

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290862 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.18

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.04

(54) СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ, ИМЕЮЩЕГО ФОРМУЛУ (I)

(31) 62/943,851

(32) 2019.12.05

(33) US

(86) PCT/EP2020/084580

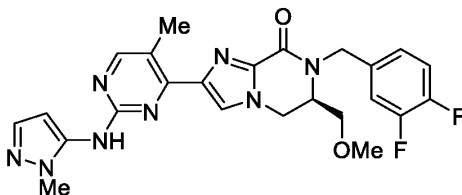
(87) WO 2021/110893 2021.06.10

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Дубиез Жером, Тёрнер Эндрю, Чабб
Ричард (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Способ и промежуточные соединения для получения соединения, имеющего формулу (I).



202290862

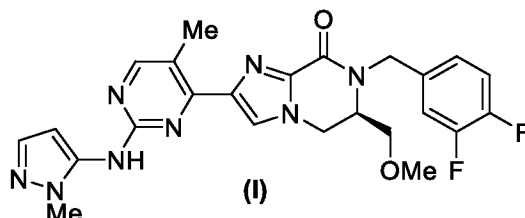
A1

A1

202290862

СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ, ИМЕЮЩЕГО ФОРМУЛУ (I)

Настоящее изобретение относится к способу и промежуточным соединениям для получения соединения, имеющего формулу (I):



или его фармацевтически приемлемой соли или сокристалла.

В международной патентной заявке WO 2017/080979 A1 соединение, имеющее формулу (I) (Пример 18 указанной заявки), описано как ингибитор регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK), и отмечено его применение для лечения рака. В заявке WO 2017/080979 A1 дополнительно описан сокристалл адипиновой кислоты и соединения, имеющего формулу (I) (Пример 34 указанной заявки). Соединение, имеющее формулу (I), также имеет следующее химическое наименование: (*R*)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-8(5*H*)-он.

В заявке WO 2017/080979 A1 дополнительно описан способ получения соединения, имеющего формулу (I), который кратко представлен ниже на схеме 1. На схеме 1 имеются следующие сокращенные обозначения: SEM = 2-(триметилсилил)этоксиметил; NBS = *N*-Бромсукцинимид; pin = пинаколато; Ac = ацил; TFA = трифторуксусная кислота; 18-crown-6 = 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан; Boc = *tert*-бутилоксикарбонил.

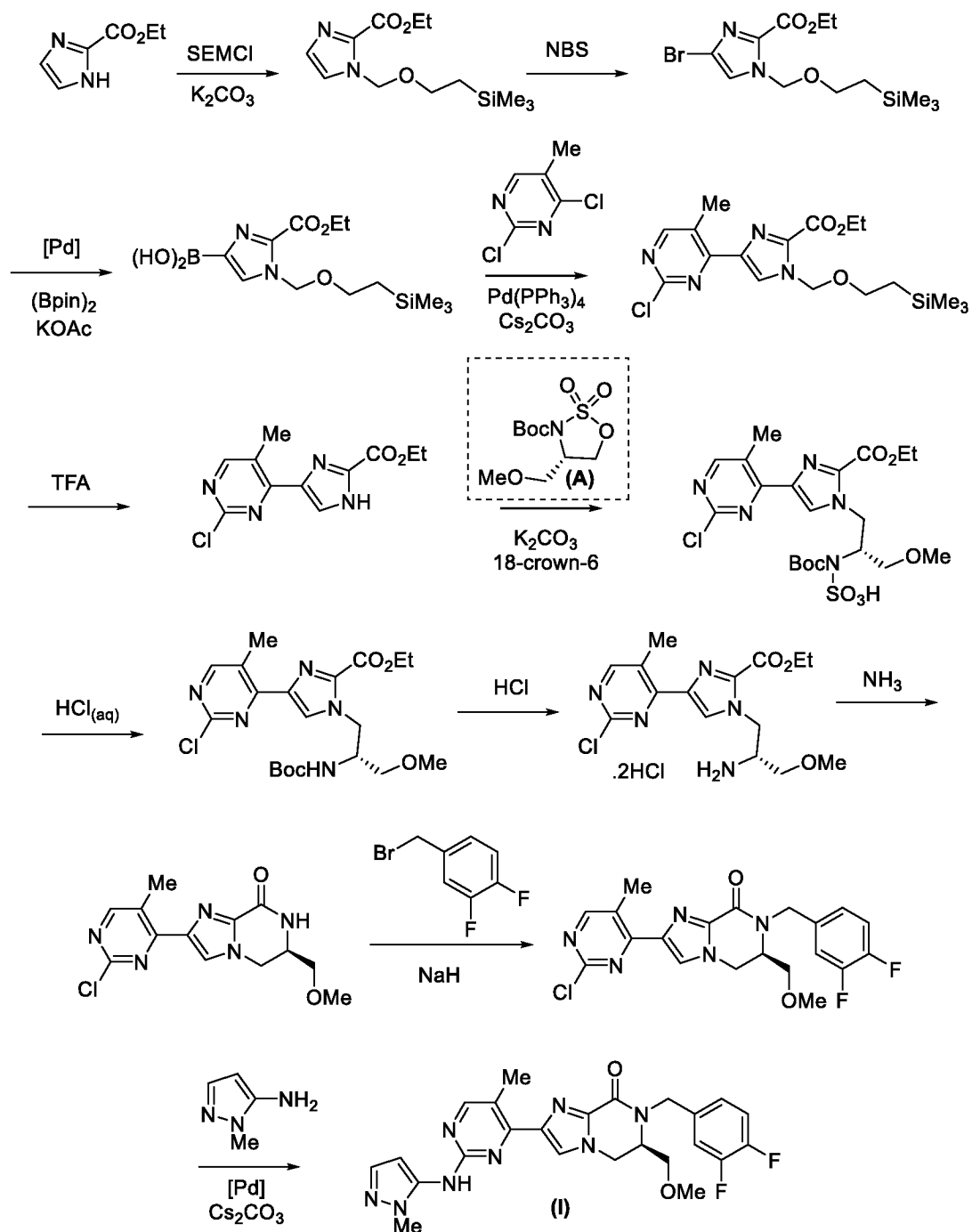
Несмотря на то, что путь синтеза, описанный в документах предшествующего уровня техники, представляет собой надежный способ получения соединения, имеющего формулу (I) в лабораторном масштабе, этот путь имеет ряд недостатков. Они включают:

(i) относительно длинную схему синтеза, включающую в наиболее длинной последовательности выделение 10 промежуточных соединений;

(ii) Этот вариант синтеза зависит от соединения, имеющего формулу (A), также известного под химическим наименованием трет-бутил-(4*S*)-4-(метоксиметил)-2,2-диоксооксатиазолидин-3-карбоксилат, который имеет высокую стоимость и ограниченную химическую стабильность при комнатной температуре; и

(iii) для полученного этим способом соединения, имеющего формулу (I), требовалась хроматографическая очистка, проведение которой в крупных масштабах требует серьезных затрат.

