

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041899**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.12.13**

(21) Номер заявки  
**201791390**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.12.17**

(51) Int. Cl. **C07D 213/84** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 213/61** (2006.01)

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ ДИАРИЛТИОГИДАНТОИНА**(31) **62/094,436**(32) **2014.12.19**(33) **US**(43) **2017.10.31**(86) **PCT/US2015/066356**(87) **WO 2016/100652 2016.06.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Хаим Сирил Бен, Хорват Андраш,  
Верте Йохан Эрвин Эдмонд (BE)**

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,  
Соколов Р.А. (RU)**

(56) **WO-A2-2008119015**

**IVACHTCHENKO ALEXANDRE V. ET AL.:**  
"Design, synthesis and biological evaluation of  
novel 5-oxo-2-thioxoimidazolidine derivatives as  
potent androgen receptor antagonists", EUROPEAN  
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.  
99, 2 June 2015 (2015-06-02), pages 51-66,  
XP029222670, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/  
J.EJMECH.2015.05.039 Scheme 1, p. 53

CA-A1-2908326

WO-A1-2011069951

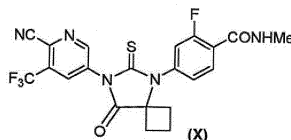
US-A1-2004077605

WO-A1-2013029338

WO-A2-2007126765

WO-A2-2009140624

(57) Описаны способы и промежуточные соединения для получения соединения (X), которое в настоящее время исследуют для лечения рака предстательной железы.

**B1****041899****041899****B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/094 436, поданной 19 декабря 2014 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

### Заявление о спонсируемом правительством исследовании или разработке

Финансирование исследования и разработки изобретения, описанного ниже, осуществлялось не из федерального бюджета.

### Область применения изобретения

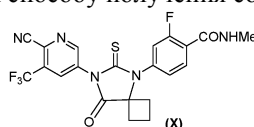
Изобретение относится к получению соединения (X) и промежуточных соединений при его синтезе. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам получения соединения (X), описанного в патенте США № 8445507, выданном 21 мая 2013 года, который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки.

### Предпосылки создания изобретения

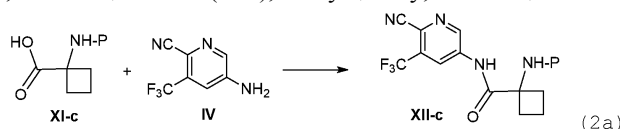
Соединение (X) по настоящему изобретению в настоящее время исследуют для лечения рака предстательной железы. Настоящее изобретение описывает способ и промежуточные соединения для получения такого соединения.

### Изложение сущности изобретения

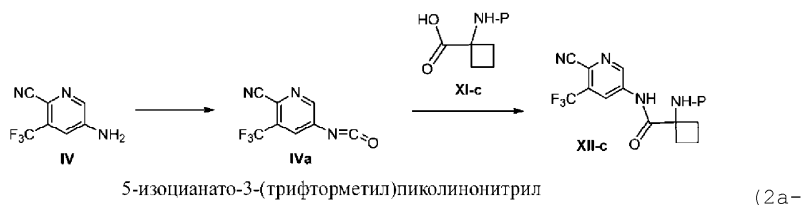
Настоящее изобретение относится к способу получения соединения (X)



включающего в себя, состоящего из и (или), по существу, состоящего из следующих стадий:

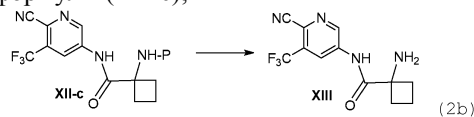


(i) вступления в реакцию соединения формулы (XI-c), где P представляет собой подходящую аминозащитную группу, с соединением (IV) в условиях образования амидной связи; в присутствии реагента, связывающего амиды; и в присутствии катализатора; в органическом растворителе; при температуре в диапазоне от около 0°C до около 50°C; с получением соответствующего соединения формулы (XII-c); или

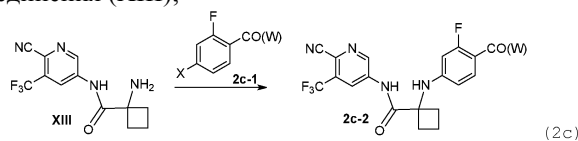


1)

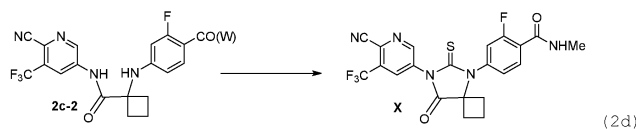
(ii) вступления в реакцию соединения (IV) с фосгеном или аналогом фосгена; в присутствии органического основания; в апротонном растворителе; затем обработку полученного изоцианатного промежуточного продукта (IVa), необязательно, без выделения, с соединением формулы (XI-c); в присутствии нуклеофильного основания; при температуре в диапазоне от около -20°C до около 80°C; с получением соответствующего соединения формулы (XII-c);



вступления в реакцию соединения формулы (XII-c) в подходящих условиях удаления амина; в органическом растворителе; при температуре, превышающей температуру окружающей среды; с получением соответствующего соединения (XIII);

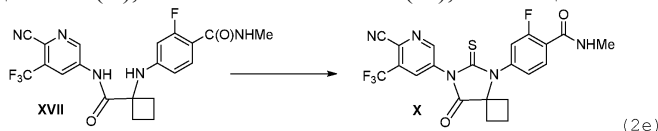


вступления в реакцию соединения (XIII) с соединением формулы (2c-1), где X представляет собой хлор, бром или йод и W представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкокси или метиламин; в присутствии источника Cu(0) или соли меди; в присутствии неорганического основания; в органическом растворителе; необязательно, в присутствии лиганда; необязательно, в присутствии подходящего восстановителя; при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около 140°C; с получением соответствующего соединения формулы (2c-2), где W представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкокси или метиламин;



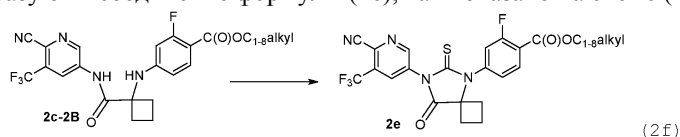
преобразования соединения формулы (2c-2) в соединение (X), более подробно описываемое ниже.

В одном варианте реализации изобретения соединение (XVII), где W представляет собой метиламин, преобразуют в соединение (X), как показано на схеме (2e), с помощью

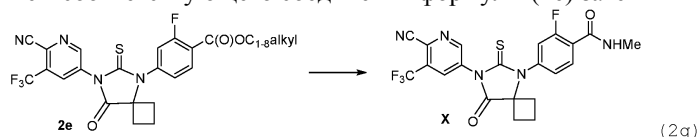


вступления в реакцию соединения (XVII) с источником тиокарбонила; в присутствии активирующего средства; в органическом растворителе; необязательно, в присутствии органического основания; при температуре в диапазоне от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до около  $100^{\circ}\text{C}$ ; с получением соответствующего соединения (X).

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (2c-2B), где W представляет собой  $\text{C}_{1-8}$ алкокси, преобразуют в соединение формулы (2e), как показано на схеме (2f), с помощью



вступления в реакцию соединения формулы (2c-2B) с источником тиокарбонила; в присутствии активирующего средства; в органическом растворителе; при температуре в диапазоне от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до около  $100^{\circ}\text{C}$ ; с получением соответствующего соединения формулы (2e) затем



обработки соединения формулы (2e) с помощью метиламина; в органическом растворителе; при температуре около температуры окружающей среды; с получением соответствующего соединения (X).

### Подробное описание изобретения

Термин "алкил", используемый самостоятельно или в составе группы заместителей, обозначает линейную и разветвленную углеродные цепи, имеющие от 1 до 8 атомов углерода. Следовательно, указанные количества атомов углерода (например,  $\text{C}_{1-8}$ ) независимо обозначают количество атомов углерода в алкильной функциональной группе или алкильной части более крупного алкилсодержащего заместителя. В замещающих группах с множеством алкильных групп, таких как  $(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$ амино-,  $\text{C}_{1-6}$  алкильные группы диалкиламино могут быть одинаковыми или разными.

Термин "алкокси" обозначает -О-алкильную группу, причем термин "алкил" соответствует приведенному выше определению.

Термин "циклоалкил" обозначает насыщенные или частично насыщенное моноциклическое углеводородное кольцо, имеющее от 3 до 8 атомов углерода. Примеры таких колец включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "арил" обозначает ненасыщенное ароматическое моноциклическое или бициклическое кольцо из 6-10 углеродных членов. Примеры арильных колец включают фенил и нафталенил.

Термин "галоген", "галид" или "гало" обозначает атомы фтора, хлора, брома и йода.

Термин "карбоксо" обозначает группу  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ .

Термин "формил" обозначает группу  $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ .

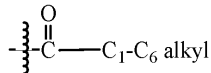
Термин "оксо" или "оксидо" обозначает группу  $(=\text{O})$ .

Термин "тионо" обозначает группу  $(=\text{S})$ .

Термин "комнатная температура" или "температура окружающей среды", как применяют в данном документе, относится к температуре в диапазоне от около  $18^{\circ}\text{C}$  до около  $22^{\circ}\text{C}$ .

