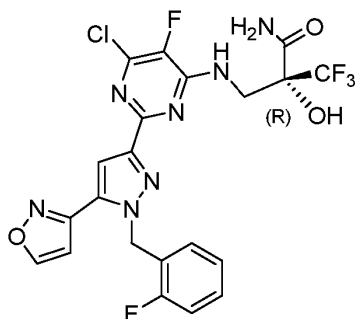
(14A)

с дихлорпиримидином (7')



(7')

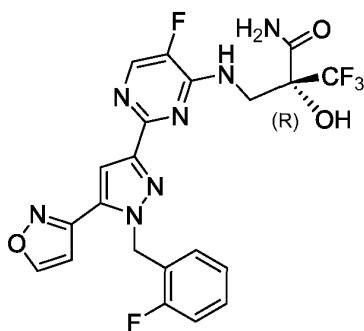
в апротонном органическом растворителе, в присутствии основания, с получением промежуточного соединения формулы XA



Формула XA; и

б) дехлорирование промежуточного соединения формулы XA газообразным водородом в присутствии металлического катализатора в органическом растворителе.

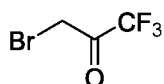
5. Способ получения соединения IA



соединение 1A;

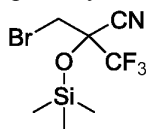
включающий

а) обработку бромоинтермедиата (15)



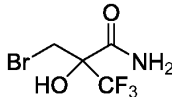
(15)

триметилсиланкарбонитрилом, KCN или NaCN, в присутствии органического амина, в присутствии воды в качестве растворителя, с получением промежуточного соединения (16)



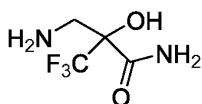
(16)

б) обработку промежуточного соединения (16) водным раствором сильной минеральной кислоты, с получением промежуточного соединения (17)



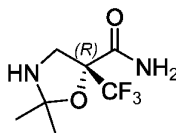
(17)

с) обработку промежуточного соединения (17) аммиаком, в протонном растворителе, с получением амина (14)

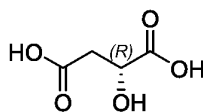


(14)

д) взаимодействие промежуточного амина (14) с (D)-яблочной кислотой в апротонном органическом растворителе, с получением 1:1 соли хирального промежуточного соединения (18A) и (D)-яблочной кислоты

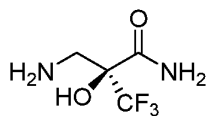


(18A)



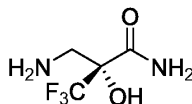
(D)- яблочная кислота

с последующей кристаллизацией для отделения указанной соли от непрореагировавшего энантиомерного амина (14B)



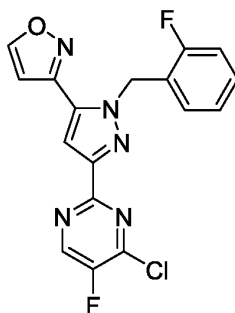
(14B) ; и

е) нагревание соли (D)-яблочной кислоты, полученной на стадии d) в растворителе, для высвобождения промежуточного соединения (14A)



(14A)

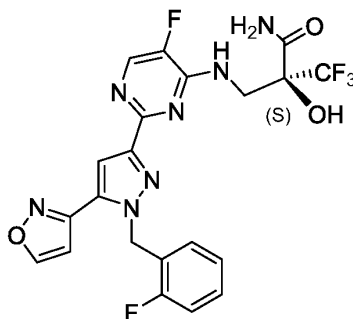
в раствор с потерей ацетона и взаимодействие полученного раствора с промежуточным фторхлор-пиримидином формулы IV



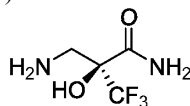
формула IV

в растворителе, в присутствии органического амина.

6. Способ получения соединения IB

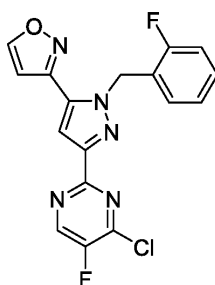


включающий конденсацию амина (14B)



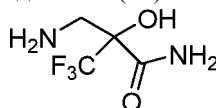
(14B)

с хлорпиримидином формулы IV



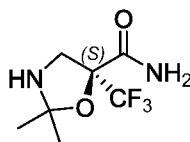
формула IV

в полярном апротонном растворителе, в присутствии основания, где амин (14В) получают путем:
i) взаимодействия промежуточного соединения (14)

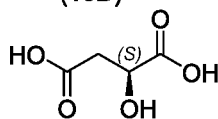


(14)

с (L)-яблочной кислотой в апротонном органическом растворителе с получением 1:1 соли хирального промежуточного соединения (18В) и (L)-яблочной кислоты

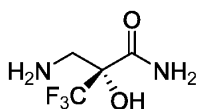


(18B)



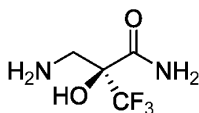
(L)- яблочная кислота

с последующей кристаллизацией для отделения этой соли от непрореагировавшего энантиомерного амина (14А)



(14А)

; и
ii) нагревание соли (L)-яблочной кислоты, полученной на стадии i) в растворителе, для высвобождения промежуточного соединения (14В)

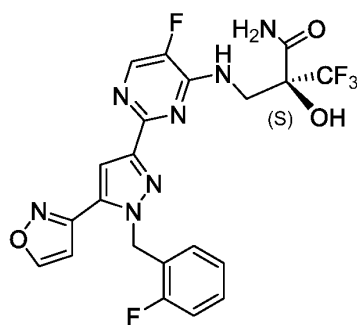


(14В)

в раствор с потерей ацетона.