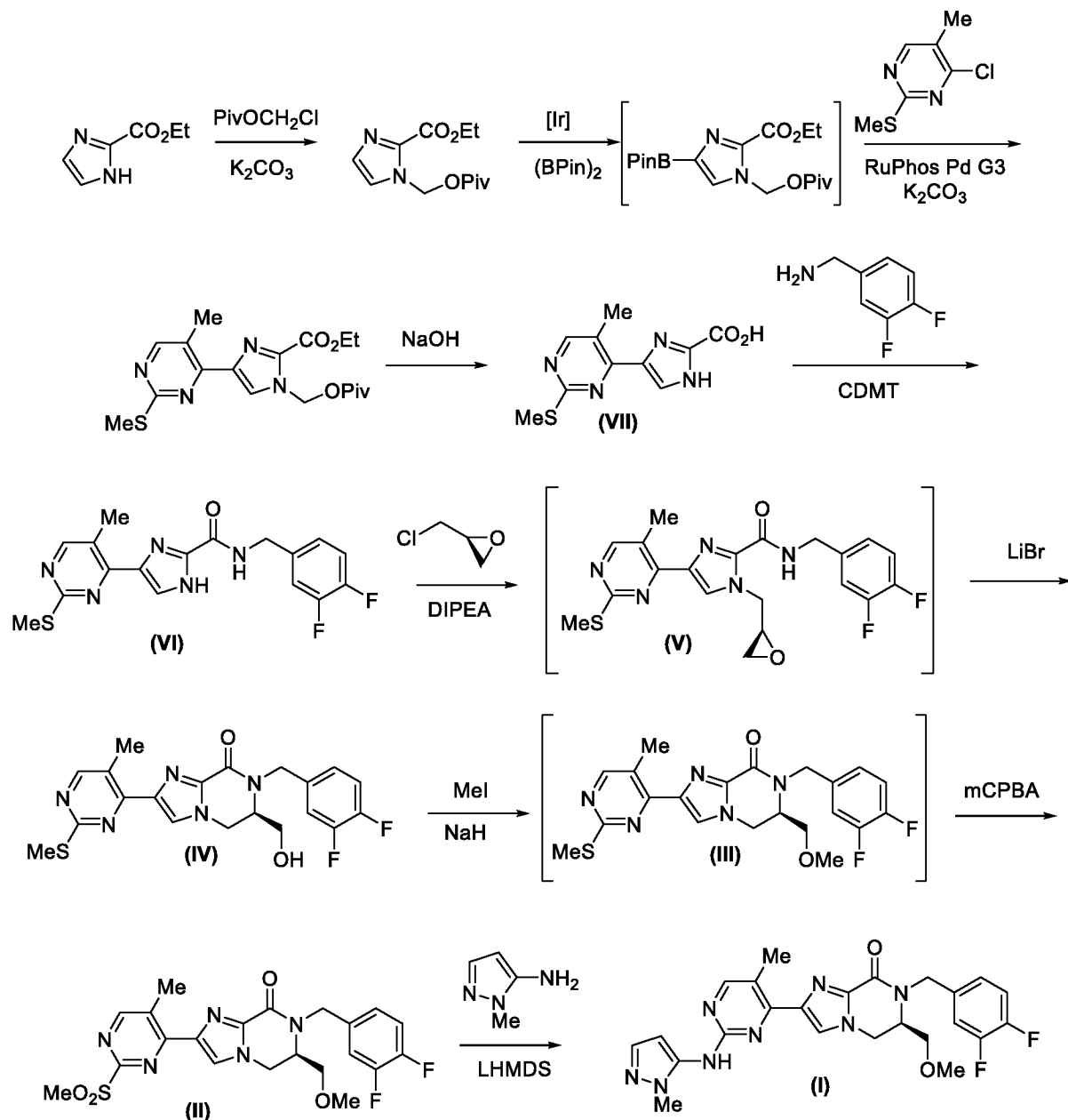
Схема 1



Таким образом, несмотря на то, что представленный на схеме 1 путь синтеза вполне подходит для получения соединения, имеющего формулу (I), в лабораторном масштабе, имеется необходимость в создании способа, подходящего для крупномасштабного синтеза соединения, имеющего формулу (I).

В настоящее время обнаружен усовершенствованный способ синтеза, который по существу устраняет недостатки, описанные выше. Этот усовершенствованный способ представлен ниже на схеме 2.

Схема 2



На схеме 2 использованы следующие дополнительные сокращенные обозначения: Piv = пивалоил; RuPhos Pd G3 = метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил-криста)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II); CDMT = 2-хлор-4,6,-диметокси-1,3,5-триазин; DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин; mCPBA = *мета*-хлорпероксибензойная кислота; и LHMDS = бис(триметилсилил)амид лития. Квадратные

скобки указывают на то, что выделять соединение при проведении последовательности этапов синтеза необязательно.

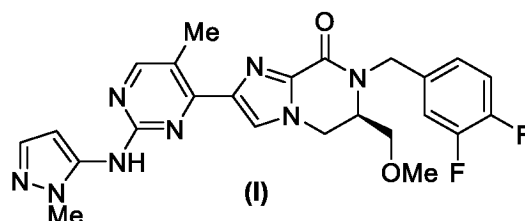
Было показано, что усовершенствованный способ, представленный на схеме 2, подходит для получения соединения, имеющего формулу (I), в масштабе нескольких килограммов. В частности:

(i) нет необходимости в выделении соединений, имеющих формулу (V) или формулу (III), в результате чего требуется выделение только 6 промежуточных соединений;

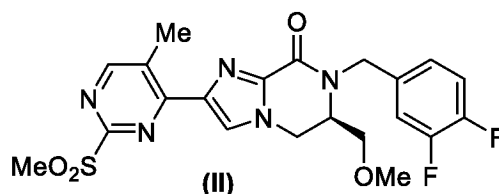
(ii) в усовершенствованном способе нет необходимости в использовании соединения, имеющего формулу (A), что снижает стоимость продуктов, и

(iii) соединение, имеющее формулу (I), образуется с достаточной чистотой, то есть оно может быть выделено кристаллизацией с адипиновой кислотой, образуя сокристалл адипиновой кислоты и соединения, имеющего формулу (I), что позволяет не применять хроматографию.

Первый аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, имеющего формулу (I):



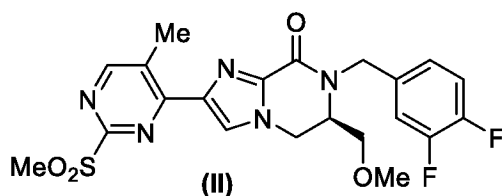
включающему реакцию соединения, имеющего формулу (II), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфонилпириимидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8-она



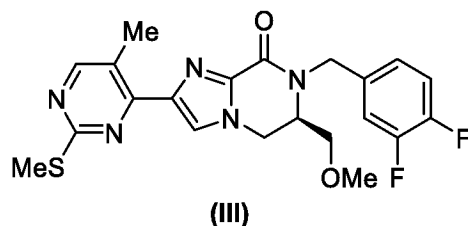
с 2-метилпиазол-3-амином (VIII)



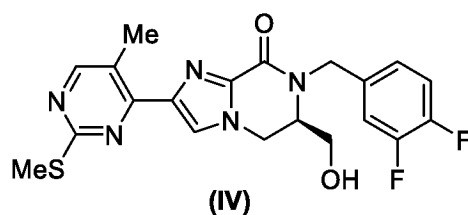
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, имеющему формулу (II), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфонилпириимидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8-ону:



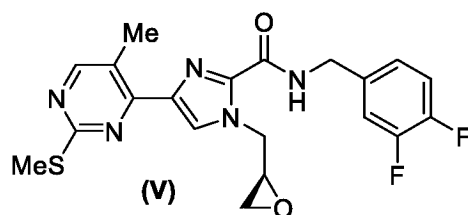
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, имеющему формулу (III), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8-ону:



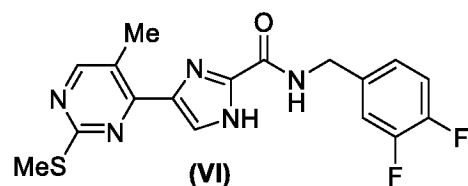
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, имеющему формулу (IV), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(гидроксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8-ону:



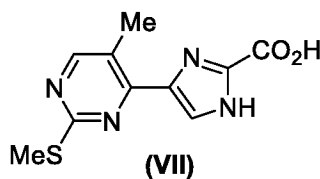
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, имеющему формулу (V), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-[(2*R*)-оксиран-2-ил]метил]имидазол-2-карбоксамиду:



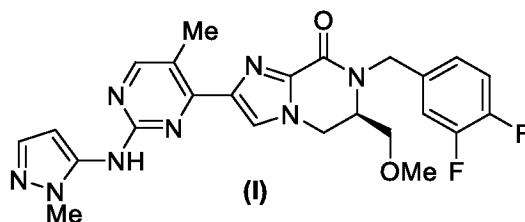
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, имеющему формулу (VI), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоксамиду:



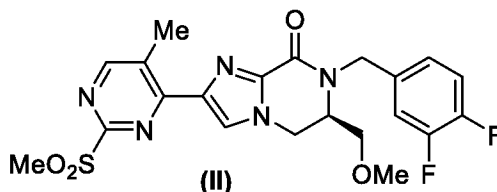
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, имеющему формулу (VII), 4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоте:



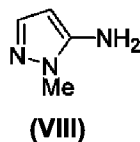
Как было указано выше, изобретение относится к способу получения соединения, имеющего формулу (I):



где способ включает стадию (i) проведения реакции соединения, имеющего формулу (II), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфонил-пиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8-она:

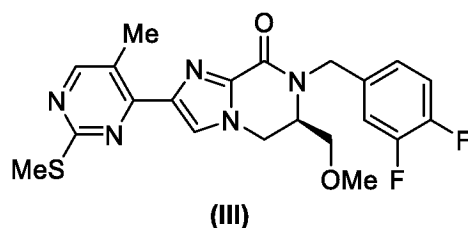


с 2-метилпирозол-3-амином (VIII):



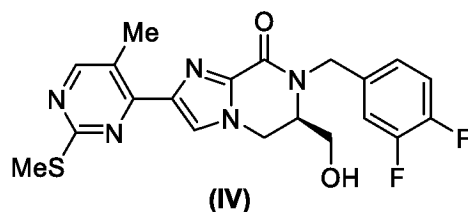
В одном из воплощений реакцию проводят в присутствии основания, такого как бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид калия, *трет*-бутилат калия или гидрид натрия. В одном из дополнительных воплощений основание представляет собой бис(триметилсилил)амид лития.

В некоторых воплощениях способ включает дополнительную стадию (ii) получения соединения, имеющего формулу (II), по реакции соединения, имеющего формулу (III), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8-она



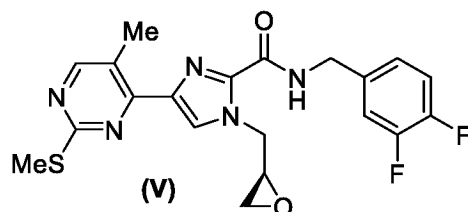
с окислителем. В некоторых воплощениях окислитель представляет собой пероксид водорода, оксон или mCPBA. В других воплощениях окислитель представляет собой mCPBA.

В некоторых воплощениях способ включает дополнительную стадию (iii) получения соединения, имеющего формулу (III), по реакции соединения, имеющего формулу (IV), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(гидроксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-она



с метилирующим агентом, так как метилйодид, диметилсульфат или метилтрифлат (метилтрифторметансульфонат). В других воплощениях метилирующий агент представляет собой метилйодид. В других воплощениях реакцию проводят в присутствии основания, такого как гидрид натрия, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид калия или *трет*-бутилат калия. В других воплощениях основание представляет собой гидрид натрия.

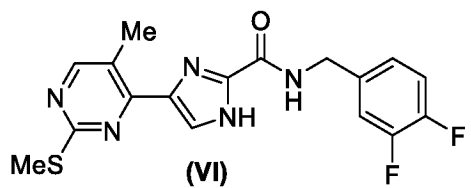
В некоторых воплощениях способ включает дополнительную стадию (iv) получения соединения, имеющего формулу (IV), по реакции соединения, имеющего формулу (V), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-[[2*R*]-оксиран-2-ил]метил]имидазол-2-карбоксамида



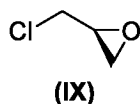
с бромидом лития.

В некоторых воплощениях способ включает дополнительную стадию (v) получения соединения, имеющего формулу (V), по реакции соединения, имеющего формулу (VI), *N*-

[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоксамида

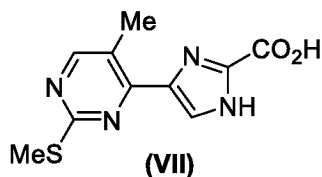


с (*S*)-(+)-эпихлоргидрином (IX)

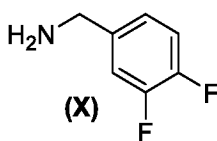


В некоторых воплощениях реакцию проводят в присутствии 4-диметиламинопиридина. В других воплощениях реакцию проводят в присутствии основания, такого как DIPEA, триэтиламин или трибутиламин. В других воплощениях основание представляет собой DIPEA.

В некоторых воплощениях способ включает дополнительную стадию (vi) получения соединения, имеющего формулу (VI), по реакции соединения, имеющего формулу (VII), 4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты

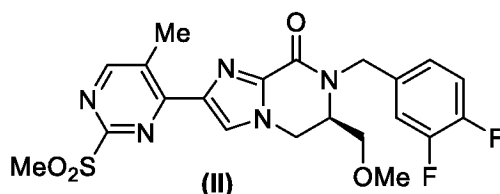


с (3,4-дифторфенил)метанамином (X)



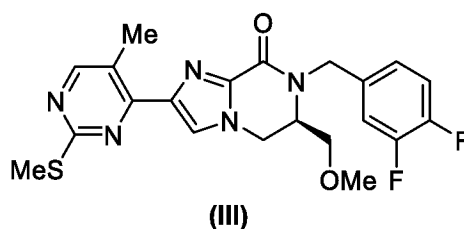
В других воплощениях реакцию проводят в присутствии реагента для образования пептидной связи, такого как 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин в комбинации с 4-метилморфолином, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид в комбинации с гидроксibenзотриазолом, гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония, ангидрид пропанфосфоновой кислоты, тетрафторборат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония, 1,1'-карбонилдиимидазол, реагент, образующий галогенид кислоты, или реагент, образующий ангидрид кислоты. В других воплощениях реагент для образования пептидной связи представляет собой 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин в комбинации с 4-метилморфолином.

Одно из воплощений относится к соединению, имеющему формулу (II), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-ону:



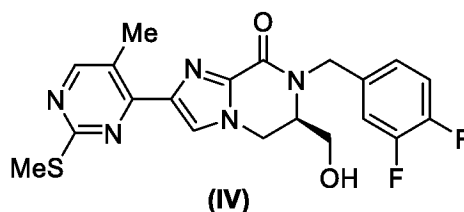
В одном из дополнительных воплощений соединение, имеющее формулу (II), находится в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном из дополнительных воплощений соединение, имеющее формулу (II) находится в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем $\geq 99\%$.

Одно из воплощений относится к соединению, имеющему формулу (III), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-ону



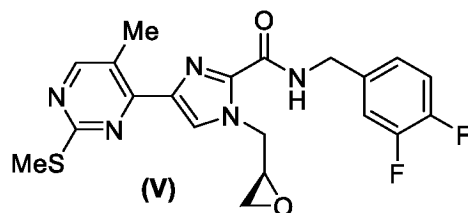
В одном из дополнительных воплощений соединение, имеющее формулу (III), находится в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном из дополнительных воплощений соединение, имеющее формулу (III), находится в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем $\geq 99\%$.

Одно из воплощений относится к соединению, имеющему Формулу (IV), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(гидроксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-ону



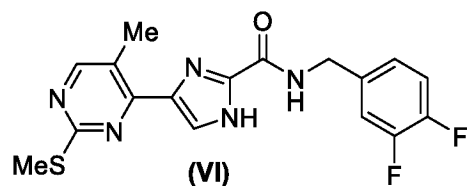
В одном из дополнительных воплощений соединение, имеющее формулу (IV), находится в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном из дополнительных воплощений соединение, имеющее формулу (IV), находится в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем $\geq 99\%$.