Если термин "алкил" или "арил" либо любой из образованных от данных корней префиксов появляется в названии заместителя (например, арилалкил, алкиламино), подразумевается, что все указанные выше ограничения для терминов "алкил" и "арил" относятся и к производным названиям. Указанное количество атомов углерода (например,  $\text{C}_{1-6}$ ) относится независимо к количеству атомов углерода в алкильной функциональной группе, арильной функциональной группе или в алкильной части большего заместителя, в названии которого корень "алкил" стоит в качестве префикса. Для алкильных и алкокси-заместителей указанное число атомов углерода включает все независимые члены, входящие в пределы установленного диапазона. Например,  $\text{C}_{1-6}$  алкил будет включать в себя отдельно метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил, а также их комбинации (например,  $\text{C}_{1-2}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}_{1-5}$ ,  $\text{C}_{2-6}$ ,  $\text{C}_{3-6}$ ,  $\text{C}_{4-6}$ ,  $\text{C}_{5-6}$ ,  $\text{C}_{2-5}$  и т.д.).

В целом, согласно стандартным правилам наименования, используемым при составлении настоящего описания, сначала описывается конечная часть указанной боковой цепи с последующим описанием смежных функциональных групп по направлению к точке присоединения цепи. Таким образом, например, название заместителя "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилкарбонил" обозначает группу формулы:



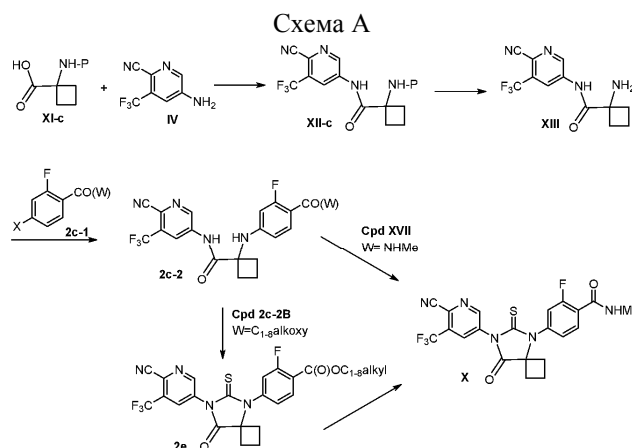
В настоящем описании, в частности в схемах и примерах, используются следующие сокращения.

#### Сокращения

ACN - ацетонитрил;  
 водн. - водный;  
 Бое - трет-бутоксикарбонил;  
 КДИ - 1,1'-карбонилдиимидазол;  
 DABCO - 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан;  
 DBN - 1,5-диазабицикло(4.3.0)нон-5-ен;  
 DBU - 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен;  
 ДХМ - дихлорметан;  
 DIEA или DIPEA - диизопропилэтиламин;  
 ДМА - диметилацетамид;  
 DMAPA - диметиламинопропиламин или N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-диметилпропан-1,3-диамин;  
 ДМАП - 4-(диметиламин)пиридин;  
 DMF - диметилформаид;  
 ДМСО - диметилсульфоксид;  
 DMТММ - 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид;  
 dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;  
 EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;  
 EEDQ - 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин;  
 ч - час (-ы);  
 HCl - соляная кислота;  
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;  
 iPrOAc - изопропилацетат;  
 LiHMDS - гексаметилдисилазид лития;  
 Me - метил;  
 MeCN - ацетонитрил;  
 MEK - метилэтилкетон;  
 MeOH - метиловый спирт;  
 мг - миллиграмм;  
 MTBD - 9-метил-2,3,4,6,7,8-гексагидропиримидо[1,2-α]пиримидин;  
 NMP - N-метил-2-пирролидон;  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном);  
 P(o-tol)<sub>3</sub> - три-(о-толил)фосфин;  
 к.т. - комнатная температура;  
 ТЗР - пропилфосфоновый ангидрид;  
 TBD - 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен;  
 TCDI - 1,1'-тиокарбонил-ди-имидазол;  
 ТГФ - тетрагидрофуран;  
 ТМЭДА - N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин;  
 TMG - тетраметилгуанидин;  
 2-MeТГФ - 2-метилтетрагидрофуран.

#### Общие схемы

Общая схема по изобретению проиллюстрирована на схеме А ниже.



В схеме А, соединение формулы (XI-с) имеет группу Р, обычную аминозащитную группу, такую как карбамат (-NHCO<sub>2</sub>R), где R представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, фенил, арил(C<sub>1-8</sub>) алкил или подобное. Соединение формулы (XI-с) может вступать в реакцию с соединением (IV) в условиях образования амидной связи в присутствии реагента, связывающего амиды, выбранного из 1,1-карбонилдимидазола, ТЗР, EDCI, DMTMM, EEDQ, или подобного; в присутствии катализатора, который может быть (1) амидином, таким как DBU или DBN, (2) третичным амином, таким как DABCO, триэтиламин или DIPEA, (3) гуанидином, таким как TBD, TMG или MTBD, или (4) основанием, таким как NaNH, KOtBu и LiHMDS, или подобным; в апротонном растворителе, таком как толуол, MeTГФ, TГФ, iPrOAc или ДХМ; или протонным растворителем, таким как ИПС или подобное; при температуре в диапазоне от около 0°C до около 50°C; с получением соответствующего соединения формулы (XII-с). Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые реагенты и основания могут быть несовместимы с каждым растворителем, описанным в данном документе, но совместимость с реагентом и основанием может быть легко определена с применением знаний, уже известных или доступных в научной литературе.

В одном варианте реализации изобретения, средство, связывающее амиды, представляет собой 1,1-карбонилдимидазол, а катализатор представляет собой DBU.

Кроме того, соединение (IV) может быть обработано сначала либо фосгеном, либо аналогом фосгена, выбранным из трифосген(бис(трихлорметил)карбоната), дифосген(трихлорметил хлорформиата) или подобного; в присутствии основания третичного амина, выбранного из триэтиламина, этилдиизопропиламина или DABCO; в апротонном растворителе, выбранном из ДХМ, толуола, TГФ или MeTГФ; при температуре в диапазоне от около -20°C до около 50°C; для образования 5-изоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (IVa) в качестве промежуточного продукта. Реакция с промежуточным продуктом (IVa) с соединением (XI-с); в присутствии нуклеофильного основания, которое представляет собой (1) амидин, такой как DBU или DBN, (2) третичный амин, такой как DABCO или триэтиламин или (3) гуанидин, такой как TBD, TMG или MTBD; при температуре в диапазоне от около -20°C до около 80°C; с получением соответствующего соединения формулы (XII-с).

С аминогруппы соединения формулы (XII-с) может быть снята защита с применением обычных способов, таких как кислые условия в органическом растворителе, таком как изопропанол, толуол, MeTГФ, TГФ, iPrOAc, ДХМ, ИПС, вода или подобное; при температуре, превышающей температуру окружающей среды; с получением соответствующего соединения (XIII).

Соединение (XIII) может вступать в реакцию с соединением формулы (2c-1), где X представляет собой хлор, бром или йод и W представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкокси или метиламин; в присутствии либо (1) источника Cu(0), такого как медный порошок или губчатая медь, либо (2) соли меди, выбранной из хлорида меди, иодида меди, бромиды меди, ацетата меди или бромиды меди; в присутствии неорганического основания, такого как ацетат калия, карбонат калия, карбонат цезия, CsF, пивалат натрия или подобного; в органическом растворителе, таком как DMF, ДМА, ДМСО, ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, или спиртовом растворителе, таком как амиловый спирт; с или без добавления соли Cu(I), выбранной из хлорида меди, иодида меди, бромиды меди или ацетата меди; и, необязательно, в присутствии лиганда, такого как 2-ацетилциклогексанон, ТМЭДА или фенантролина; и, необязательно, в присутствии восстановителя, такого как аскорбат натрия или бисульфит натрия; при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около 140°C; с получением соответствующего соединения формулы (2c-2), где W представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкокси или метиламин.

В одном варианте реализации изобретения, соль меди представляет собой бромид меди, а лиганд представляет собой ТМЭДА.

В другом варианте реализации изобретения, источником Cu(0) является медный порошок.

В другом варианте реализации изобретения, источником Cu(0) является губчатая медь.

В дополнительном варианте реализации изобретения, органический растворитель представляет собой ДМА.

В дополнительном варианте реализации изобретения органический растворитель представляет собой ДМСО.

В другом варианте реализации изобретения реакция соединения (XIII) с соединением формулы (2с-1) содержит, состоит из и/или состоит, по существу, из соли меди, такой как бромид меди, с лигандом ТМЭДА; в присутствии неорганического основания ацетата калия; в органическом растворителе, таком как ДМА; в диапазоне температур от около 80°C до около 140°C.

В другом варианте реализации изобретения реакция соединения (XIII) с соединением формулы (2с-1) содержит, состоит из и/или состоит, по существу, из источника Cu(0), такого как медный порошок или губчатая медь; в присутствии неорганического основания, такого как ацетат калия или пивалат натрия; в ДМСО; при температуре в диапазоне от около 0°C до около 80°C.

В другом варианте реализации изобретения реакция соединения (XIII) с соединением формулы (2с-1) содержит, состоит из и/или состоит, по существу, из источника Cu(0), такого как медный порошок или губчатая медь; в присутствии неорганического основания, такого как ацетат калия; с добавлением соли меди(I), выбранной из хлорида меди, иодида меди, бромида меди или ацетата меди; в органическом растворителе, таком как ДМСО; при температуре в диапазоне от около 0°C до около 80°C.

Настоящее изобретение дополнительно включает способы преобразования соединения формулы (2с-2) в соединение (X), подробно описанное ниже.