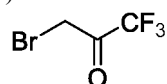
7. Способ получения соединения IV

N[C@@H](O)C(=O)NFc1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2n3)c4cc(Cl)c(F)c(Cl)n4c5ccoc5
(7')CC(F)(O)C(=O)Nc1nc(Cl)c(F)n1-c2nn(Cc3cc(F)ccc3-c4ccoc4)c2



включающий:

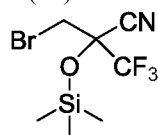
а) обработку промежуточного брома (15)



(15)

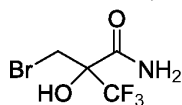
триметилсиланкарбонитрилом, KCN или NaCN, в присутствии органического амина, в присутствии воды в качестве растворителя, с получением промежуточного соединения (16);

б) обработку промежуточного соединения (16)



(16)

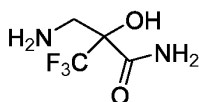
водным раствором сильной минеральной кислоты, с получением промежуточного соединения (17)



(17)

; и

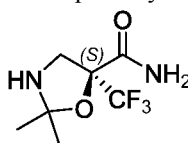
с) обработку промежуточного соединения (17) аммиаком, в протонном растворителе, с получением амина (14)



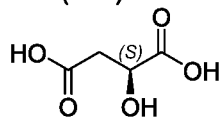
(14)

;

д) взаимодействие промежуточного амина (14) с (L)-яблочной кислотой в апротонном полярном растворителе, с получением 1:1 соли хирального промежуточного соединения (18B) и (L)-яблочной кислоты



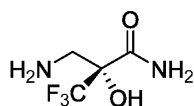
(18B)



(L)-яблочная кислота

;

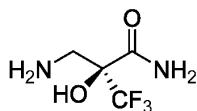
с последующей кристаллизацией для отделения этой соли от непрореагировавшего энантиомерного амина (14A)



(14A)

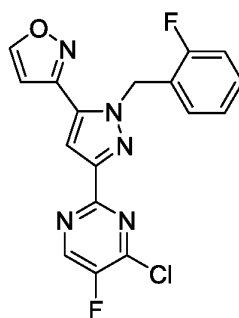
; и

е) нагревание соли (L)-яблочной кислоты, полученной на стадии d), в растворителе, для высвобождения промежуточного соединения (14B)



(14B)

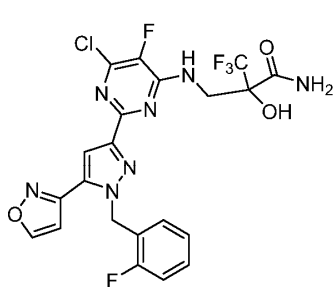
в раствор с потерей ацетона и взаимодействие полученного раствора с промежуточным фторхлорпиримидином формулы IV



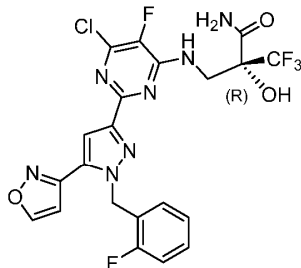
формула IV

в растворителе, в присутствии органического амина.

9. Соединение, выбранное из

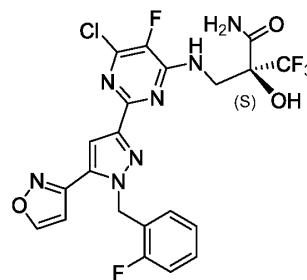


формула X



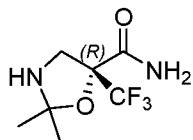
формула XA

и

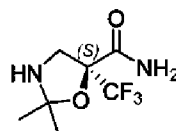


формула XB

10. Соединение, выбранное из

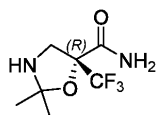
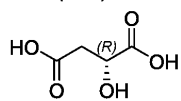


(18A)



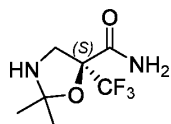
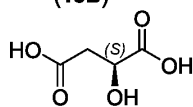
(18B)

1:1 соль соединения (18A) с (D)-яблочной кислотой

**(18A)****(D)- яблочная кислота**

И

1:1 соль соединения (18B) с (L)-яблочной кислотой

**(18B)****(L)-яблочная кислота**

.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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