Одно из воплощений относится к соединению, имеющему формулу (V), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-[[*(2R)*-оксиран-2-ил]метил]имидазол-2-карбоксамиду

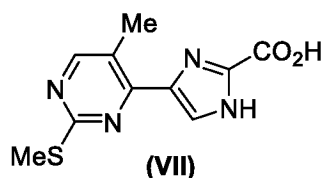


В одном из дополнительных воплощений соединение, имеющее формулу (V), находится в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном из дополнительных воплощений соединение, имеющее формулу (V), находится в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 99\%$.

Одно из воплощений относится к соединению, имеющему формулу (VI), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоксамиду



Одно из воплощений относится к соединению, имеющему Формулу (VII), 4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоте.



Соединения, описанные в настоящей работе, могут образовывать соли присоединения кислоты или соли присоединения основания.

В общем, соль присоединения кислоты может быть получена с использованием различных неорганических или органических кислот. Обычно такие соли получают, например, смешиванием соединения с кислотой (например, со стехиометрическим количеством кислоты), применяя различные способы, известные в данной области техники. Смешивание может быть произведено в воде, в органическом растворителе (например, в эфире, этилацетате, этаноле, изопропаноле или ацетонитриле) или в смеси воды и органического растворителя. Соль присоединения кислоты может быть получена, например, с использованием неорганической кислоты, выбранной из группы, состоящей из соляной кислоты.

Если соединение может образовывать соли присоединения основания, то может быть получена, например, соль щелочного металла (такого как натрий, калий или литий) или щелочноземельного металла (такого как кальций) посредством обработки соединения гидроксидом или алкоголятом (например, этилатом или метилатом) щелочного металла или щелочноземельного металла или подходящим щелочным органическим амином (например, холином или меглюмином) в водной среде.

Общие принципы и методики получения солей можно найти в Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Соединения, описанные в настоящей работе, могут существовать в сольватированных формах и несольватированных формах. Например, сольватированная форма может представлять собой гидратированную форму, такую как полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или форму с альтернативным количеством гидратационной воды. Настоящее изобретение включает все такие сольватированные и несольватированные формы.

Атомы соединений и солей, описанных в настоящей работе, могут представлять собой изотопы соответствующих элементов. Настоящее изобретение включает все такие соединения, в которых атом заменен на один или более своих изотопов (например, соединение, в котором один или более атом углерода представляет собой изотоп углерода ^{11}C или ^{13}C , или в котором один или более атомов водорода представляют собой изотоп ^2H или ^3H).

Соединение, имеющее формулу (I), полученное способами, описанными в настоящей работе, может быть применено для получения препаратов, таких как таблетки, применяемых в качестве медикаментов для лечения рака. Подходящие препараты и терапевтическое применение получаемых из них медикаментов описаны в документе WO 2017/080979 A1, содержание которого включено в настоящую работу посредством ссылки.

Различные воплощения изобретения проиллюстрированы нижеследующими примерами. Следует понимать, что изобретение не ограничено приведенными примерами. При осуществлении примеров обычно:

- i. если не указано иное, операции производили при обычной температуре, т.е. от приблизительно 17 до 30°C, в атмосфере инертного газа, такого как азот;
- ii. выходы, если они приведены, не обязательно являются максимально возможными выходами;
- iii. структуры соединений были подтверждены посредством ядерной магнитно-резонансной (ЯМР) спектроскопии, величины химических сдвигов ЯМР определены в

масштабе дельта. Спектры протонного магнитного резонанса регистрировали с помощью спектрометра Bruker Advance 700 (700 МГц), Bruker Avance 500 (500 МГц), Bruker 400 (400 МГц) или Bruker 300 (300 МГц); если не указано иное, определения проводили при температуре приблизительно от 20 до 30°C; были использованы следующие сокращения: s = синглет; d = дублет; t = триплет; q = квартет; p = пентет/квинтет; m = мультиплет; dd = дублет дублетов; ddd = дублет дублета дублетов; dt = дублет триплетов; td = триплет дублетов; qd = квартет дублетов; bs = уширенный сигнал;

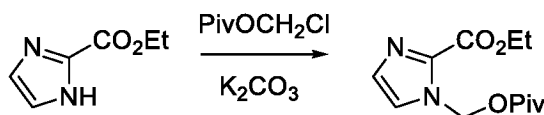
iv. соединения также характеризовали посредством масс-спектрометрии высокого разрешения с последующим проведением жидкостной хроматографии (МС-ЖХ). Анализ МС-ЖХ проводили с помощью устройства для СВЭЖХ Waters H-Class Bio, присоединенного к масс-спектрометру Waters Synapt G2-Si с электрораспылительной ионизацией, работающему в режиме электрораспыления положительно заряженных ионов, и колонки Acquity BEH RP18 (2,1 x 100 мм, 1,7 мм) при скорости потока 0,6 мл/мин., применяя систему растворителей типа 90/5/5 A/B/C к 5/90/5 A/B/C в течение 12 минут с последующим удержанием 5/90/5 A/B/C в течение 1,2 минут, где A = вода, B = ацетонитрил и C = 250 mM раствор ацетата аммония в воде;

v. наименования согласно ИЮПАК генерировали с помощью программного обеспечения BIOVIA™ Draw, версия 16.1;

vi. использовали следующие обозначения: CDMT = 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин; CPME = простой циклопропилметилловый эфир; DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин; DMF = диметилформамид; LHMDs = бис(триметилсилил)амид лития; mCPBA = мета-хлорпероксибензойная кислота; Piv = пивалоил; и RuPhos Pd G3 = метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II);

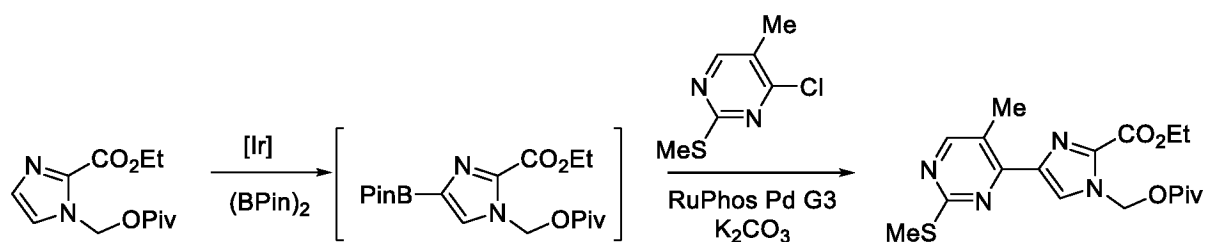
vii. затравочный сокристалл (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-[5-метил-2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-она и адипиновой кислоты соответствовал примеру 34 документа WO 2017/080979 A1 (стр. 180 указанного документа) и может быть получен способом, описанным в указанном документе.

Этил-1-(2,2-диметилпропаноилоксиметил)имидазол-2-карбоксилат



Хлорметилпивалат (632,5 ммоль, 95,25 г, 91,15 мл) добавляли по каплям в течение 2 часов в перемешиваемую смесь этил-1H-имидазол-2-карбоксилата (80,58 г, 575,0 ммоль), карбоната калия (690,0 ммоль, 95,36 г) и ацетонитрила (730 мл) при 40°C. Затем полученную смесь перемешивали в течение 20 часов при 40°C. Затем смесь охлаждали до 20°C и фильтровали, промывая ацетонитрилом (160 мл). Полученный фильтрат концентрировали в вакууме. Оставшийся ацетонитрил удаляли в течение трех циклов обработки остатка гептаном и последующей концентрацией полученной смеси в вакууме. Затем полученную суспензию фильтровали и промывали гептаном (160 мл), получая указанное в заглавии соединение в виде почти белого твердого вещества (134 г, 92%); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆ (гексадеутеродиметилсульфоксид)) δ м.д. (миллионные доли): 1,1 (s, 9 H) 1,3 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 4,3 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 6,2 (s, 2 H) 7,1 (d, J=1,1 Гц, 1 H) 7,6 (d, J=1,1 Гц, 1 H); m/z = 254,28.