Соединение (XVII), где W представляет собой метиламин, может вступать в реакцию с источником тиокарбонила, выбранным из O,O'-ди(пиридин-2-ил) карбонотиоата, 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-она), ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона, тиофосгена, арилтионохлорформиата (где арил представляет собой фенил, нафтил или толил) или тиокарбонилбис(бензотриазола); в присутствии активирующего средства, выбранного из ДМАП, NaN или NaOH; в органическом растворителе, выбранном из ДМА, DMF, толуола, ДМСО, ACN, ТГФ, ДХМ, EtOAc, ацетона, МЕК или диоксана; необязательно, в присутствии органического основания, выбранного из триэтиламина или DIPEA; при температуре в диапазоне от около -20°C до около 100°C; с получением соответствующего соединения (X).

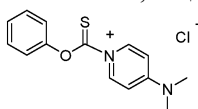
В одном варианте реализации изобретения, источник тиокарбонила представляет собой 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-он).

В другом варианте реализации изобретения активирующее средство представляет собой ДМАП.

В другом варианте реализации изобретения органический растворитель представляет собой ДМА.

В дополнительном варианте реализации изобретения источник тиокарбонила представляет собой фенилтионохлорформиат; активирующее средство представляет собой ДМАП; органическое основание выбрано из триэтиламина или DIPEA; органический растворитель представляет собой ДМА; и при температуре в диапазоне от около -20°C до около 80°C.

В другом варианте реализации изобретения фенилтионохлорформиат может вступать в реакцию с ДМАП для образования выделяемой четвертичной соли, соединения (S1), показанного ниже.



S1

Настоящее изобретение дополнительно направлено на способ, который включает, состоит из и/или состоит, по существу, из вступления в реакцию соединения (XVII) с соединением S1; в присутствии органического основания, выбранного из триэтиламина или DIPEA; в органическом растворителе ДМА; при температуре в диапазоне от около -20°C до около 80°C; с получением соответствующего соединения (X).

Соединение формулы (2с-2В), где W представляет собой C<sub>1-8</sub> алкокси, может вступать в реакцию с источником тиокарбонила, выбранным из O,O'-ди(пиридин-2-ил) карбонотиоата, 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-она), ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона, тиофосгена, арилтиоохлорформиата (где арил представляет собой фенил, нафтил или толил) или тиокарбонилбис(бензотриазола); в присутствии активирующего средства, выбранного из ДМАП, NaN или NaOH; в органическом растворителе, выбранном из диметилацетамида, DMF, толуола, ДМСО, ТГФ или диоксана; необязательно, в присутствии органического основания, выбранного из триэтиламина или DIPEA; при температуре в диапазоне от около -20°C до около 100°C; с получением соответствующего соединения (X).

В одном варианте реализации изобретения, W соединения формулы (2с-2В) представляет собой метокси, указанный как соединение (XV).

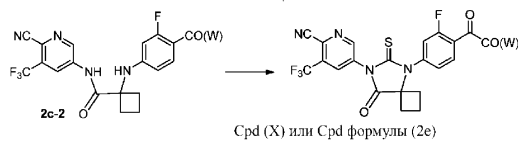
Настоящее изобретение дополнительно направлено на способ, который включает вступления в реакцию соединения (2с-2В) с соединением S1; в присутствии органического основания, выбранного из триэтиламина или DIPEA; в органическом растворителе ДМА; при температуре в диапазоне от около -20°C до около 80°C; с получением соответствующего соединения (X).

Соединение формулы (2е) может быть обработано с помощью метиламина; в органическом растворителе, выбранном из ТГФ, DMF, ДМА, этанола или их водной смеси; при температуре около температуры окружающей среды; с получением соответствующего соединения (X).

В одном варианте реализации изобретения органический растворитель представляет собой этанол.

В другом варианте реализации изобретения условия реакции, выбранные из от F1 до F11, показанные в табл. 1, могут быть применены для преобразования Crd (2с-2) в либо соединение (X), либо соединение формулы (2е), где W представляет собой метиламин или C<sub>1-8</sub>алкокси, соответственно.

Таблица 1



Реакция Условия	Источник тиокарбонила	Растворитель	Активирующее средство/основание	T (°C)
F1	Тиофосген	ТГФ	NaOH	От -20 до к. т.
F2	Тиофосген	ТГФ	ДМАП	От -20 до к. т.
F3	Фенилтионоклорформиат	EtOAc	ДМАП+Et <sub>3</sub> N	От -20 до 80
F4	Фенилтионоклорформиат	ДМА	ДМАП+DIPEA	От -20 до к. т.
F5	Фенилтионоклорформиат	Один из ТГФ, MeCN, ацетона, MEK, ДМА или ДХМ	ДМАП+Et <sub>3</sub> N	От -20 до 70
F6	Фенилтионоклорформиат	Толуол	ДМАП+Et <sub>3</sub> N	От -20 до 50
F7	O, O'-ди (пиридин-2-ил) карбонотиоат	ДМА	ДМАП	От к. т. до 100
F8	1, 1'-тиокарбонил бис (пиридин-2 (1H)-он)	ДМА	ДМАП	От к. т. до 100
F9	1, 1'-тиокарбонил бис (пиридин-2 (1H)-он)	Толуол	ДМАП	От 60 до 100
F10	ди (1H-имидазол-1-ил) метантион	ДМА	ДМАП	От к. т. до 100
F11	ди (1H-бензотриазол-1-ил) метантион	ДМА	ДМАП	От к. т. до 100

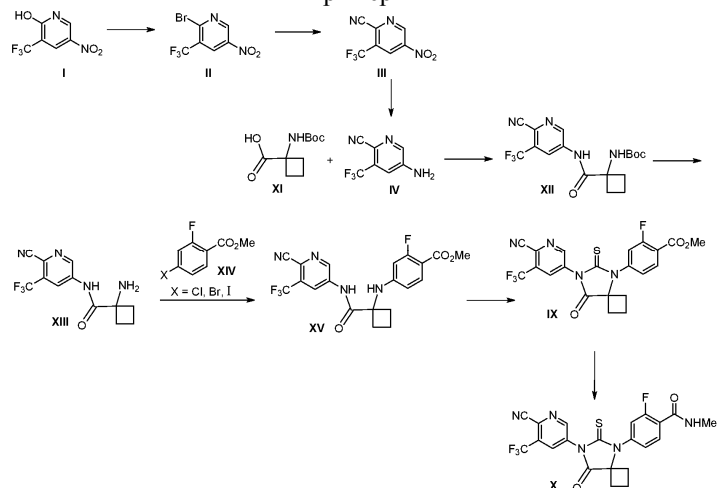
В другом варианте реализации изобретения, когда источник тиокарбонила представляет собой фенилтионоклорформиат, сразу после циклизации может быть добавлен DMAP.

Конкретные примеры

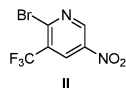
Представленные ниже примеры помогают понять настоящее изобретение, и никоим образом не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение, представленное в приведенной ниже формуле изобретения.

В следующих примерах некоторые продукты синтеза перечислены как выделенные в виде остатков. Специалисту в данной области будет понятно, что термин "остаток" не ограничивает физическое состояние, в котором выделен продукт, и может включать, например, твердое вещество, масло, пену, смолу, сироп и т. п.

Пример 1

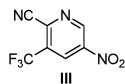


## Этап А. Получение соединения II



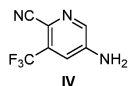
В сосуд загружали 19 г соединения (I), 5 г гидробромида триэтиламина, 49 г ксиленов и 67 г DMF. В реакционную смесь дозировали раствор 26 г оксидбромида фосфора в 16 г ксилена. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали до 70°C. К смеси добавляли 75 г раствора NaOH (10 М). После фазы разделения при комнатной температуре, органический слой промывали с помощью 84 г водного раствора NaOH (10 М), после чего с помощью 84 г водного раствора NaCl (25%). Органическую фазу переносили на следующий этап без дополнительной очистки. Выделение путем кристаллизации из гептана проводили с целью исследования соединения (II). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,36, 8,75.

## Этап В. Получение соединения III



К предыдущему раствору соединения (II) в ксиленах добавляли 8,7 г цианида натрия и 6,8 г иодида натрия (I) и 45 г бутиронитрила. Смесь нагревали до 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, промывали дважды водным раствором карбоната натрия (10%). Органическую фазу переносили на следующий этап. Выделение проводили с целью исследования соединения (II). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 149,3, 145,4, 133,9, 131,9, 130,1, 119,5, 114,0.

## Этап С. Получение соединения (IV)



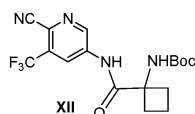
Получение модифицированной суспензии катализатора.

В 20 мл мензурку добавляли 0,156 г (0,129 мл, 50% об./об.) H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> к суспензии из 1,00 г 5% платинового катализатора на углеродном носителе F101 R/W (от Evonik AG, содержит ~60% воды) и 4,0 мл деионизированной воды. Спустя 15 мин при перемешивании с магнитной мешалкой, добавляли 58 мг NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> и снова перемешивали суспензию в течение 15 мин.

Гидрогенизация.

В 100 мл химический реактор загружали раствор 10,0 г соединения (III) (46,1 ммоль) в 26,7 мл ксиленов и 13,3 мл бутиронитрила. К этому раствору добавляли модифицированную суспензию катализатора с помощью 2 мл деионизированной воды. Химический реактор закрывали, затем инертизировали повышенным давлением 3 раза азотом до 10 бар и 3 раза водородом до 10 бар. Давление в реакторе устанавливали на 5,0 бар водорода, начинали перемешивание (турбинная мешалка с полым валом, 1200 об./мин.) и нагревали смесь до 70°C в пределах 50 мин. Как только достигали 70°C, поглощение водорода прекращалось. После перемешивания в течение еще 40 мин, нагревание прекращали, а химическому реактору позволяли остывать. Суспензию отфильтровывали через стекловолоконный фильтр и промывали порциями с применением 40 мл ксиленов при 20-23°C. Соединение (IV) кристаллизовали из раствора при дистилляции бутиронитрильного растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,04 (с, NH).