Этил-1-(2,2-диметилпропаноилоксиметил)-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидазол-2-карбоксилат

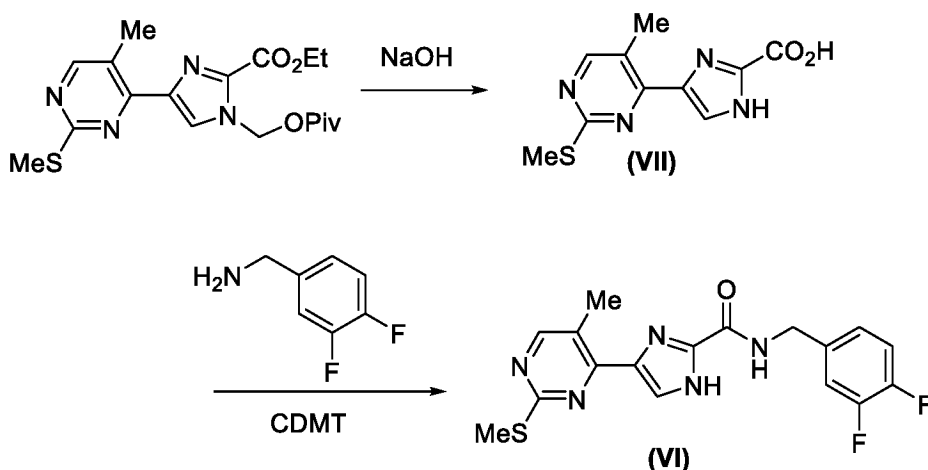


Димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (2,06 ммоль, 1,37 г) добавляли в перемешиваемую смесь этил-1-(2,2-диметилпропаноилоксиметил)имидазол-2-карбоксилата (138 ммоль, 35,0 г), бис(пинаколато)дибора (145 ммоль, 36,7 г) и 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (4,13 ммоль, 0,976 г) в CPME (140 мл), и полученную смесь перемешивали при 53°C в течение 1 часа. Затем полученную смесь фильтровали, промывали CPME (35 мл) и получали неочищенное промежуточное соединение, этил-1-(2,2-диметилпропаноилоксиметил)-4-метиимидазол-2-карбоксилат.

К смеси 4-хлор-5-метил-2-(метилсульфанил)пиримидина (138 ммоль, 24,0 г), карбоната калия (275 ммоль, 38,0 г), CPME (280 мл) и воды (140 мл) добавляли RuPhos Pd G3 (3,44 ммоль, 2,88 г), и полученную смесь перемешивали при 55°C. К полученной смеси добавляли неочищенное промежуточное соединение, этил-1-(2,2-диметилпропаноилоксиметил)-4-метиимидазол-2-карбоксилат, и смесь затем перемешивали при 55°C в течение 1 часа. Затем смесь фильтровали через ЦелитTM (35,0 г) при 40°C и промывали CPME (35 мл). Водный слой полученного фильтрата удаляли, и органический слой промывали водой (140 мл). Затем органический слой концентрировали

в вакууме и охлаждали до 5°C, получая твердое вещество, которое фильтровали и промывали СРМЕ (35 мл), получая указанное в заглавии соединение в виде светло-розового твердого вещества (54,0 г, 138 ммоль); ¹H ЯМР (500 МГц, дейтерированный хлороформ) δ м.д.: 1,0 (s, 9 H) 1,5 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,3 (d, J=0,5 Гц, 3 H) 2,6 (s, 3 H) 4,5 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 6,7 (s, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 8,5 - 8,5 (m, 1 H); m/z = 392,47.

N-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксамид

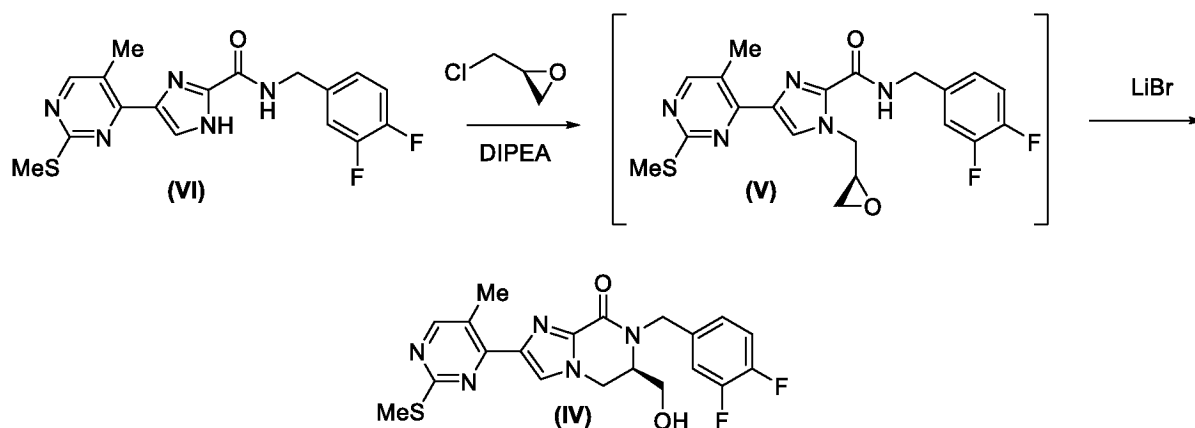


Водный раствор гидроксида натрия (2,0 М, 441,2 ммоль, 220,6 мл) добавляли по каплям в течение 15 минут в перемешиваемую смесь этил-1-(2,2-диметилпропаноилоксиметил)-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидазол-2-карбоксилата (55,07 г, 140,3 ммоль) в ТГФ (тетрагидрофуране) (330 мл) и воде (550 мл) при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов, после чего к ней в течение 15 минут при 15°C добавляли по каплям раствор фосфорной кислоты (646 ммоль, 85% масс., 74,5 г, 44,06 мл) в воде (275 мл). Спустя еще 10 минут, смесь фильтровали и промывали водой (275 мл), получая промежуточное соединение 4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоновую кислоту; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 2,5 (s, 3 H) 2,6 (s, 3 H) 8,0 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H); m/z = 250,28.

Промежуточное соединение растворяли в DMF (720 мл) и охлаждали до 0°C, затем обрабатывали CDMT (210,5 ммоль, 36,95 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°C, после чего в течение 15 минут прибавляли по каплям раствор (3,4-дифторфенил)метанамина (168,4 ммоль, 24,10 г, 19,9 мл) и 4-метилморфолина (168,4 ммоль, 24,10 г, 19,9 мл) в DMF (83 мл), предварительно охлажденный до 15°C, поддерживая при этом температуру реакционной смеси, равную 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем обрабатывали водой (250 мл) в течение 10 минут при 5 °C. Затем полученную смесь фильтровали и промывали смесью DMF (55 мл)

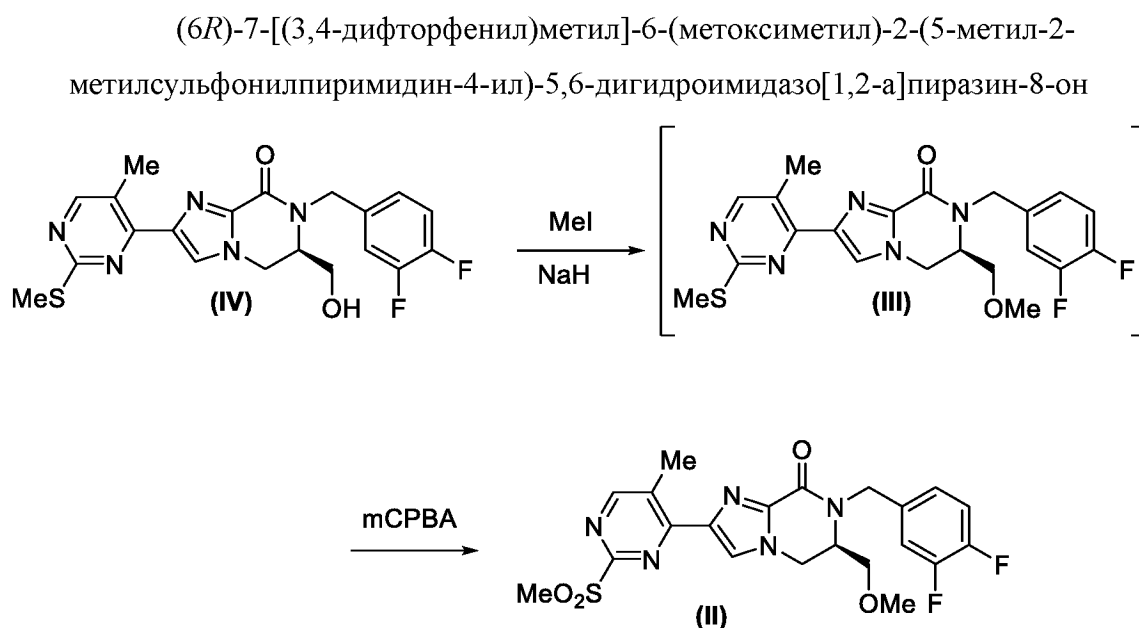
и воды (55 мл). Полученный осадок на фильтре сушили в вакууме и затем заливали метанолом (275 мл) при 20°C. Полученную суспензию перемешивали и обрабатывали раствором карбоната калия (199,2 ммоль, 27,54 г) в воде (253 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов, после чего фильтровали и последовательно промывали водой (275 мл) и метанолом (275 мл). Отфильтрованное твердое вещество сушили в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (42,9 г, 114 ммоль); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 2,5 - 2,5 (m, 3 H) 2,6 (br s, 3 H) 4,5 (d, J=6,4 Гц, 2 H) 7,1 - 7,2 (m, 1 H) 7,3 - 7,5 (m, 2 H) 7,7 - 8,2 (m, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,0 (br s, 1 H) 13,6 (br s, 1 H); ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: -141,7 - -141,4 (m, 1 F) -139,1 - -138,9 (m, 1 F); ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 13,5 (s, 1 C) 16,8 (s, 1 C) 41,3 (s, 1 C) 116,3 (d, J=17,3 Гц, 1 C) 117,2 (d, J=16,8 Гц, 1 C) 121,9 (s, 1 C) 123,1 (s, 1 C) 124,0 (dd, J=6,6, 3,4 Гц, 1 C) 137,3 (dd, J=4,3 Гц, 1 C) 140,3 (s, 1 C) 141,2 (s, 1 C) 148,4 (dd, J=244,1, 12,5 Гц, 1 C) 149,2 (dd, J=245,2, 12,7 Гц, 1 C) 156,8 (s, 1 C) 158,3 (s, 1 C) 159,7 (s, 1 C) 167,7 (s, 1 C); m/z = 375,4.

(6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(гидроксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-он



Смесь *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоксамида (115,8 ммоль, 43,47 г), 4-диметиламинопиридина (3,474 ммоль, 0,4244 г), DIPEA (115,8 ммоль, 14,97 г, 20,2 мл) и (*S*)-(+)-эпихлоргидрина (926,4 ммоль, 85,71 г, 72,51 мл) в ТГФ (535 мл) перемешивали при 20°C, после чего нагревали до 50°C в течение 1 часа. Затем полученную смесь нагревали до 50°C в течение 24 часов, получая суспензию *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-[[*(2R)*-оксиран-2-ил]метил]имидазол-2-карбоксамида. Его затем охлаждали до 30°C, и к нему порциями в течение 10 минут при 30°C добавляли бромид лития (162,1 ммоль, 14,08 г). Затем смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов, после чего охлаждали до 20°C. Затем смесь фильтровали, промывали ТГФ (87

мл). Отфильтрованное твердое вещество затем перемешивали в метаноле (430 мл) при 20°C в течение 1 часа, затем смесь фильтровали и промывали метанолом (87 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (49,97 г, 115,8 ммоль); ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 2,5 (s, 3 H) 2,5 - 2,6 (m, 3 H) 3,2 - 3,3 (m, 1 H) 3,4 - 3,5 (m, 1 H) 3,8 - 3,8 (m, 1 H) 4,4 (d, $J=15,5$ Гц, 1 H) 4,4 (dd, $J=13,6, 4,9$ Гц, 1 H) 4,5 - 4,5 (m, 1 H) 5,1 (d, $J=15,5$ Гц, 1 H) 5,2 (t, $J=5,4$ Гц, 1 H) 7,2 - 7,3 (m, 1 H) 7,4 (dt, $J=10,8, 8,5$ Гц, 1 H) 7,5 (ddd, $J=11,6, 7,9, 2,0$ Гц, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 8,5 (d, $J=0,6$ Гц, 1 H); $m/z = 431,46$.



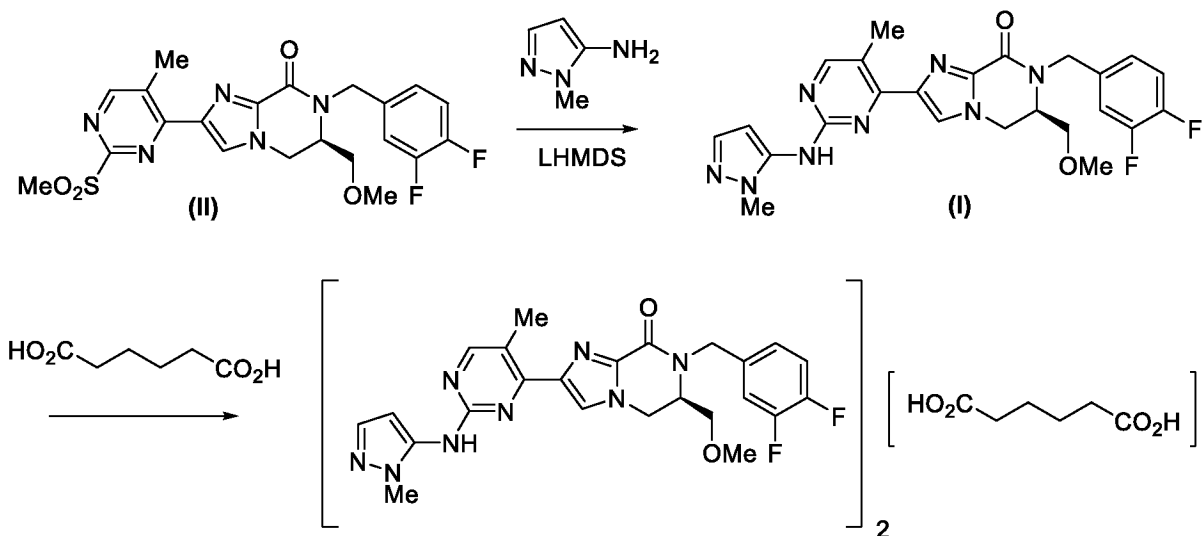
Смесь (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(гидроксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-она (61,2 г, 142 ммоль) в ТГФ (551 мл) перемешивали при 20°C в течение 15 минут и затем охлаждали до 0°C. Затем смесь в течение 20 минут при 0°C обрабатывали порциями гидрида натрия (60% масс. в минеральном масле, 170 ммоль, 6,81 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем, прибавляя по каплям в течение 10 минут при 0°C, обрабатывали йодметаном (213 ммоль, 30,2 г, 13,3 мл). Смесь обрабатывали ТГФ (61 мл) поточной промывкой, затем перемешивали в течение 30 минут при 0°C, после чего нагревали до 35°C в течение 1 часа и затем перемешивали при 35°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до 20°C и обрабатывали раствором хлорида натрия (314 ммоль, 18,4 г) в воде (122 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут, после чего удаляли водный слой. Органический слой перемешивали и обрабатывали раствором хлорида натрия (314 ммоль, 18,4 г) в воде (122 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут, после чего удаляли водный слой. Органический слой концентрировали в вакууме, затем

обрабатывали дихлорметаном (612 мл) и водой (122 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут, после чего водный слой удаляли, получая раствор

(6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8-она [1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д.: 2,6 (s, 3 H) 2,7 (s, 3 H) 3,3 (s, 3 H) 3,4 (m, 1 H) 3,7 (m, 1 H) 3,8 (m, 1 H) 4,2 (m, 2 H) 4,4 (d, 1 H) 5,4 (d, 1 H) 7,1 - 7,2 (m, 3 H) 7,9 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H); m/z = 445,49].