## Этап D. Получение соединения (XII)



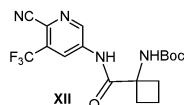
Способ А. К смеси 18 г (96,2 ммоль) соединения (IV), 24,8 г (109,7 ммоль) соединения (XI) в 54 мл тетрагидрофурана (ТГФ) добавляли 18,5 мл (106 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) и 17 г (104 ммоль) карбонилдиимидазола (CDI) по частям при 20°C. Смесь нагревали до 60°C и добавляли 15,4 г (101 ммоль) 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). Спустя 2 ч, смесь разбавляли с помощью 108 мл тетрагидрофурана (ТГФ) и промывали водным раствором лимонной кислоты (50 г в 72 мл воды). Впоследствии воду распределяли от органического слоя при помощи азеотропной перегонки. Соединение (XII) в ТГФ применяли без дополнительной очистки на следующем этапе. Небольшой образец выделяли с целью исследования. <sup>1</sup>H- ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,4 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 5,18 (с, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,49 (с, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, JMOD) δ 172,7, 143,6, 138,2, 131,0, 123,5, 123,3, 114,4, 82,2, 59,9, 30,7, 28,3, 15,1.

Способ В. К смеси 40 г (214 ммоль) соединения IV, 37,8 г (233 ммоль) карбонилдиимидазола (CDI, 109,7 ммоль) в 120 мл тетрагидрофурана (ТГФ) добавляли раствор 55 г (244 ммоль) соединения (XI) в 240 мл тетрагидрофурана (ТГФ). Смесь нагревали до 60°C и добавляли 33,7 мл (224 ммоль) 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). Спустя 4 ч смесь промывали водным раствором лимонной кислоты (112 г в 160 мл воды). После разделения фаз при 50°C, воду отделяли от органического слоя при помощи



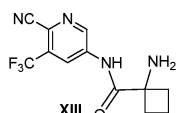
азеотропной дистилляции. Соединение (XII) в ТГФ применяли без дополнительной очистки на следующем этапе.

Этап Е. Получение соединения (XII) посредством 5-изоцианато-3-(трифторметила)пиколинонитрила (IVa)



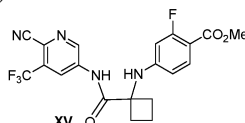
В реактор загружали 0,2 г (1,1 ммоль) соединения (IV), 6 мл сухого ДХМ и охлаждали до 0°C. Добавляли трифосген (0,22 г, 0,67 экв.), после чего по каплям добавляли триэтиламин (0,55 г, 5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C, а спустя 2 ч соединение (IV) полностью преобразовывалось в соединение (IVa), в соответствии с анализом ВЭЖХ. Добавляли соединение (XI) (0,28 г, 1,2 экв.) и дополнительно перемешивали смесь при 0°C. Анализ ВЭЖХ через 1 ч показывал в смеси 42% преобразования в соединение (XII).

Этап F. Получение соединения (XIII)



6 М раствор соляной кислоты в изопропанол (2 экв.) добавляли к раствору соединения (XII) в ТГФ. Перемешиваемую реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 5 ч. После завершения реакции, смесь дополнительно нагревали с обратным холодильником и изменяли направление реакции с помощью 2-пропанола. Реакционную смесь оставляли остывать до 30°C и добавляли раствор гидроксида аммония (3 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали до 5°C. Осадок собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали один раз водой и один раз холодным изопропанолом. Осадок на фильтре высушивали при парциальном вакууме при 50°C для образования соединения (XIII) с выходом 80%. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,2 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,07 (м, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, JMOD) δ 175,8, 143,4, 137,5, 122,9, 114,4, 59,3, 34,9, 14,3.

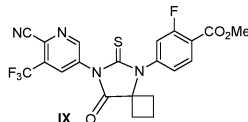
Этап G. Получение соединения (XV)



Способ А. Раствор 2 г соединения (XIII) в 10 мл ДМА добавляли за 6 ч. в реактор, в который загружали 1,2 экв. соединения (XIV)-Cl (X=Cl), 2,5 экв. ацетата калия, 1,0 экв. хлорида меди (I) и 5 мл ДМА. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 130°C. Спустя 17 ч дополнительного перемешивания, анализ с помощью ВЭЖХ показывал 40% соединения (XV) в реакционной смеси.

Способ В. В реактор загружали 1 г соединения (XIII), 1,18 г соединения (XIV)-I (X=I), 0,7 г ацетата калия, 0,22 г губчатой меди (1 экв.) и 7 мл ДМСО. Смесь перемешивали при 25°C в течение 7 ч. Анализ с помощью ВЭЖХ показал в смеси 93% преобразования в соединении (XV). После добавления EtOH, после чего с помощью воды и концентрированного гидроксида аммония, соединение (XV) выделяли фильтрованием при выходе 90%. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,74 (м, 1H), 9,28 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 7,67 (т, J=2×8,7 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,20 (м, 2H), 6,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,18 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H) 2,76 (м, 2H), 2,24 (м, 2H), 1,98 (м, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, JMOD) δ 174,6, 164,4, 163,8, 161,1, 151,7, 151,6, 144,7, 139,0, 133,1, 128,8, 128,1, 123,8, 114,7, 109,10, 105,6, 60,6, 51,4, 30,1, 14,40.

Этап H. Получение соединения (IX)

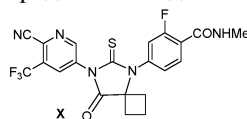


Способ А. В реактор загружали 1 г соединения (XV), 1,1 г 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-она), 0,56 г ДМАП и 6,2 мл ДМА. Смесь перемешивали и нагревали до 60°C в течение 20 ч. В это время, добавляли 6 мл EtOH, после чего 6 мл воды. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C. Соединение (IX) выделяли фильтрованием при выходе 70%. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9,23 (с, J=1,9Hz, 1H), 8,77 (с, J=2,1Hz, 1H), 8,18 (т, J=2×8,2 Гц, 1H), 7,58 (дд, J= 10,9, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J= 8,3, 1,7 Гц, 1H), 3,9 (с, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,61 (м, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО, JMOD) δ 179,6, 174,2, 163,3, 153,4 (ArH), 140,9, 135,5 (ArH), 132,9 (ArH), 128,9, 126,5 (ArH), 118,9 (ArH), 114,2, 67,7, 52,6 (CH<sub>3</sub>), 31,2, 13,4.

Способ В. В реактор загружали 0,5 г соединения (XV), 0,35 г (2,5 экв.) ДМАП и 5 мл ДМА. Смесь перемешивали и охлаждали до -20°C. К этой смеси добавляли фенилтионохлорформат (0,5 г, 2,5 экв.), после чего 0,46 г (4 экв.) триэтиламина. Смеси давали возможность нагреваться до комнатной темпера-

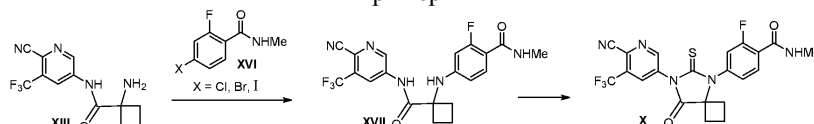
туры и перемешивали в течение 3 ч. Анализ с помощью ВЭЖХ показывал 97% преобразования в соединение (IX).

Этап I. Получение соединения (X) посредством соединения (IX)

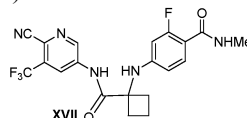


В реактор загружали 0,85 г соединения (IX). Добавляли раствор метиламина в этаноле (8,5 мл) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь затем выливали в смесь 5,1 мл уксусной кислоты и 19 мл воды. Соединение (X) выделяли фильтрованием при выходе 55%.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,22 (с, 1H), 8,79 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,52 (м, 1H), 7,83 (т,  $J=8 \times 2$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J=10,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J=8,2, 1,8$  Гц, 1H), 2,8 (д,  $J=4,5$  Гц, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,61 (м, 1H).

### Пример 2



Этап А. Получение соединения (XVII)



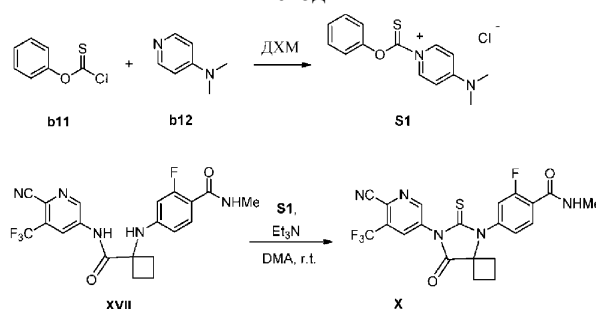
Способ А. В 1 л реактор загружали 7,8 г (38 ммоль) соединения (XVI)-Br ( $X=\text{Br}$ ), 69,7 г (2,5 экв., 79 ммоль) ацетата калия, 12 г (0,3 экв., 9,5 ммоль) бромид меди (I) и 12,8 мл (0,3 экв., 9,5 ммоль)  $N,N,N',N'$ -тетраметилэтилендиамина и 27 мл ДМА. Смесь перемешивали и нагревали до  $120^\circ\text{C}$ . Раствор 9,0 г соединения (XIII) в 12,7 мл ДМА дозировали в течение 2 ч на горячей смеси. Спустя 2 ч дополнительного перемешивания, смесь охлаждали до  $60^\circ\text{C}$ . Добавляли 27 мл воды, после чего 18 мл ацетонитрила. После затравливания и выдерживания 1 ч 18 мл воды медленно дозировали в течение 2 ч. Смесь охлаждали, а затем выделяли фильтрованием соединение (XVII) при выходе 84%.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,7 (с, 1H), 9,3 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,30 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,10 (д,  $J=13,9$  Гц, 1H), 2,70 (м, 3H), 2,70 (м), 2,17 (м), 1,95 (м);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО, JMOD)  $\delta$  175,0, 163,7, 162,3, 159,1, 149,6, 149,4, 144,6 (ArH), 139,0, 131,5 (ArH), 129,4, 129,0, 123,6 (ArH), 122,4, 120,0, 114,7, 111,4, 111,2, 109,2 (ArH), 99,5 (ArH), 60,6, 30,1, 26,2, 14,3.

Способ В. В реактор загружали 500 мг соединения (XIII), 1,1 эквивалента соединения (XVI)-Br ( $X=\text{Br}$ ), 1 эквивалент медного порошка, 2,0 эквивалента ацетата калия и 2,5 мл ДМСО. Смесь перемешивали и нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч, после чего ВЭЖХ показывала, что образовывалось 80% соединения XVII.

Этап В. Получение соединения (X) из соединения (XVII).

Способ А. В реактор загружали 48 г соединения (XVII), 52,8 г  $1,1'$ -тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-она), 13,5 г 4-диметиламинпиридина и 144 мл ДМА. Смесь перемешивали и нагревали до  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до  $60^\circ\text{C}$ . Добавляли объем 37 мл HCl (6 М в изопропанол), после чего 144 мл изопропанола и 216 мл воды. Соединение (X) выделяли фильтрованием при выходе 80%.

### Метод Б



Часть ДМАП (b12, 2,0 г) растворяли в 20 мл ДХМ и охлаждали до  $-30^\circ\text{C}$ . Добавляли фенилтионохлорформат (b11, 4,3 г, 1,5 экв.) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Смесь отфильтровывали, а собранное твердое вещество высушивали при комнатной температуре при пониженном давлении с получением 4,3 г четвертичной соли (S1) в виде кристаллического желтого продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 3,39 (6H, с), 7,04 (2H, д), 7,29 (2H, д), 7,44 (1H, т), 7,58 (2H, т), 9,04 (2H, д).

Соединение (XVII) (0,5 г, 1,1 ммоль) и триэтиламин (0,93 г, 8,8 ммоль) растворяли в 5 мл ДМА при

21°C. Добавляли соль S1 (0,81 г, 2,75 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре. Анализ раствора с помощью ВЭЖХ через 1 ч показывал 38% преобразования в соединение (X).

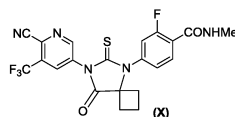
Способ С. ДМАП (4,41 г, 2,2 экв., 36,1 ммоль) растворяли в 107 мл этилацетата и нагревали до 60°C. Добавляли соединение (XVII) (7,15 г, 16,4 ммоль), с последующей дистилляцией 35 мл этилацетата для удаления воды. При 50°C добавляли 6,24 г (2,2 экв., 36,1 ммоль) фенилтионоклорформиата и перемешивали смесь в течение 1 ч перед добавлением 9,16 мл (65,7 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь хранили при 50°C в течение 6 ч, затем охлаждали до 5°C. Добавляли 13,7 мл (5 экв., 82,1 ммоль) 6 М хлористо-водородной кислоты в 2-пропанол. Смесь затем промывали с помощью 35,8 мл воды, после чего промывали раствором соли. Получаемый органический слой выпаривали и заменяли толуолом и н-бутанолом. После затравливания, смесь охлаждали, а соединение (X) собирали фильтрованием, промывали и высушивали. Выход: 72%.

Способ D. ДМАП (15,4 г, 2,2 экв.) растворяли в 250 мл этилацетата. Добавляли соединение (XVII) (25 г), после чего нагревали до 50°C. Добавляли фенилиноклорформиат (2,2 экв.) и перемешивали смесь в течение 1 ч перед добавлением 32 мл (4,0 экв.) триэтиламина. Температуру реакционной смеси поддерживали при 50°C в течение 6 ч, затем охлаждали до 20°C. Добавляли N,N-диметилпропан-1,3-диамин (ДМАРА) (2 экв.) и перемешивали смесь в течение 5 ч. Добавляли 6 М хлористо-водородной кислоты в 2-пропанол (125 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 30°C. Затем промывали органический слой промывали с помощью 125 мл воды. Получаемый органический слой концентрировали и заменяли н-бутанолом. После затравливания, смесь охлаждали, а соединение (X) собирали фильтрованием, промывали и высушивали. Выход: 79%.

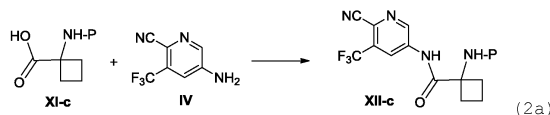
Приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения и иллюстрирующие его примеры, однако следует понимать, что практическое применение настоящего изобретения включает все обычные вариации, адаптации и/или модификации в соответствии с объемом следующей формулы изобретения и ее эквивалентов.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Способ получения соединения (X)



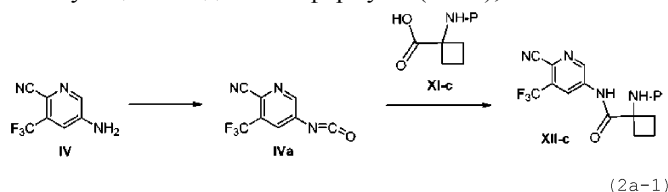
содержащий



(а) этап 2а: взаимодействие соединения формулы (XI-с), где NH-P представляет собой аминогруппу, защищенную карбаматом, формулы -NH(CO<sub>2</sub>R), где R представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, фенил или арил(C<sub>1-8</sub> алкил), с соединением (IV):

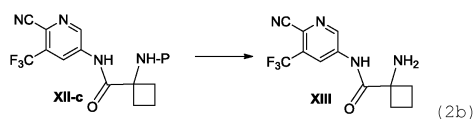
в условиях образования амидной связи;  
в присутствии реагента, связывающего амиды;  
в присутствии катализатора;  
в органическом растворителе и  
при температуре в диапазоне от 0 до 50°C;

с получением соответствующего соединения формулы (XII-с); или



(b) этап 2а-1: взаимодействие соединения (IV) с фосгеном, трифосген(трихлорметил)карбонатом) или дифосген(трихлорметил хлорформиатом);

в присутствии органического основания; и  
в апротонном растворителе; затем  
взаимодействие полученного изоцианатного промежуточного продукта (IVa), образованного in situ или после выделения, с соединением формулы (XI-с);  
в присутствии ненуклеофильного основания; и  
при температуре в диапазоне от -20 до 80°C;  
с получением соответствующего соединения формулы (XII-с);

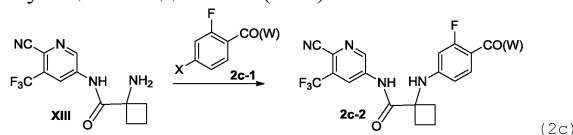


(с) этап 2b: взаимодействие соединения формулы (XII-с) в условиях удаления аминозащитной группы;

в органическом растворителе; и

при температуре, превышающей температуру окружающей среды;

с получением соответствующего соединения (XIII)



(d) этап 2с: взаимодействие соединения (XIII) с соединением формулы (2с-1), где X представляет собой хлор, бром или йод и W представляет собой C<sub>1-8</sub>алкокси или метиламиногруппу;

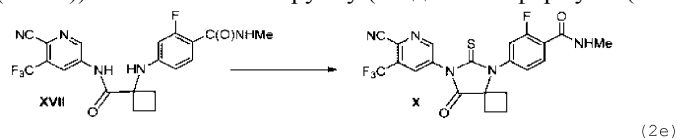
в присутствии источника меди(0) или соли меди(I);

в присутствии неорганического основания;

в органическом растворителе; и

при температуре в диапазоне от 0 до 140°C;

с получением соответствующего соединения формулы (2с-2), где W представляет собой C<sub>1-8</sub>алкокси (соединение формулы (2с-2В)) или метиламиногруппу (соединение формулы (XVII)); и

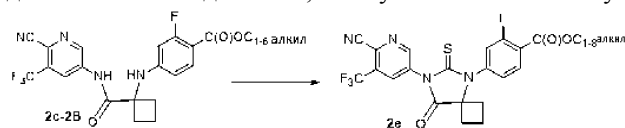


(е) этап 2е: преобразование соединения формулы (2с-2), где W представляет собой метиламиногруппу (соединение (XVII) в соединение (X) путем взаимодействия соединения (XVII) с источником тиокарбонила, выбранного из O,O'-ди(пиридин-2-ил)карбонотиоата, 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-она), ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона, тиофосгена, арилтионохлорформиата (где арил представляет собой фенил, нафтил или толил) и тиокарбонилбис(бензотриазола);

в присутствии активирующего средства, выбранного из 4-(диметиламин)пиридина (ДМАП), NaH и NaOH;

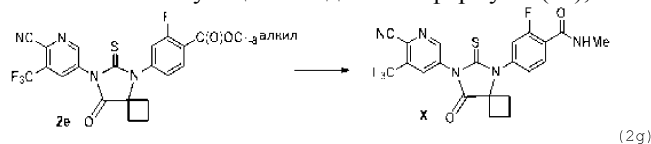
в органическом растворителе; и

при температуре в диапазоне от -20 до 100°C; с получением соответствующего соединения (X); или



(f) этап 2f: взаимодействие соединения формулы (2с-2), где W представляет собой C<sub>1-8</sub>алкокси (2с-2В), с источником тиокарбонила, выбранного из O,O'-ди(пиридин-2-ил)карбонотиоата, 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-она), ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона, тиофосгена, арилтионохлорформиата (где арил представляет собой фенил, нафтил или толил) и тиокарбонилбис(бензотриазола);

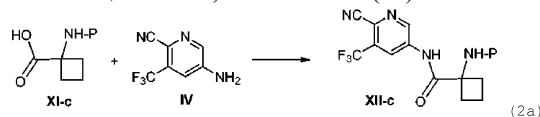
в присутствии активирующего средства в органическом растворителе при температуре в диапазоне от -20 до 100°C с получением соответствующего соединения формулы (2е); затем



(g) этап 2g: взаимодействие соединения формулы (2е) с метиламином в органическом растворителе при температуре окружающей среды с получением соответствующего соединения формулы (X).