Полученный раствор охлаждали до 5°C и в течение 20 минут при 5°C обрабатывали порциями mCPBA (312 ммоль, 77% масс., 69,9 г). Смесь перемешивали при 5°C в течение 1 часа, затем нагревали до 20°C в течение 30 минут, затем перемешивали при 20°C в течение 10 часов. Затем смесь обрабатывали раствором сульфита натрия (486 ммоль, 61,2 г) в воде (282 мл) и перемешивали в течение дополнительных 10 минут при 20°C. Водный слой затем удаляли, и органический слой обрабатывали раствором карбоната калия (221 ммоль, 30,6 г) в воде (282 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, после чего водный слой удаляли, и органический слой обрабатывали раствором карбоната калия (221 ммоль, 30,6 г) в воде (282 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, после чего водный слой удаляли, и органический слой обрабатывали порциями сульфата магния (153 ммоль, 18,4 г). Смесь перемешивали в течение 10 минут, после чего фильтровали через ЦелитTM (18,4 г) и промывали дихлорметаном (245 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и затем в течение 20 минут при 20°C добавляли в простой диизопропиловый эфир (918 мл). Для смывания оставшегося фильтрата в смесь использовали дихлорметан (12,2 мл). Затем смесь перемешивали в течение 3 часов при 20°C, после чего фильтровали, промывая простым диизопропиловым эфиром (122 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме, получая указанное в заглавии соединение (67,7 г, 142 ммоль) в виде твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 2,7 (s, 3 H) 3,2 (s, 3 H) 3,3 - 3,4 (m, 1 H) 3,4 (dd, $J=10,1, 4,8$ Гц, 1 H) 3,4 - 3,4 (m, 3 H) 4,0 - 4,1 (m, 1 H) 4,4 (d, $J=15,6$ Гц, 1 H) 4,5 (d, $J=3,0$ Гц, 2 H) 5,1 (d, $J=15,6$ Гц, 1 H) 7,2 - 7,3 (m, 1 H) 7,4 (dt, $J=10,7, 8,5$ Гц, 1 H) 7,4 - 7,5 (m, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 8,9 (s, 1 H); ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 17,5 (s, 1 C) 39,0 (s, 1 C) 44,3 (s, 1 C) 47,5 (s, 1 C) 54,3 (s, 1 C) 58,6 (s, 1 C) 70,8 (s, 1 C) 116,7 (d, $J=17,3$ Гц, 1 C) 117,4 (d, $J=17,3$ Гц, 1 C) 124,5 (dd, $J=6,4, 3,6$ Гц, 1 C) 126,3 (s, 1 C) 129,6 (s, 1 C) 135,5 (s, 1 C) 138,4 (s, 1 C) 139,9 (s, 1 C) 148,6 (dd, $J=244,8, 12,3$ Гц, 1 C) 149,4 (dd, $J=245,5, 12,9$ Гц, 1 C) 155,6 (s, 1 C) 157,4 (s, 1 C) 160,8 (s, 1 C) 163,1 (s, 1 C); ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: -140,9 (d, $J=22,1$ Гц, 1 F) -138,6 (d, $J=22,1$ Гц, 1 F); m/z = 477,48.

(6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-[5-метил-2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8-он и его сокристалл с адипиновой кислотой



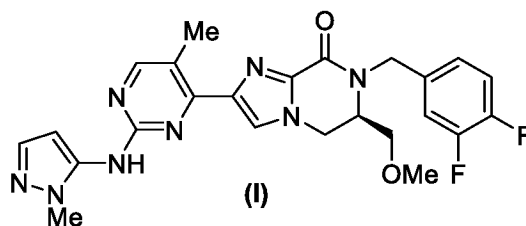
Смесь (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8-она (35,0 г, 73,3 ммоль) и 2-метилпиразол-3-амин (21,4 г, 220 ммоль) в ТГФ (875 мл) перемешивали при 20°C. Затем смесь концентрировали отгонкой при атмосферном давлении. К смеси добавляли дополнительное количество ТГФ (175 мл), и смесь вновь концентрировали отгонкой при атмосферном давлении. Анализ способом Карла Фишера (Karl Fisher) подтвердил, что содержание воды в смеси составляло менее 400 частей на миллион. Затем смесь охлаждали до -10°C и в течение 30 минут при -10°C обрабатывали заранее приготовленной смесью LHMDS (1 М в ТГФ) и ТГФ (220 мл). К смеси в процессе поточной промывки добавляли ТГФ (17,5 мл). Смесь перемешивали в течение 45 минут при -10°C, после чего в течение 15 минут обрабатывали раствором фосфорной кислоты (366 ммоль, 85% масс., 42,3 г) в воде (131 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 10 минут при 15°C, и затем водный слой удаляли. Органический слой обрабатывали при 15°C раствором хлорида натрия (427 ммоль, 25,0 г) и фосфорной кислоты (366 ммоль, 85% масс., 42,3 г) в воде (150 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут при 15°C, и водный слой удаляли. Органический слой обрабатывали раствором хлорида натрия (427 ммоль, 25,0 г) в воде (150 мл) и перемешивали в течение 10 минут при 15°C. Водный слой удаляли, и органический слой в течение 15 минут при 15°C обрабатывали раствором бикарбоната натрия (12,0 г) в воде (169 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 10 минут при 15°C, и водный слой удаляли. Органический слой концентрировали отгонкой при атмосферном давлении. Остаток

обрабатывали этанолом (599 мл), и полученную смесь концентрировали отгонкой при атмосферном давлении, получая неочищенный продукт, (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-[5-метил-2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-он.