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что этап (2е) дополнительно проводят в присутствии органического основания.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что на этапе (2а)



реагент, связывающий амиды, выбирают из 1,1-карбонилдиимидазола, пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-

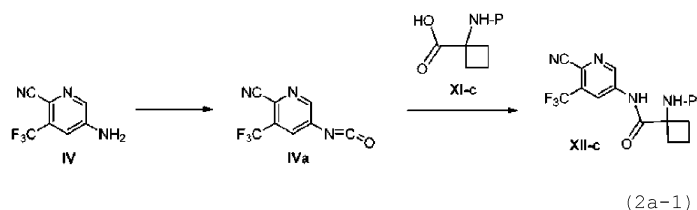
ил)-4-метилморфолинийхлорида (DMTMM) и 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ);

катализатор выбирают из группы, состоящей из 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабисцикло(4.3.0)нон-5-ена (DBN), 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO), триэтиламина, диизопропилэтиламина (DIPEA), 1,5,7-триазабисцикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD), тетраметилгуанидина (TMG), 9-метил-2,3,4,6,7,8-гексагидропиримидо[1,2-а]пиримидина (MTBD), NaH, KOtBu и гексаметилдисилазида лития (LiHMDS);

органический растворитель выбирают из группы, состоящей из толуола, метилтетрагидрофурана (MeТГФ), тетрагидрофурана (ТГФ), изопропилацетата (iPrOAc), дихлорметана (ДХМ) и изопропилового спирта (ИПС).

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что реагент, связывающий амиды, представляет собой 1,1-карбонилдиимдазол, а катализатор представляет собой DBU.

5. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что на этапе (2a-1)



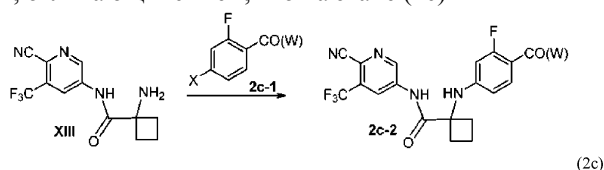
органическое основание выбирают из группы, состоящей из триэтиламина, этилдиизопропиламина и 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана (DABCO);

апротонный растворитель представляет собой ДХМ, толуол, ТГФ или MeТГФ;

температура образования соединения формулы IVa находится в диапазоне от -20 до 50°C; и

нуклеофильное основание выбрано из группы, состоящей из DBU, DBN, DABCO, триэтиламина, TBD, TMG и MTBD.

6. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что на этапе (2c)



источник меди(0) представляет собой медный порошок или губчатую медь; или соль меди(I) выбирают из группы, состоящей из хлорида меди(I), иодида меди(I), бромид меди(I), ацетата меди(I) или бромид меди(I);

реакцию проводят в присутствии ацетата калия, карбоната калия, карбоната цезия, пивалата натрия и CsF; и органический растворитель представляет собой диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетонитрил, пропониитрил, бутиронитрил или амиловый спирт.

7. Способ по п.6, где реакцию проводят в присутствии соли меди (I).

8. Способ по п.6 или 7, где реакцию проводят дополнительно в присутствии лиганда, выбранного из группы, состоящей из 2-ацетилциклогексанона, N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (ТМЭДА) и фенантролина.

9. Способ по любому из пп.6-8, где реакцию проводят дополнительно в присутствии восстанавливающего агента, представляющего собой аскорбат натрия или бисульфит натрия.

10. Способ по любому из пп.6-9, где соединение (XIII) вступает в реакцию с соединением формулы (2c-1):

в присутствии бромид меди (I);

в присутствии ТМЭДА;

в присутствии ацетата калия;

в органическом растворителе DMA; и

при температуре в диапазоне от 80 до 140°C.

11. Способ по любому из пп.6, 8 или 9, где соединение (XIII) вступает в реакцию с соединением формулы (2c-1):

в присутствии источника меди(0), который представляет собой медный порошок или губчатую медь;

в присутствии ацетата калия или пивалата натрия;

в органическом растворителе ДМСО; и

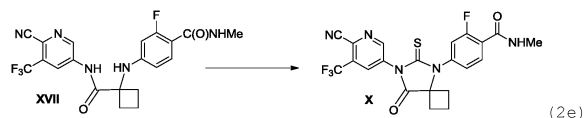
при температуре в диапазоне от 0 до 80°C.

12. Способ любому из пп.6, 8 или 9, где соединение (XIII) вступает в реакцию с соединением формулы (2c-1):

в присутствии источника меди(0), который представляет собой медный порошок или губчатую медь; в присутствии ацетата калия; с дополнительным добавлением соли меди(I), выбранной из группы,

состоящей из хлорида меди(I), иодида меди(I), бромида меди(I) или ацетата меди(I);  
в органическом растворителе ДМСО; и  
при температуре в диапазоне от 0 до 80°C.

13. Способ по п.1, отличающийся тем, что этап (2e) включает этап преобразования соединения (XVII) в соединение (X)



с получением соответствующего соединения формулы (X).

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что способ дополнительно проводят в присутствии органического основания.

15. Способ по п.12 или 14, отличающийся тем, что на этапе (2e):

источник тиокарбонила выбран из группы, состоящей из O,O'-ди(пиридин-2-ил)карбонотиоата, 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-она), ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона, тиофосгена, фенилтионохлорформиата, O-(2-нафтил)тионохлорформиата, толилтионохлорформиата и тиокарбонилбис(бензотриазола);

активирующее средство выбрано из группы, состоящей из ДМАП, NaN и NaOH;

органический растворитель выбран из группы, состоящей из ДМА, DMF, толуола, ДМСО, ацетонитрила (ACN), ТГФ, ДХМ, этилацетата (EtOAc), ацетона, метилэтилкетона (МЕК) и диоксана; и  
органическое основание выбрано из триэтиламина или DIPEA.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что источник тиокарбонила представляет собой 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-он).

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что активирующее средство представляет собой ДМАП.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что органический растворитель представляет собой ДМА.

19. Способ по п.15, отличающийся тем, что источник тиокарбонила представляет собой фенилтионохлорформиат;

активирующее средство представляет собой ДМАП;

органическое основание представляет собой триэтиламин или DIPEA;

органический растворитель представляет собой ДМА; и

этап (2e) проводят при температуре в диапазоне от -20 до 80°C.

20. Способ по п.15, отличающийся тем, что источник тиокарбонила представляет собой фенилтионохлорформиат;

активирующее средство представляет собой ДМАП;

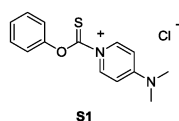
органическое основание представляет собой триэтиламин или DIPEA;

органический растворитель представляет собой ацетон или EtOAc; и

этап (2e) проводят при температуре в диапазоне от -20 до 80°C.

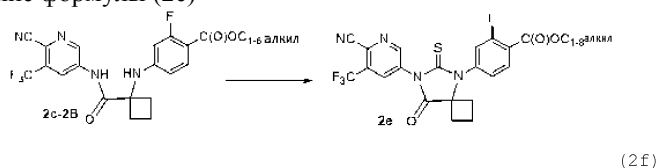
21. Способ по п.20, отличающийся тем, что непосредственно после циклизации добавляют диметиламинопропиламин (DMAPA).

22. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что этап (2e) дополнительно включает этап взаимодействия фенилтионохлорформиата с ДМАП с образованием выделяемой четвертичной соли соединения (S1)

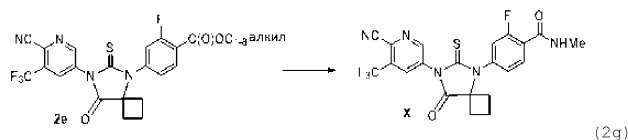


затем этап взаимодействия соединения (XVII) с соединением (S1) в присутствии органического основания, выбранного из триэтиламина или DIPEA, в ДМА при температуре в диапазоне от -20 до 80°C с получением соответствующего соединения (X).

23. Способ по п.1, отличающийся тем, что этап (2f) включает этап преобразования соединения формулы (2c-2b) в соединение формулы (2e)



затем этап (2g)



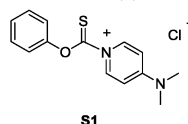
взаимодействия соединения формулы (2e) с метиламином с получением соответствующего соединения (X).

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что активирующее средство выбирают из группы, состоящей из ДМАП, NaH и NaOH, органический растворитель на этапе 2f выбирают из группы, состоящей из диметилацетамида, DMF, толуола, ДМСО, ТГФ, диоксана, ацетона и этилацетата, органический растворитель на этапе 2g выбирают из группы, состоящей из ТГФ, DMF, ДМА, этанола, и их водной смеси.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что на этапе (2g) органический растворитель представляет собой этанол.

26. Способ по п.24, отличающийся тем, что источник тиокарбонила представляет собой фенилтионохлорформиат, активирующее средство на представляет собой ДМАП, органический растворитель на этапе 2f представляет собой ацетон или этилацетат, температура на этапе 2f находится в диапазоне от -20 до 40°C; и органический растворитель на этапе 2g представляет собой этанол.

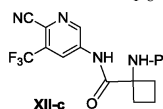
27. Способ по п.23, отличающийся тем, что этап (2f) дополнительно включает этап взаимодействия фенилтионохлорформиата с ДМАП с образованием выделяемой четвертичной соли, соединения (S1)



затем этап взаимодействия соединения формулы (2c-2B) с соединением (S1) в присутствии органического основания, выбранного из триэтиламина или DIPEA, в ДМА при температуре в диапазоне от -20 до 80°C;

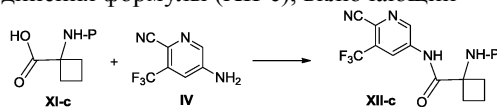
с получением соответствующего соединения формулы (X).

28. Соединение формулы (XII-c), где NH-P представляет собой аминогруппу, защищенную карбаматом, формулы -NH(CO<sub>2</sub>R), где R представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, фенил или арил (C<sub>1-8</sub>) алкил,



29. Соединение по п.28, где P представляет собой трет-бутоксикарбонил.

30. Способ получения соединения формулы (XII-c), включающий



взаимодействие соединения формулы (XI-c) с соединением (IV) в условиях образования амидной связи, где NH-P представляет собой аминогруппу, защищенную карбаматом, формулы -NH(CO<sub>2</sub>R), где R представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, фенил или арил (C<sub>1-8</sub>)алкил);

в присутствии реагента, связывающего амиды;

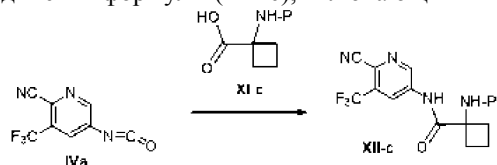
в присутствии катализатора;

в органическом растворителе;

при температуре в диапазоне от 0 до 50°C;

с получением соединения формулы (XII-c).

31. Способ получения соединения формулы (XII-c), включающий



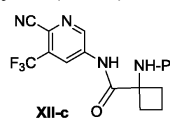
взаимодействие изоцианатного соединения (IVa) с соединением формулы (XI-c), где NH-P представляет собой аминогруппу, защищенную карбаматом, формулы -NH(CO<sub>2</sub>R), где R представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, фенил или арил (C<sub>1-8</sub>) алкил);

в присутствии нуклеофильного основания; и

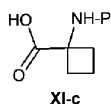
при температуре в диапазоне от -20 до 80°C

с получением соответствующего соединения формулы (XII-c).

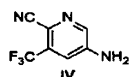
32. Способ получения соединения формулы (XII-c):



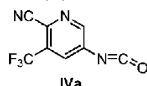
включающий взаимодействие соединения формулы (XI-c):



где NH-P представляет собой аминогруппу, защищенную карбаматом, формулы  $-\text{NH}(\text{CO}_2\text{R})$ , где R представляет собой  $\text{C}_{1-8}$ алкил, фенил или арил ( $\text{C}_{1-8}$ ) алкил); с одним из (а) соединением (IV)



в условиях образования амидной связи; или (b) изоцианатным соединением (IVa)



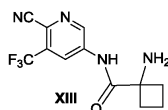
в присутствии ненуклеофильного основания при температуре в диапазоне от  $-20$  до  $80^\circ\text{C}$ , где изоцианатное соединение (IVa) выделяют в реакции соединения (IV) с фосгеном или аналогом фосгена, выбранным из группы, состоящей из трифосгена (бис(трихлорметил)карбоната) и дифосгена (трихлорметил хлорформиата) в присутствии органического основания в апротонном растворителе; с получением соединения формулы (XII-c).

33. Способ по п.30 или 32, где условия образования амидной связи включают взаимодействие соединения (IV) с соединением (XI-c) в присутствии связывающего амиды реагента, выбранного из 1,1-карбонилдиимидазола, ТЗР, EDCI, DMTMM и EEDQ в присутствии катализатора.

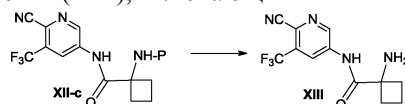
34. Способ по п.33, где связывающий амиды реагент представляет собой 1,1-карбонилдиимидазол и катализатор представляет собой DBU.

35. Способ по п.33, где катализатор представляет собой: (а) амидин, представляющий собой DBU или DBN, (b) третичный амин, представляющий собой DABCO, триэтиламин или DIPEA, (c) гуанидин, представляющий собой TBD, TMG или MTBD, или (d) основание, представляющее собой NaH, KOtBu или LiHMDS.

36. Соединение (XIII)



37. Способ получения соединения (XIII), включающий



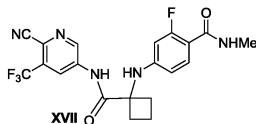
взаимодействие соединения (XII-c), где NH-P представляет собой аминогруппу, защищенную карбаматом, формулы  $-\text{NH}(\text{CO}_2\text{R})$ , где R представляет собой  $\text{C}_{1-8}$ алкил, фенил или арил ( $\text{C}_{1-8}$ ) алкил), в условиях удаления аминозащитной группы;

в органическом растворителе;

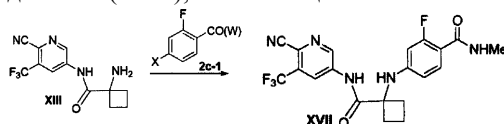
при температуре выше температуры окружающей среды;

с получением соединения (XIII).

38. Соединение (XVII)



39. Способ получения соединения (XVII), включающий



взаимодействие соединения (XIII) с соединением формулы (2c-1), где X представляет собой хлор, бром или йод и W представляет собой метиламиногруппу;

в присутствии (а) источника меди (0), представляющего собой порошок меди или губчатую медь, или (b) соли меди(I), выбранной из хлорида меди(I), йодида меди(I), бромиды меди(I) и ацетата меди(I);

в присутствии ацетата калия, карбоната калия, карбоната цезия, пивалата натрия или CsF;

в органическом растворителе, выбранном из DMF, ДМА, ДМСО, ацетонитрила, пропионитрила, бутиронитрила или амилового спирта; и при температуре в диапазоне от  $0$  до  $140^\circ\text{C}$ ;

с получением соответствующего соединения формулы (XVII).

40. Способ по п.39, где соединение формулы (XIII) подвергают взаимодействию в присутствии (b)



соли меди(I).

41. Способ по п.39 или 40, отличающийся тем, что способ дополнительно проводят в присутствии лиганда, выбранного из группы, состоящей из 2-ацетилциклогексанона, ТМЭДА и фенантролина.

42. Способ по любому из пп.39-41, отличающийся тем, что способ дополнительно проводят в присутствии восстанавливающего агента, представляющего собой аскорбат натрия или бисульфит натрия.

43. Способ получения соединения (X) из соединения (XVII), включающий



взаимодействие соединения (XVII) с источником тиокарбонила, выбранным из O,O'-ди(пиридин-2-ил)карбонотиоата, 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-она), ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона, тиофосгена, арилтионохлорформиата (где арил представляет собой фенил, нафтил или толил) и тиокарбонил бис(бензотриазола);

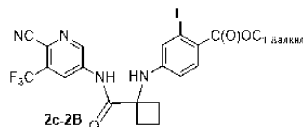
в присутствии активирующего средства, выбранного из ДМАП, NaN или NaOH;

в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из ДМА, DMF, толуола, ДМСО, ACN, ТГФ, ДХМ, EtOAc, ацетона, МЕК и диоксана; и

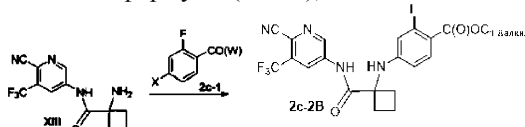
при температуре в диапазоне от -20 до 100°C; с получением соответствующего соединения формулы (X).

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что способ дополнительно проводят в присутствии органического основания, выбранного из триэтиламина или DIPEA.

45. Соединение формулы (2с-2В)



46. Способ получения соединения формулы (2с-2В), включающий



взаимодействие соединения (XIII) с соединением формулы (2с-1), где X представляет собой хлор, бром или йод и W представляет собой C<sub>1-8</sub>алкокси;

в присутствии (а) источника меди(0), представляющего собой порошок меди или губчатую медь, или (б) соли меди(I), выбранной из хлорида меди(I), йодида меди(I), бромид меди(I) и ацетата меди(I);

в присутствии ацетата калия, карбоната калия, карбоната цезия, пивалата натрия или CsF;

в органическом растворителе, выбранном из DMF, ДМА, ДМСО, ацетонитрила, пропионитрила, бутиронитрила или амилового спирта;

при температуре в диапазоне от 0 до 140°C;

с получением соответствующего соединения формулы (2с-2В).

47. Способ по п.46, где соединение формулы (XIII) подвергают взаимодействию в присутствии (б) соли меди (I).

48. Способ по п.46 или 47, отличающийся тем, что взаимодействие проводят дополнительно в присутствии лиганда, выбранного из группы, состоящей из 2-ацетилциклогексанона, ТМЭДА и фенантролина.

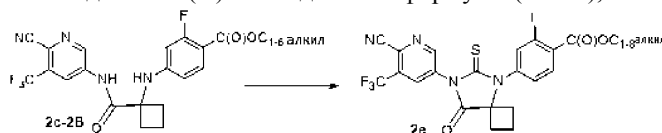
49. Способ по любому из пп.46-48, отличающийся тем, что взаимодействие проводят дополнительно в присутствии восстанавливающего агента, представляющего собой аскорбат натрия или бисульфит натрия.

50. Способ по любому из пп.39-42 или 46-49, включающий взаимодействие соединения (XIII) с соединением формулы (2с-1) в присутствии бромид меди(I); в присутствии ТМЭДА; в присутствии ацетата калия; в органическом растворителе ДМА; при температуре в диапазоне от 80 до 140°C.

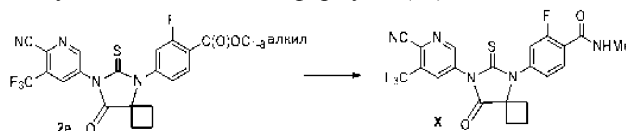
51. Способ по любому из пп.39-42 или 46-49, включающий взаимодействие соединения (XIII) с соединением формулы (2с-1) в присутствии источника меди(0), представляющего собой порошок меди или губчатую медь; в присутствии ацетата калия или пивалата натрия; в органическом растворителе ДМСО; при температуре в диапазоне от 0 до 80°C.

52. Способ по любому из пп.39-42 или 46-49, включающий взаимодействие соединения (XIII) с соединением формулы (2с-1) в присутствии источника меди(0), представляющего собой порошок меди или губчатую медь; в присутствии ацетата калия; с дополнительным добавлением соли меди(I), выбранной из хлорида меди(I), йодида меди(I), бромид меди(I) и ацетата меди(I); в органическом растворителе ДМСО; при температуре в диапазоне от 0 до 80°C.

53. Способ получения соединения (X) из соединения формулы (2с-2В), включающий



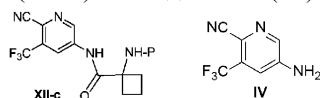
взаимодействие соединения формулы (2с-2В) с источником тиокарбонила;  
в присутствии активирующего средства;  
в органическом растворителе;  
при температуре в диапазоне от -20 до 100°C;  
с получением соответствующего соединения формулы (2е); затем



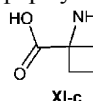
взаимодействие соединения формулы (2е) с метиламином;  
в органическом растворителе;  
при температуре в диапазоне от 18 до 22°C;  
с получением соответствующего соединения (X).

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что источник тиокарбонила выбирают из O,O'-ди(пиридин-2-ил)карбонотиоата, 1,1'-тиокарбонилбис (пиридин-2(1H)-она), ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона, тиофосгена, фенилтионохлорформиата, O-(2-нафтил)тионохлорформиата, толилтионохлорформиата и тиокарбонил бис(бензотриазола); активирующее средство выбирают из ДМАП, NaN или NaOH; органический растворитель, который используют для получения соединения формулы (2е) выбирают из группы, состоящей из ДМА, DMF, толуола, ДМСО, ТГФ и диоксана; и органический растворитель, который используют для получения соединения (X) выбирают из группы, состоящей из ТГФ, DMF, ДМА, этанола и их водных смесей.

55. Способ получения соединения (XII-с) из соединения (IV)



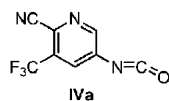
включающий взаимодействие соединения формулы (XI-с):



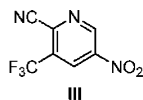
где Р представляет собой аминозащитную группу, с одним из следующих:

(а) соединением (IV) в условиях образования амидной связи, в присутствии реагента, связывающего амиды; в присутствии катализатора; в органическом растворителе; и при температуре в диапазоне от 0°C до 50°C; или

(b) изоцианатным соединением (IVa)



в присутствии ненуклеофильного основания при температуре в диапазоне от -20 до 80°C, где изоцианатное соединение (IVa) выделяют в реакции соединения (IV) с фосгеном или аналогом фосгена в присутствии органического основания в апротонном растворителе; и где соединение (IV) получают путем восстановления соединения (III)



с получением соединения формулы (XII-с).

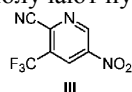
56. Способ по п.55, где NH-P представляет собой аминогруппу, защищенную карбаматом, формулы -NHCO<sub>2</sub>R, где R представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, фенил или арил (C<sub>1-8</sub>) алкил.

57. Способ по п.55, условия образования амидной связи включают взаимодействие соединения (IV) с соединением (XI-с) в присутствии связывающего амиды реагента, выбранного из 1,1-карбонил-диимидазола (CDI), пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (EDCI), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорида (DMTMM) и 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ) в присутствии катализатора.

58. Способ по п.57, где катализатор представляет собой: (1) амидин, такой как 1,8-диазабицикло [5,4,0]ундец-7-ен (DBU) или 1,5-диазабицикло(4.3.0)нон-5-ена (DBN), (2) третичный амин, такой как 1,4-

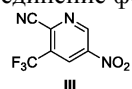
диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), триэтиламин или диизопропилэтиламин (DIPEA), (3) гуанидин, такой как 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (TBD), тетраметилгуанидин (TMG) или 9-метил-2,3,4,6,7,8-гексагидропиримидо[1,2-а]пиримидин (MTBD), или (4) основание, такое как NaH, KOtBu и гексаметилдисульфида лития (LiHMDS).

59. Способ по п.55, где соединение (IV) получают путем взаимодействия соединения (III)

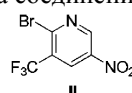


с суспензией катализатора в органическом растворителе или смеси растворителей, выбранных из группы, состоящей из ксиленов и бутиронитрила, в присутствии газообразного водорода при температуре 70°C с получением соединения (IV); где суспензию катализатора получают путем добавления H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> к суспензии 5% платинового катализатора на углеродном носителе F101 R/W и деионизированной воды при перемешивании, и затем добавления к суспензии NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> при перемешивании.

60. Способ по любому из пп.55-59, где соединение формулы (III)

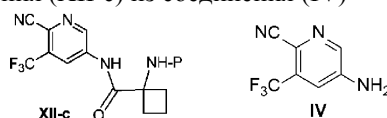


получают путем взаимодействия раствора соединения (II)

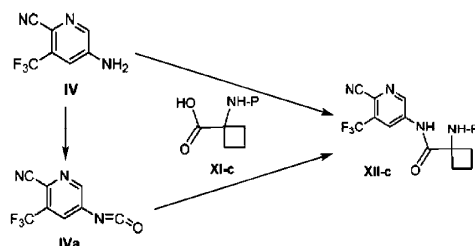


в ксилене с цианидом натрия в присутствии йодида меди(I) в бутиронитриле при температуре 120°C с получением соединения (III).

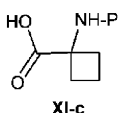
61. Способ получения соединения (XII-с) из соединения (IV)



в соответствии со схемой



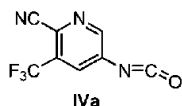
где способ включает взаимодействие соединения (XI-с)



где P представляет собой аминозащитную группу, с одним из следующих:

(а) соединением (IV) в условиях образования амидной связи; в присутствии реагента, связывающего амиды; и в присутствии катализатора; в органическом растворителе; при температуре в диапазоне от 0 до 50°C; или

(б) изоцианатным соединением (IVa)



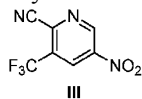
в присутствии ненуклеофильного основания; при температуре в диапазоне от -20 до 80°C; где изоцианатное соединение (IVa) получают путем взаимодействия соединения (IV) с фосгеном или аналогом фосгена в присутствии органического основания в апротонном растворителе; с получением соответствующего соединения формулы (XII-с).

62. Способ по п.61, где NH-P представляет собой аминогруппу, защищенную карбаматом, формулы -NHCO<sub>2</sub>R, где R представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, фенил или арил (C<sub>1-8</sub>)алкил.

63. Способ по п.61 или 62, где условия образования амидной связи включают взаимодействие соединения (IV) с соединением (XI-с) в присутствии реагента, связывающего амиды, выбранного из 1,1-карбонилдимидазола, T3P, EDCI, DMTMM или EEDQ в присутствии катализатора.

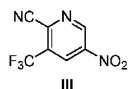
64. Способ по п.63, где катализатор представляет собой (1) амидин, такой как DBU или DBN, (2) третичный амин, такой как DABCO, триэтиламин или DIPEA, (3) гуанидин, такой как TBD, TMG или MTBD, или (4) основание, такое как NaH, KOtBu и LiHMDS.

65. Способ по п.61, где соединение (IV) получают взаимодействием соединения (III)

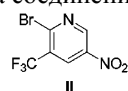


с суспензией катализатора в органическом растворителе или смеси органических растворителей, выбранных из группы, состоящей из ксиленов и бутиронитрила в присутствии газообразного водорода при температуре 70°C с получением соединения (IV); где суспензию катализатора получают путем добавления  $\text{H}_3\text{PO}_2$  к суспензии 5% платинового катализатора на углеродном носителе F101 R/W и деионизированной воды при перемешивании и последующего добавления  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  к суспензии при перемешивании;

где соединение (III)

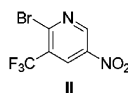


получают путем взаимодействия раствора соединения (II)

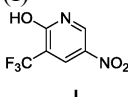


в ксиленях с цианидом натрия в присутствии йодида меди(I) в бутиронитриле при температуре 120°C с получением соединения (III).

66. Способ по п.65, где соединение (II)



получают путем смешивания соединения (I)



в присутствии гидробромида триэтиламина; в присутствии DMF в ксиленях в качестве растворителя; добавления раствора оксидобромида фосфора в ксиленях к соединению (I); нагревания до 100°C в течение 3 ч; затем охлаждения реакционной смеси до 70°C, и затем добавлением NaOH с получением соединения (II).