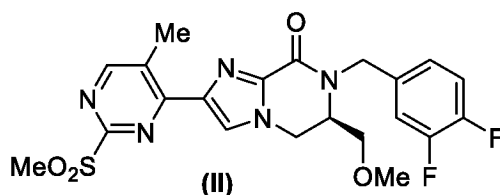
Неочищенный продукт обрабатывали этанолом (7 мл), и полученную смесь нагревали до 70°C, получая раствор неочищенного продукта. Адипиновую кислоту (0,510 эквивалента, 37,4 ммоль, 100% масс., 5,46 г) обрабатывали этанолом (70 мл) и нагревали до 30°C до получения раствора. Затем 30% раствора адипиновой кислоты добавляли в течение 15 минут к раствору неочищенного продукта, поддерживая температуру раствора неочищенного продукта равной 70°C. Затем раствор неочищенного продукта охлаждали до 55°C, и к нему добавляли затравочный сокристалл (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-[5-метил-2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-она и адипиновой кислоты (3,09 ммоль, 1,75 г). Полученную смесь выдерживали при 55°C в течение 1 часа. К раствору неочищенного продукта по каплям в течение 3 часов, применяя в качестве поточной промывки этанол (7 мл), добавляли оставшийся раствор адипиновой кислоты, поддерживая температуру раствора неочищенного продукта равной 55°C. Полученную смесь охлаждали до 5°C в течение 3 часов, и затем выдерживали при 5°C в течение еще 3 часов. Полученную смесь фильтровали и промывали этанолом (70 мл). Затем твердое вещество перемешивали с н-гептаном (175 мл) при 20°C в течение 1 часа и вновь фильтровали и промывали н-гептаном (70 мл). Затем твердое вещество сушили в вакууме, получая сокристалл (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-[5-метил-2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-она и адипиновой кислоты в виде твердого вещества (41,6 г, 73,3 ммоль). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 1,5 - 1,7 (m, 4 H) 2,2 - 2,4 (m, 4 H) 2,5 (s, 6 H) 3,2 (s, 6 H) 3,4 (dd, J=9,4, 7,2 Гц, 2 H) 3,5 (dd, J=10,0, 4,6 Гц, 2H) 3,7 (s, 6 H) 3,9 - 4,1 (m, 2 H) 4,4 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 2 H) 4,5 (d, J=15,2 Гц, 2 H) 4,5 (dd, J=13,6, 1,1 Гц, 2 H) 5,2 (d, J=15,2 Гц, 2 H) 6,3 (d, J=2,0 Гц, 2H) 7,2 - 7,2 (m, 2 H) 7,2 - 7,3 (m, 2 H) 7,4 (ddd, J=11,3, 7,7, 1,6 Гц, 2 H) 7,4 (d, J=2,0 Гц, 2 H) 7,8 (s, 2 H) 8,2 (s, 2 H); ¹⁹F ЯМР (470 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: -142,0 (d, J=20,4 Гц, 2 F) - 139,9 (d, J=20,4 Гц, 2 F); ¹³C ЯМР (126 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 17,0 (s, 1 C) 25,5 (s, 2 C) 34,6 (s, 2 C) 35,6 (s, 2 C) 45,7 (s, 1 C) 56,4 (s, 2 C) 59,5 (s, 2 C) 72,3 (s, 2 C) 100,1 (s, 2 C) 118,2 (d, J=18,2 Гц, 2 C) 118,4 - 118,8 (m, 2 C) 120,2 (s, 2 C) 125,2 (s, 2 C) 125,7 (dd, J=6,6, 3,9 Гц, 4 C) 136,2 (s, 1 C) 139,1 (s, 2 C) 139,2 (s, 2 C) 140,6 (s, 2 C) 143,6 (s, 2 C) 151,2 (dd, J=247,5, 12,7 Гц, 2 C) 151,6 (dd, J=247,0, 12,7 Гц, 2 C) 158,3 (s, 2 C) 159,0 (s, 2 C) 160,0 (s, 2 C) 161,7 (s, 2 C) 177,3 (s, 2 C); m/z = 567,57 (свободное основание = 494,5).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

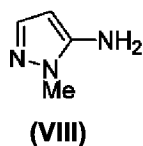
1. Способ получения соединения, имеющего формулу (I):



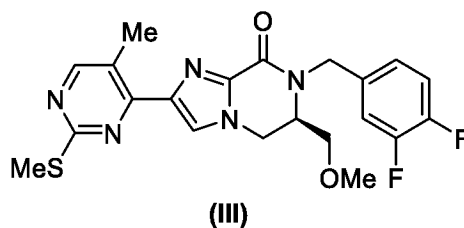
где способ включает стадию (i) реакции соединения, имеющего формулу (II), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-она:



с 2-метилпиразол-3-амином (VIII):

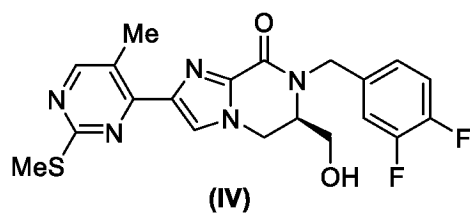


2. Способ по п.1, включающий дополнительную стадию (ii) получения соединения, имеющего формулу (III), по реакции соединения, имеющего формулу (II), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-она:



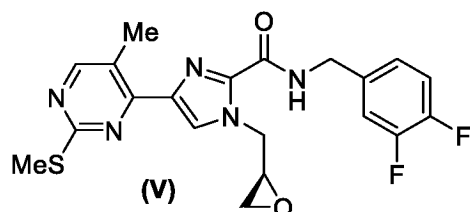
с окислителем.

3. Способ по п.2, включающий дополнительную стадию (iii) получения соединения, имеющего формулу (III), по реакции соединения, имеющего формулу (IV), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(гидроксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-она:



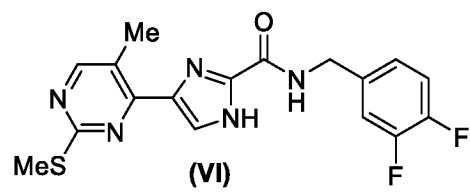
с метилирующим агентом.

4. Способ по п.3, включающий дополнительный этап (iv) получения соединения, имеющего формулу (IV), по реакции соединения, имеющего формулу (V), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-[[*(2R)*-оксиран-2-ил]метил]имидазол-2-карбоксамида:

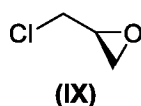


с бромидом лития.

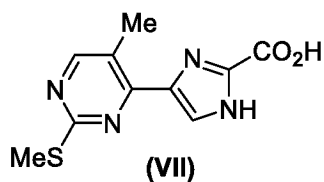
5. Способ по п.4, включающий дополнительную стадию (v) получения соединения, имеющего формулу (V), по реакции соединения, имеющего формулу (VI), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоксамида:



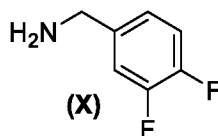
с (*S*)-(+)-эпихлоргидрином (IX):



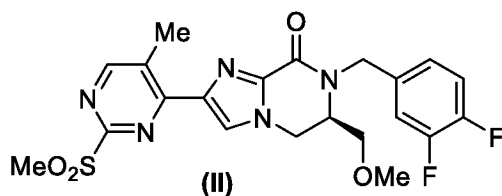
6. Способ по п. 5, включающий дополнительный этап (vi) получения соединения, имеющего формулу (VI), по реакции соединения, имеющего формулу (VII), 4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты:



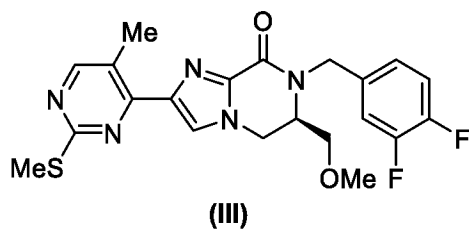
с (3,4-дифторфенил)метанамином (X):



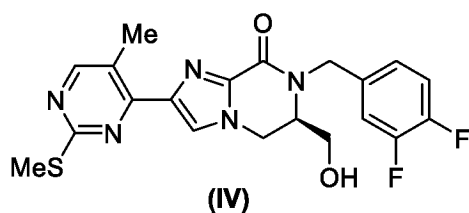
7. Соединение, имеющее формулу (II), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8-он:



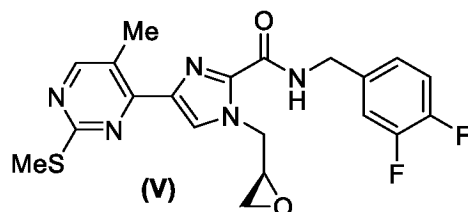
8. Соединение, имеющее формулу (III), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8-он:



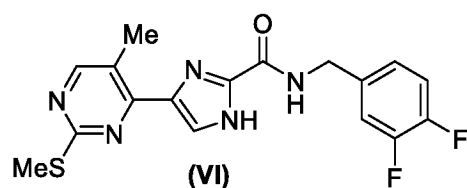
9. Соединение, имеющее формулу (IV), (6*R*)-7-[(3,4-дифторфенил)метил]-6-(гидроксиметил)-2-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8-он:



10. Соединение, имеющее формулу (V), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-[[*(2R)*-оксиран-2-ил]метил]имидазол-2-карбоксамид:



11. Соединение, имеющее формулу (VI), *N*-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоксамид:



12. Соединение, имеющее формулу (VII), 4-(5-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоновая кислота:

