

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042733**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.20

(21) Номер заявки
201990189

(22) Дата подачи заявки
2017.06.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 487/20 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ N-(ГЕТЕРОАРИЛ)ПИРРОЛО[3,2-d]ПИРИМИДИН-2-АМИНОВ

(31) 62/357,797

(32) 2016.07.01

(33) US

(43) 2019.06.28

(86) PCT/US2017/040102

(87) WO 2018/005865 2018.01.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Г1 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Смит Александр, Уайт Ханна С.,
Таварес Франсис Ксавьер,
Красутский Сергей, Чэнь Цзянь-Се,
Дорроу Роберта Л., Чжон Хуа (US)**

(74) Представитель:
Строкова О.В., Угрюмов В.М. (RU)

(56) US-A1-20140271466

US-A1-20150031674

US-A1-20090264401

US 2015/0297608 A1

EARLY et al. 'Tetrazole and ester substituted tetrahydroquinoxalines as potent cholesteryl ester transfer protein inhibitors', Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol.17, pp. 2608-2613. pg 2608. col 2, para 3 to pg 2609, col 1. para 1: Scheme 1. step d

US-B1-6506760

WO-A2-2004047725

KOTSUKI et al. 'An Efficient Procedure for PalladiumCatalyzed Reduction of Aryl/Enol Triflates', Synthesis 1995, Vol.11, pp. 1348-1350. DOI: 10.1055/s 19954120. pg 1348, Scheme 1; pg 1349, Table

(57) Настоящее изобретение относится к области синтеза соединений на основе пиримидина, применимых для лечения нарушений, характеризующихся аномальной клеточной пролиферацией, включая, но без ограничения, опухоли и различные виды рака.

B1

042733

042733

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

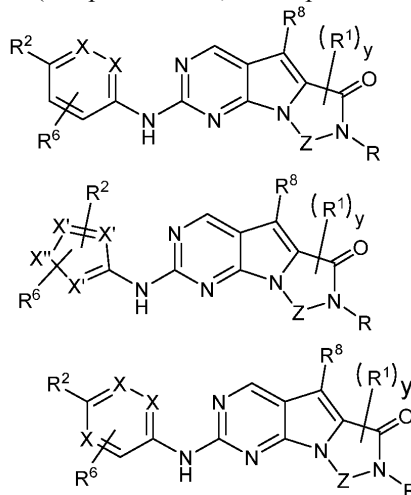
Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США 62/357,797, которая была подана 1 июля 2016 года. Данная заявка включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей.

Область техники изобретения

Данное изобретение относится к области синтеза соединений на основе пиримидина, применимых для лечения нарушений, характеризующихся аномальной клеточной пролиферацией, включая, но без ограничения, опухоли и различные виды рака.

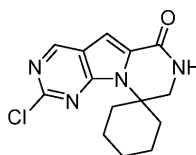
Уровень техники

Патенты США № 8,822,683; 8,598,197; 8,598,186; 8,691,830; 8,829,102; 8,822,683; 9,102,682; 9,499,564; 9,481,591 и 9,260,442, поданные Tavares и Strum и принадлежащие G1 Therapeutics, описывают класс представляющих собой N-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-амины ингибиторов циклин-зависимой киназы, включая ингибиторы формулы (с переменными, как определено в данных патентах):



В патентах США № 9,464,092, 9,487,530 и 9,527,857, которые также принадлежат G1 Therapeutics, описывается применение вышеупомянутых агентов на основе пиримидина в лечении рака.

Данные патенты обеспечивают общий синтез соединений, который основан на реакции связывания конденсированного хлорпиримидина с гетероариламином с образованием центрального двузамещенного амина. Такие реакции связывания иногда называют сочетанием Бухвальда (см. WO 156, параграф 127; ссылка WO 2010/020675). Лактам конденсированного хлорпиримидина, например, 2-хлорспироциклопирроло[2,3-d]пиримидин-он, такой как промежуточное соединение K, как показано ниже, может быть получен дегидратацией соответствующей карбоновой кислоты. Описанный способ получения промежуточного соединения 1K требует осуществления реакции в семь стадий.



(промежуточное соединение 1K; стр. 60, параграф 215 WO '156).

В WO 2013/148748 (USSN 61/617,657), озаглавленной "Лактамные ингибиторы киназ", поданной Tavares и также принадлежащей G1 Therapeutics, сходным образом описывается синтез N-(гетероарил)пирроло[3,2-d]пиримидин-2-аминов посредством реакции связывания конденсированного хлорпиримидина с гетероариламином с образованием центрального двузамещенного амина.

В WO 2013/163239 (USSN 61/638,491) "Синтез лактамов" описан способ синтеза данного класса соединений с тем изменением, что на стадии получения лактама карбоновая кислота может быть циклизована с защищенным амином в присутствии сильной кислоты и дегидратирующего агента, которые могут находиться вместе в одном фрагменте в виде ангидрида сильной кислоты. Предполагаемое улучшение заключается в том, что циклизация может происходить без потери защитной группы на амине перед циклизацией. Типичной уходящей группой является "tBOC" (трет-бутоксикарбонил). Заявка раскрывает (страница 2 заявки WO 2013/163239), что сильной кислотой является, например, ангидрид трифторуксусной кислоты, ангидрид трибромуксусной кислоты, ангидрид трихлоруксусной кислоты или смешанные ангидриды. Может потребоваться дополнительная стадия удаления N-защитной группы. Дегидратирующий агент может представлять собой соединение на базе карбодиимида, такое как DCC (N,N-дициклогексилкарбодиимид), EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид или DIC (N,N-диизопропилкарбодиимид). DCC и DIC относятся к одному и тому же классу реагентов-карбодиимидов. DIC иногда считается лучше, потому что при комнатной температуре он является жидкостью, что облегчает реакции.

WO 2015/061407, поданная от Tavares и лицензированная для G1 Therapeutics, также описывает синтез данных соединений посредством связывания конденсированного хлорпиримидина с гетероариламином с образованием центрального двузамещенного амина. WO 407 посвящена стадии получения лактама и, в частности, описывает, что конденсированные лактамы данных соединений могут быть получены обработкой карбоновой кислоты кислотой и дегидратирующим агентом таким образом, чтобы удаляемая группа на амине не удалялась во время стадии замыкания амидообразующего кольца.

Другие публикации, которые описывают соединения данного общего класса, включают следующее. WO 2014/144326, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает соединения и способы защиты нормальных клеток во время химиотерапии с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина. WO 2014/144596, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает соединения и способы защиты гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток от ионизирующего излучения с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина. WO 2014/144847, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает HSPC-щадящее лечение аномальной клеточной пролиферации с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина. WO 2014/144740, поданная от Strum et al. и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает высокоактивные антинеопластические и антипролиферативные ингибиторы CDK 4/6 на основе пиримидина. WO 2015/161285, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает ингибиторы CDK на основе трициклического пиримидина для применения в радиозащите. WO 2015/161287, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает аналогичные трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для защиты клеток во время химиотерапии. WO 2015/161283, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает аналогичные ингибиторы CDK на основе трициклического пиримидина для применения в HSPC-щадящих способах лечения RB-положительной аномальной клеточной пролиферации. WO 2015/161288, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает аналогичные ингибиторы CDK на основе трициклического пиримидина для применения в качестве противоопухолевых и антипролиферативных агентов. WO 2016/040858, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает применение комбинаций ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина с другими противоопухолевыми средствами. WO 2016/040848, поданная от Strum et al., и принадлежащая G1 Therapeutics, описывает соединения и способы лечения некоторых Rb-негативных форм рака ингибиторами CDK4/6 и ингибиторами топоизомеразы.

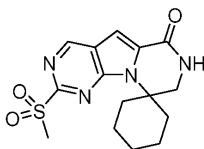
Другие биологически активные конденсированные спиролактамы и их синтезы описаны, например, в следующих публикациях. Griffith, DA, et al. (2013). "Спиролактамы-Based Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors: Toward Improved Metabolic Stability of a Chromanone Lead Structure". *Journal of Medicinal Chemistry* 56 (17): 7110-7119 описывает метаболически стабильные спиролактамы, в которых лактам находится на конденсированном кольце, предназначенные для ингибирования ацетил-КоА-карбоксилазы. В WO 2013/169574, поданной Bell et al., описываются алифатические спиролактамы в качестве антагонистов рецептора CGRP, причем лактам находится на спирокольце. WO 2007/061677, поданная Bell et al., описывает арилспиролактамы в качестве антагонистов рецептора CGRP, причем лактам находится на спирокольце. WO 2008/073251, поданная Bell et al., описывает конформационно-ограниченные соединения спиролактама относительно друг друга, причем лактам находится на спирокольце, в качестве антагонистов рецептора CGRP. WO 2006/031606, поданная Bell et al., описывает карбоксамид-спиролактамовые соединения, где спиролактама находится на спирокольце, в качестве антагонистов рецептора CGRP. WO 2006/031610, WO 2006/031491 и WO 2006/029153, поданные Bell et al., описывают анилид-спиролактамовые соединения, где спиролактама находится на спирокольце; в WO 2008/109464, поданной Bhunai et al., описываются соединения спиролактама, в которых лактам находится на спирокольце, которое может быть подвергнуто дополнительной конденсации.

Учитывая терапевтическую активность выбранных N-(гетероарил)пирроло[3,2-d]пиримидин-2-аминов, было бы полезно иметь дополнительные способы их получения. Также было бы полезно иметь новые интермедиаты, которые можно было бы использовать для получения данного класса соединений.

Сущность изобретения

Было обнаружено, что 2'-(гетероарил)лактамы-пирроло[3,2-d]пиримидины преимущественно получают путем связывания алкилсульфон- или алкилсульфоксид-замещенного конденсированного пиримидина с гетероариламином с образованием центрального двузамещенного амина с выходами выше, чем около 50%. В одном варианте осуществления изобретения реакцию проводят при температуре, равной или ниже около 20, 18, 16, 14, 12 или 10°C. В другом варианте осуществления соотношение амина и сульфона составляет по меньшей мере приблизительно 2:1. В другом варианте осуществления соотношение амина и сульфона составляет по меньшей мере приблизительно 3:1. Использование алкилсульфон- или алкилсульфоксид-замещенного конденсированного пиримидина вместо хлорзамещенного конденсированного пиримидина увеличивает выход получаемого в реакции связывания продукта диамина.

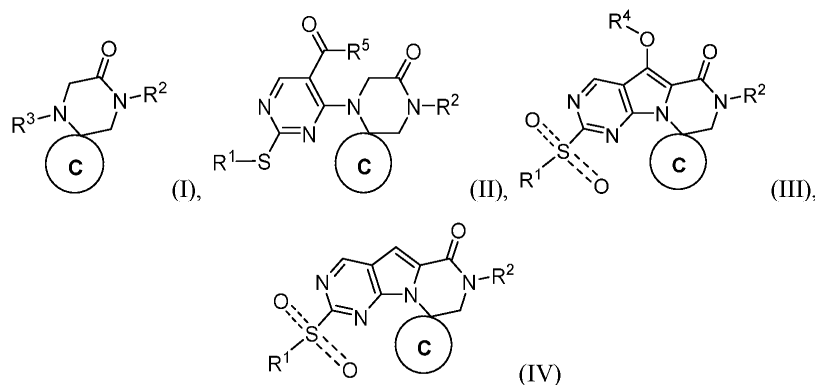
В другом аспекте настоящего изобретения новый способ предназначен для получения 2'-(алкилсульфонил или алкилсульфинил)пирроло[2,3-d]пиримидинов, которые могут быть использованы в реакции связывания с гетероарильным амином. В качестве одного иллюстративного примера, настоящее изобретение относится к 2'-(алкилсульфонил или алкилсульфинил)пирроло[2,3-d]пиримидину, который имеет следующую структуру.



В соответствии с изобретением, 2'-(алкилсульфонил или алкилсульфинил)пирроло[2,3-d]пиридин получают с использованием в качестве исходного материала сложного эфира или альдегида. Например, сложный эфир может представлять собой алкил-4-хлор-2-(алкилтио)пиридин-5-карбоксилат, такой как этил-4-хлор-2-(метилтио)пиридин-5-карбоксилат. Альдегид может представлять собой 4-хлор-2-(алкилтио)пиридин-5-карбальдегид, такой как 4-хлор-2-(метилтио)пиридин-5-карбальдегид. Реакция от сложного эфира до ключевого интермедиата 2'-(алкилсульфонил или алкилсульфинил)пирроло[2,3-d]пиридина обычно занимает семь стадий (некоторые из которых можно провести без выделения соединения), каждая из которых, как правило, обеспечивает выход более 50%. Каждая стадия подробно описана ниже.

Способ получения 2'-(алкилсульфонил или алкилсульфинил)пирроло[2,3-d]пиридина является легким и эффективным путем, который состоит из семи стадий только с пятью выделениями, все из которых осуществляются путем кристаллизации. Не требуется хроматографии на колонке, что позволяет масштабировать способ для больших производственных партий. Дополнительно, условия проведения способа предусматривают успешное очистку от большей части палладия после стадии 5. Наблюдаемый уровень остаточного палладия ниже остаточного м.д. порога для содержания тяжелых металлов.

Кроме того, настоящее изобретение включает новые интермедиаты формулы II, которые можно использовать в способе получения лактам-пирроло[2,3-d]пиридинов формулы IV. В другом аспекте настоящего изобретения обеспечивается синтез соединений формулы I, формулы II, формулы III и формулы IV. В одном неограничивающем варианте осуществления соединения формулы I, формулы II и формулы III являются синтетическими предшественниками соединения формулы IV.



где ----- представляет собой наличие или отсутствие двойной связи;

Ⓢ представляет собой карбоцикл из от 3 до 8 атомов углерода (включая независимо 3, 4, 5, 6 и 7 атомов углерода, и, в частности, где Ⓢ представляет собой циклогексил), связанный по спиро-типу с лактамным кольцом, причем спироцикл необязательно замещен;

R¹ выбран из: алкила, арила, галогеналкила и арилалкила;

R² и R³ независимо выбраны из водорода, карбамата, арила, алкила, аллила и арилалкила;

R⁴ выбран из: водорода, силила, галогеналкила, -C(O)алкила, -S(O)₂-алкила, -S(O)₂-галогеналкила, -S(O)₂-арила и -S(O)₂-арилалкила; а также

R⁵ выбран из: водорода, галогена, -N(алкил)(алкокси), -NCH₃OMe, алкокси, арилокси, -OCH₂-арила, -OC(O)алкила, -OC(O)арила и -OC(O)арилалкила.

В одном варианте осуществления гетероариламин растворяют в полярном растворителе, и алкилсульфон или алкилсульфоксид добавляют порциями при температурах, равных или ниже около 20, 18, 16, 14, 12 или 10°C, причем соотношение амина и сульфона, составляющее по меньшей мере около 2:1, и соотношение основания и сульфона, составляющее по меньшей мере 2:1, используется для получения центрального двузамещенного амина с выходами выше, чем около 50%.

В другом варианте осуществления гетероариламин растворяют в полярном растворителе, и алкилсульфон или алкилсульфоксид добавляют порциями, причем соотношение амина и сульфона, составляющее по меньшей мере около 2:1, и соотношение основания и сульфона, составляющее по меньшей мере 2:1, используется для получения центрального двузамещенного амина с выходами выше, чем около 50%.

В одном варианте осуществления гетероариламин растворяют в полярном растворителе, и алкилсульфон или алкилсульфоксид добавляют порциями при температурах, равных или ниже около 20, 18,

16, 14, 12 или 10°C, где соотношение амина и сульфона, составляющее по меньшей мере около 3:1, и соотношение основания и сульфона, составляющее по меньшей мере 2:1, используется для получения центрального двузамещенного амина с выходами выше, чем около 50%.

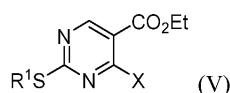
В другом варианте осуществления гетероариламин растворяют в полярном растворителе, и алкилсульфон или алкилсульфоксид добавляют порциями при температурах, равных или ниже около 20, 18, 16, 14, 12 или 10°C, где используется соотношение амина к сульфону, составляющее по меньшей мере около 3:1, и соотношение основания и сульфона, составляющее по меньшей мере 3:1. После завершения добавления реакцию смесь гасит хлоридом аммония для извлечения центрального двузамещенного амина с выходами выше, чем около 50%.

В одном варианте осуществления после завершения реакции реакцию смесь гасит хлоридом аммония, чтобы извлечь центральный дизамещенный амин с выходами выше, чем около 50%.

В одном варианте осуществления основание представляет собой LiHMDS.

В одном неограничивающем варианте осуществления 2'-(алкилсульфонил или алкилсульфинил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин получают из исходного сложного эфира, что включает следующие стадии:

(i) нуклеофильная атака соединения формулы V аминолактамом с образованием алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата;



(ii) необязательная защита алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата;

(iii) циклизация алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата с получением 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина;

(iv) превращение гидроксильной группы 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина в уходящую группу;

(v) дегидратация соединения, полученного в (iv) с получением 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина;

(vi) необязательное удаление защитной группы из 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина; и затем

(vii) необязательное окисление меркапто-группы 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.

В альтернативном варианте осуществления окисление, защита или снятие защиты, упомянутые выше, следуют в другом порядке или удалены, насколько позволяют используемые реагенты и субстраты. Например, если аминолактам на стадии (i) выше уже защищен, тогда пропускается стадия (ii).

В другом варианте осуществления стадия (vi) и стадия (vii) меняются местами. В одном неограничивающем варианте осуществления способ синтеза соединения формулы IV включает следующие стадии:

(i) нуклеофильная атака соединения формулы V соединением формулы I с получением соединения формулы II;

(ii) необязательная защита соединения формулы II;

(iii) циклизация соединения формулы II с получением соединения формулы III, где R⁴ представляет собой H;

(iv) замещение водорода R⁴ группой, отличной от водорода, что облегчает последующее дегидратация; (v) дегидратация соединения формулы III с получением соединения формулы IV;

(vi) необязательное снятие защиты с соединения формулы IV; и затем

(vii) необязательное окисление меркаптогруппы формулы IV до сульфона. В другом варианте осуществления способ синтеза соединения формулы IV включает следующие стадии:

(i) циклизация соединения формулы II с получением соединения формулы III, где R⁴ представляет собой H;

(ii) замещение водорода R⁴ группой, отличной от водорода, что облегчает последующее дегидратация;

(iii) дегидратация соединения формулы III с получением соединения формулы IV;

(iv) необязательное снятие защиты с соединения формулы IV; а также

(v) необязательное окисление меркаптогруппы формулы IV до сульфона.

В другом варианте осуществления способ синтеза соединения формулы IV включает следующие стадии:

(i) дегидратация соединения формулы III с получением соединения формулы IV;

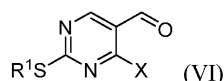
(ii) необязательное снятие защиты с соединения формулы IV; и затем

(iii) необязательное окисление меркаптогруппы формулы IV до сульфона.

В одном неограничивающем варианте осуществления изобретения способ синтеза 2'-(алкилсульфонил или алкилсульфинил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина из исходного альдегидного материала включает следующие стадии:

(i) нуклеофильная атака соединения формулы VI аминолактамом с образованием алкил-2-

(алкилтио)-4-(лакта́м)пиримидин-5-карбоксилата;



- (ii) необязательная защита алкил-2-(алкилтио)-4-(лакта́м)пиримидин-5-карбоксилата;
- (iii) циклизация алкил-2-(алкилтио)-4-(лакта́м)пиримидин-5-карбоксилата с получением 2'-(алкилтио)лакта́м-пирроло[2,3-d]пиримидина;
- (iv) необязательно удаление защитной группы из 2'-(алкилтио)лакта́м-пирроло[2,3-d]пиримидина; и затем
- (v) необязательно окисление меркапто-группы 2'-(алкилтио)лакта́м-пирроло[2,3-d]пиримидина.

В альтернативном варианте осуществления окисление, защита или снятие защиты, упомянутые выше, переставляются или удаляются, насколько позволяют реагенты и субстраты, которые используются. Например, если аминокла́м на стадии (i) выше уже защищен, тогда стадия (ii) пропускается.

В другом варианте осуществления стадия (iv) и стадия (v) меняются местами. В альтернативном варианте осуществления способ синтеза соединения формулы IV включает следующие стадии:

(i) нуклеофильная атака соединения формулы VI соединением формулы с получением соединения формулы II;

- (ii) необязательная защита соединения формулы II;
- (iii) циклизация соединения формулы II с получением соединения формулы IV;
- (iv) необязательное снятие защиты с соединения формулы IV; а также
- (v) необязательное окисление меркаптогруппы формулы IV до сульфона.

В одном неограничивающем варианте осуществления способ синтеза соединения формулы III включает следующие стадии:

(i) нуклеофильная атака соединения формулы V соединением формулы I с получением соединения формулы II;

- (ii) необязательная защита соединения формулы II;
- (iii) циклизация соединения формулы II с получением соединения формулы III, где R⁴ представляет собой H;
- (iv) необязательное замещение водорода R⁴ группой, отличной от водорода, что облегчает последующее дегидратация; и затем

(v) необязательное окисление меркаптогруппы формулы III до сульфона. В одном неограничивающем варианте осуществления способ синтеза соединения формулы II включает следующие стадии:

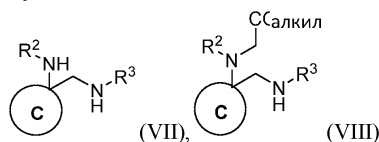
- (i) нуклеофильная атака соединения формулы V соединением формулы I; и затем
- (ii) выделение соединения формулы II.

В альтернативном варианте осуществления способ синтеза соединения формулы II включает следующие стадии:

- (i) нуклеофильная атака соединения формулы VI соединением формулы I; и затем
- (ii) выделение соединения формулы II.

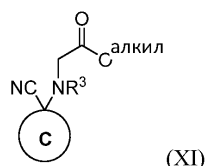
В альтернативном варианте осуществления способ синтеза соединения формулы I включает следующие стадии:

- (i) восстановительное аминирование амина формулы VII с помощью алкил-2-оксоацетата с получением соединения формулы VIII;
- (ii) необязательное снятие защиты с соединения формулы VIII;
- (iii) необязательное добавление основания; и затем
- (iv) выделение соединения формулы I.

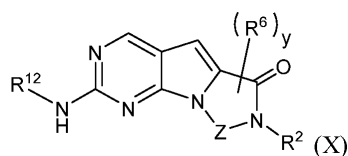


В другом альтернативном варианте осуществления способ синтеза соединения формулы I включает следующие стадии:

- (i) конденсация алкилглицината с циклогексаном в присутствии TMSCN с получением соединения формулы IX;
- (ii) восстановление цианосоединения до амина с последующей последующей внутримолекулярной циклизацией; и затем
- (iii) выделение соединения формулы I.



В одном неограничивающем примере настоящего изобретения связывание сульфоната с гетероарил-амином дает соединение формулы X



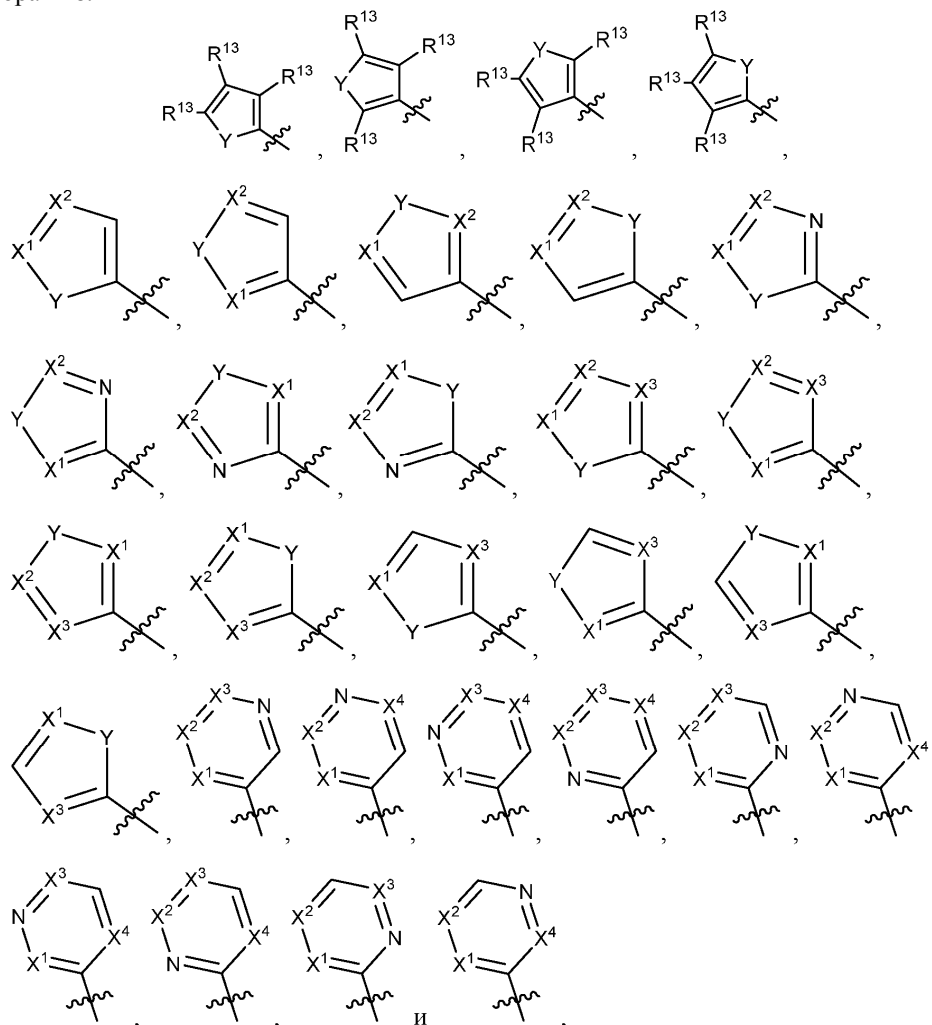
где Z представляет собой $-(CH_2)_x-$, где x равно 1, 2, 3 или 4 или $-O-(CH_2)_z-$, где z равно 2, 3 или 4;

R^2 независимо выбран из водорода, карбамата, арила, алкила, аллила и арилалкила;

каждый R^6 независимо представляет собой арил, алкил, циклоалкил или галогеналкил, причем каждая из упомянутых алкильных, циклоалкильных и галогеналкильных групп необязательно включает гетероатомы O или N вместо углерода в цепи и два R^6 на соседних атомах кольца или на одном и том же атоме кольца, вместе с атомом(ами) кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют от 3 до 8-членный цикл;

y равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^{12} выбран из:



Y представляет собой NH, O, S или NR^{14} ;

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 представляют собой независимо N или CR^{13} , где по меньшей мере один из X^1, X^2, X^3, X^4 и X^5 представляет собой CR^{13} ;

R^{13} в каждом случае независимо выбран из: R^{11} и R^7 , где один R^{13} представляет собой R^7 ;

R^{14} выбран из: $-C(O)H$, $-C(O)$ алкила, $-C(S)$ алкила, алкила, арила, гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

R^7 представляет собой $-(\text{алкилен})_m\text{-гетероцикло}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-гетероарил}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(O)-NR}^8\text{R}^9$; $-(\text{алкилен})_m\text{-C(O)-O-алкил}$; $-(\text{алкилен})_m\text{-O-R}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-S(O)}_n\text{-R}^{10}$ или $-(\text{алкилен})_n\text{-S(O)}_n\text{-NR}^8\text{R}^9$, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность, и где две группы R^x , связанные с одним и тем же или соседним атомом, могут необязательно объединяться с образованием кольца, и где m равно 0 или 1 и n равно 0, 1 или 2;

R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой:

(i) водород или

(ii) алкил, циклоалкил, гетероцикло, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность, и где две группы R^x , связанные с одним и тем же или соседним атомом, могут необязательно объединяться с образованием кольца; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием гетероциклического кольца, необязательно независимо замещенного одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность, и где две группы R^x , связанные с одним и тем же или соседним атомом, могут необязательно объединяться с образованием кольца;

R^{10} и R^{10*} в каждом случае представляют собой:

(i) водород или

(ii) алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикло, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность; R^x в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикло, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, $-(\text{алкилен})_m\text{-OR}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-O-алкилен-OR}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-S(O)}_n\text{-R}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-CN}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(O)-R}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(S)-R}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(O)-OR}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-O-C(O)-R}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(S)-OR}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(O)-(алкилен})_m\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(S)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(O)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(S)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(O)-R}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(S)-R}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-O-C(O)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-O-C(S)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-SO}_2\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-SO}_2\text{-R}^{10}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-SO}_2\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(O)-OR}^{10}$ $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(S)-OR}^{10}$ или $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-SO}_2\text{-R}^{10}$;

где упомянутые алкильные, галогеналкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероцикло, арильные, гетероарильные, арилалкильные, гетероарилалкильные, циклоалкилалкильные и гетероциклоалкильные группы могут быть дополнительно независимо замещены одной или несколькими $-(\text{алкилен})_m\text{-CN}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-OR}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-S(O)}_n\text{-R}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(O)-R}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(=S)-R}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(=O)-OR}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-OC(=O)-R}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(S)-OR}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(O)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-C(S)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(O)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(S)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(O)-R}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(S)-R}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-O-C(O)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-O-C(S)-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-SO}_2\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-SO}_2\text{-R}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-SO}_2\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(O)-OR}^{10*}$, $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-C(S)-OR}^{10*}$ или $-(\text{алкилен})_m\text{-N(R}^8\text{)-SO}_2\text{-R}^{10*}$,

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0 или 1;

R^{8*} и R^{9*} в каждом случае независимо представляют собой:

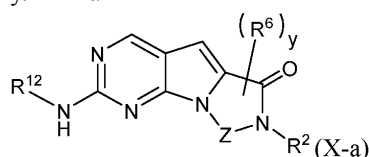
(i) водород или

(ii) алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикло, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность; или

R^{8*} и R^{9*} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием гетероциклического кольца, необязательно независимо замещенного одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность; а также

R^{11} в каждом случае независимо выбран из: водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикло, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, арилалкила или гетероарилалкила.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения связывание сульфона с гетероариламином дает соединение формулы X-a



где Z представляет собой $-(\text{CH}_2)_x-$,

где x равно 1, 2, 3 или 4, или $-O-(CH_2)_z-$,

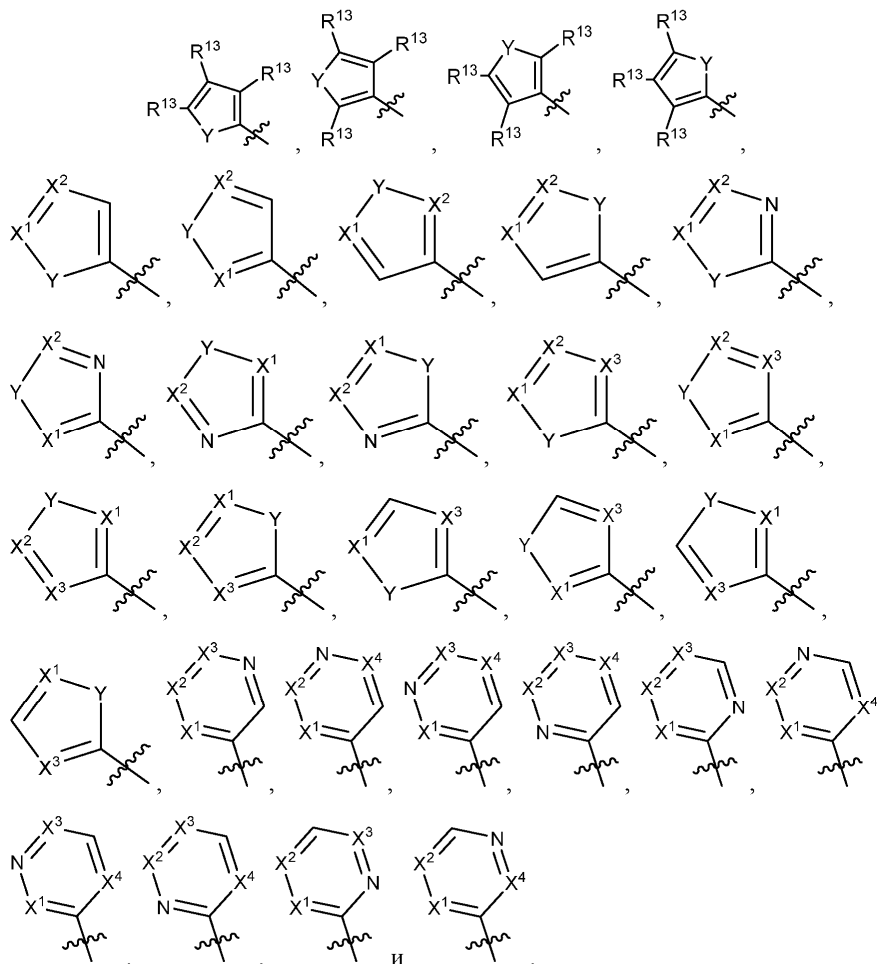
где z равно 2, 3 или 4;

R^2 независимо выбран из водорода, карбамата, арила, алкила, аллила и арилалкила;

каждый R^6 независимо представляет собой арил, алкил, циклоалкил или галогеналкил, причем каждая из упомянутых алкильных, циклоалкильных и галогеналкильных групп необязательно включает гетероатомы O или N вместо углерода в цепи и два R^6 на соседних атомах кольца или на одном и том же атоме кольца, вместе с атомом(ами) кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют от 3 до 8-членный цикл;

y равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^{12} выбран из:



Y представляет собой NH, O, S или NR^{14} ;

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 представляют собой независимо N или CR^{13} , где по меньшей мере один из X^1, X^2, X^3, X^4 и X^5 представляет собой CR^{13} ;

R^{13} в каждом случае независимо выбран из: R^{11} и R^7 , где один R^{13} представляет собой R^7 ;

R^{14} выбран из: $-C(O)H$, $-C(O)$ алкила, $-C(S)$ алкила, алкила, арила, гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

R^7 представляет собой $-(алкилен)_m$ -гетероцикло, $-(алкилен)_m$ -гетероарил, $-(алкилен)_m$ - NR^8R^9 , $-(алкилен)_m$ - $C(O)$ - NR^8R^9 , $-(алкилен)_m$ - $C(O)$ -O-алкил, $-(алкилен)_m$ -O- R^{10} , $-(алкилен)_m$ - $S(O)_n$ - R^{10} или $-(алкилен)_m$ - $S(O)_n$ - NR^8R^9 , любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность, и где две группы R^x , связанные с одним и тем же или соседним атомом, могут необязательно объединяться с образованием кольца;

R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой:

(i) водород или

(ii) алкил, циклоалкил, гетероцикло, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность, и где две группы R^x , связанные с одним и тем же или соседним атомом, могут объединяться с образованием кольца; или

R^8 и R^9 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием гетероциклического кольца, необязательно независимо замещенного одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность, и где две группы R^x , связанные с одним и тем же или соседним

атомом, могут необязательно объединяться с образованием кольца;

R^{10} представляет собой:

(i) водород или

(ii) алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикло, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими группами R^x , насколько позволяет валентность;

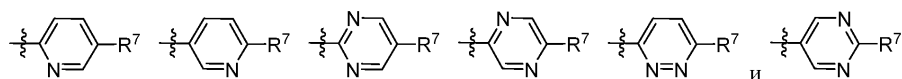
R^x в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикло, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкил,

n равно 0, 1 или 2;

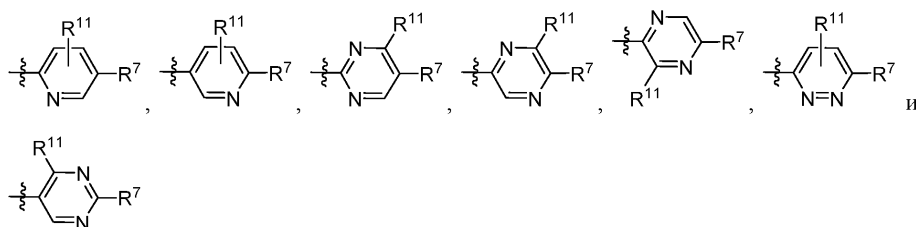
m равно 0 или 1; а также

R^{11} в каждом случае независимо выбран из: водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикло, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, арилалкила или гетероарилалкила.

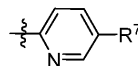
В дополнительном варианте осуществления R^{12} выбран из:



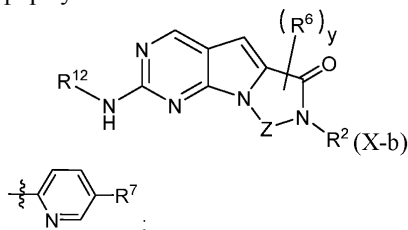
В дополнительном варианте осуществления R^{12} выбран из:



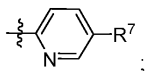
В дополнительном варианте осуществления R^{12} представляет собой



В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение сульфон с гетероариламином дает соединение формулы X-b



где R^{12} представляет собой



и другие переменные таковы, как определено в формуле Ха.

Настоящее изобретение, таким образом, включает в себя, по меньшей мере, следующие признаки:

(i) способ синтеза 2'-(гетероарил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина, начиная от алкил-4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбоксилата;

(ii) способ синтеза 2'-(гетероарил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина, начиная от 4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбальдегида;

(iii) способ синтеза 2'-(гетероарил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина из 2'-(алкилсульфонил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина;

(iv) способ синтеза 2'-(гетероарил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина из 2'-(алкилсульфинил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина;

(v) способ синтеза соединения формулы IV, включающий нуклеофильную атаку галогенпиримидина соединением формулы I, циклизацию полученного соединения, превращение гидроксигруппы в уходящую группу, дегидратацию полученного соединения и необязательное окисление до сульфоксида или сульфона;

(vi) способ синтеза соединения формулы III, включающий нуклеофильную атаку галогенпиримидина соединением формулы I и циклизацию полученного соединения;

(vii) способ синтеза соединения формулы II, включающий нуклеофильную атаку галогенпиримидина соединением формулы I;

(viii) способ синтеза соединения формулы I; а также

(xi) соединение формулы II.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 иллюстрирует синтез интермедиата 1К из бензил(1-(аминометил)циклогексил)карбамата. На стадии 1 бензил(1-(аминометил)циклогексил)карбамат получает Вос-защиту. На стадии 2 нуклеофильная

атака Вос-защищенного соединения, направленная на 5-бром-2,4-дихлорпиримидин, обеспечивает селективное вытеснение хлорида с получением дигалогенового производного. На стадии 3 дигалогеновое производное избирательно связывается, приводя к вытеснению бромиды и к получению внутримолекулярной алкинильной группы. На стадиях 4-6 внутримолекулярная алкинильная группа циклизуется до 6-5-гетероарильного фрагмента. На стадиях 7-9 6-5-гетероарильный фрагмент подвергают дальнейшей циклизации с получением интермедиата 1К.

Фиг. 2 иллюстрирует SNAr-связывание интермедиата 1К с соответствующим образом замещенным анилиновым соединением с получением ингибитора CDK.

Фиг. 3 иллюстрирует постепенное снижение уровней палладия, измеренных в миллионных долях (м.д.), при переходе от соединения 10 к соединениям 11, 19 и соли соединения 19. Конечная концентрация палладия составляет 1,47%. См. пример 3.

Фиг. 4 представляет собой формулу I, формулу II, формулу III и формулу IV.

Подробное описание

I. Терминология.

Соединения описаны с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

Соединения в любой из формул, описанных в настоящем документе, включают рацематы, энантиомеры, смеси энантиомеров, диастереомеры, смеси диастереомеров, таутомеры, N-оксиды, изомеры; такие как ротамеры, как если бы каждый из них был конкретно описан.

Термины не обозначают ограничение количества, а скорее обозначают наличие, по меньшей мере, одного из описываемого. Термин "или" означает "и/или". Указание диапазонов значений предназначено лишь для использования в качестве сокращенного способа отсылки индивидуально к каждой отдельной величине, попадающей в диапазон, если в настоящем документе не указано иное, и каждая отдельная величина включена в описание, как если бы она была индивидуально указана в настоящем документе. Концевые значения всех диапазонов включены в пределы диапазона и независимо комбинируются. Все описанные в настоящем документе способы могут быть выполнены в подходящем порядке, если в настоящем документе не указано иное или иное явно противоречит контексту. Использование примеров или иллюстративных выражений (например, "такой как") предназначено лишь для лучшей иллюстрации изобретения и не накладывает ограничений на объем изобретения, если не заявлено иное. Если не указано иное, технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой принадлежит данное изобретение.

Настоящее изобретение включает соединения формулы II по меньшей мере с одним желаемым изотопным замещением атома в количестве, которое выше естественного содержания, т.е. обогащенным. Изотопами являются атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа, т.е. одинаковое количество протонов, но различное количество нейтронов.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. В одном неограничивающем варианте осуществления изобретения меченные изотопами соединения могут быть использованы в метаболических исследованиях (с ^{14}C), кинетических исследованиях реакций (например, с ^2H или ^3H), в методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (positron emission tomography (PET)) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (single-photon emission computed tomography (SPECT)), включая анализы тканевого распределения лекарственных средств или субстратов, или в радиоактивном лечении пациентов. В частности, соединение, меченное ^{18}F , может быть особенно желательным для исследований PET или SPECT. Меченные изотопами соединения по данному изобретению и их пролекарства обычно могут быть получены путем выполнения процедур, описанных в схемах или в примерах, и препараты, описанные ниже, могут быть получены путем замены легкодоступного меченного изотопом реагента на не меченный изотопом реагент.

В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например, дейтерий (^2H) и тритий (^3H), можно использовать в любой позиции в описанных структурах, что обеспечивает достижение желаемого результата. В качестве альтернативы или в дополнение, могут быть использованы изотопы углерода, например, ^{13}C и ^{14}C .

Изотопные замены, например, замены дейтерием, могут быть частичными или полными. Частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере один водород замещен дейтерием. В некоторых вариантах осуществления изотопом обогащено на 90, 95 или 99% или более в изотопе в любой позиции, представляющей интерес. В одном неограничивающем варианте осуществления в требуемой позиции дейтерием обогащено на 90, 95 или 99%.

В одном неограничивающем варианте осуществления замена атома водорода на атом дейтерия может быть обеспечена в любом из A, C, L или B. В одном неограничивающем варианте осуществления замена атома водорода на атом дейтерия происходит внутри группы R, выбранной из любого из R^1 , R^2 ,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{8*}, R^9, R^{9*}, R^{10}, R^{10*}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ и R^x . Например, когда любая из групп R является или содержит, например, путем замещения, метил, этил или метокси, алкильный остаток может быть дейтерированным (в неограничивающих вариантах осуществления $CDH_2, CD_2H, CD_3, CH_2CD_3, CD_2, CD_3, CHDCH_2D, CH_2CD_3, CHDCHD_2, OCDH_2, OCD_2H$ или OCD_3 и т.д.). В некоторых других вариантах осуществления, когда два заместителя объединены с образованием цикла, незамещенные атомы углерода могут быть дейтерированными.

Соединение по настоящему изобретению может образовывать сольват с растворителями (включая воду). Следовательно, в одном неограничивающем варианте осуществления изобретение включает сольватированную форму соединения. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его соль) с одной или несколькими молекулами растворителя. Неограничивающими примерами растворителей являются вода, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие обычные органические растворители. Термин "гидрат" относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение по изобретению и воду. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают те, в которых растворитель может быть изотопно замещенным, например, D_2O, d_6 -ацетон, d_6 -DMSO. Сольват может быть в жидкой или твердой форме.

Черта ("—"), которая не находится между двумя буквами или символами, используется для указания точки прикрепления заместителя. Например, $-(C=O)NH_2$ присоединен через углерод кето ($C=O$) группы.

"Алкил" представляет собой насыщенную алифатическую углеводородную группу с разветвленной или прямой цепью. В одном неограничивающем варианте осуществления алкильная группа содержит от 1 до около 12 атомов углерода, более обычно от 1 до около 6 атомов углерода или от 1 до около 4 атомов углерода. В одном неограничивающем варианте осуществления алкил содержит от 1 до около 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкил представляет собой C_1 - C_2 , C_1 - C_3 , или C_1 - C_6 . Конкретные диапазоны, как используется в настоящем документе, указывают на алкильную группу, имеющую каждый член из диапазона, описанный как самостоятельный вид. Например, термин C_1 - C_6 -алкил, используемый в данном документе, обозначает неразветвленную или разветвленную алкильную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и предназначен для обозначения того, что каждый из них описан как самостоятельный вид. Например, термин C_1 - C_4 -алкил, используемый в данном документе, обозначает неразветвленную или разветвленную алкильную группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, и предназначен для обозначения того, что каждый из них описан как независимый вид. Примеры алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан и 2,3-диметилбутан. В альтернативном варианте осуществления алкильная группа является необязательно замещенной.

В альтернативном варианте осуществления, когда используется термин, который включает в себя "алк", тогда "циклоалкил" или "карбоциклический" может рассматриваться как часть определения, если только он однозначно не исключен из контекста. Например, и без ограничения, термины "алкил", "алкокси", "галоалкил" и т.д. могут рассматриваться как включающие циклические формы алкила, если только это однозначно не исключено контекстом.

"Алкокси" представляет собой алкильную группу, как определено выше, ковалентно связанную через кислородный мостик ($-O-$). Примеры алкокси включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, 2-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси, изопентокси, неопентокси, н-гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси и 3-метилпентокси. Подобным образом, "алкилтио" или "тиоалкильная" группа представляет собой алкильную группу, как определено выше, с упомянутым числом атомов углерода, ковалентно связанных через серный мостик ($-S-$). В альтернативном варианте алкоксигруппа необязательно замещена, как описано выше. В альтернативном варианте осуществления тиоалкильная группа необязательно замещена, как описано выше.

"Амино" представляет собой $-NH_2$.

"Амид" или "карбоксами́д" представляет собой $-C(O)NR^aR^b$, где R^a и R^b , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, например, C_1 - C_6 -алкила, алкенила, например, C_2 - C_6 -алкенила, алкинила, например, C_2 - C_6 -алкинила, $-C_0$ - C_4 -алкил(C_3 - C_7 -циклоалкила), $-C_0$ - C_4 -алкил(C_3 - C_7 -гетероциклоалкила), $-C_0$ - C_4 -алкил(арила) и $-C_0$ - C_4 -алкил(гетероарила); или, вместе с азотом, с которым они связаны, R^a и R^b могут образовывать C_3 - C_7 -гетероциклическое кольцо. В альтернативном варианте осуществления группы R^a и R^b , каждая независимо, необязательно замещены, как описано выше.

Как используется в настоящем документе термин "карбоциклил", "карбоциклический", "карбоцикл" или "циклоалкил" представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную (т.е. неароматическую) группу, содержащую все атомы углеродного кольца и от 3 до 14 углеродных атомов кольца (" C_{3-14} -карбоциклил") и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 10 атомов углерода в кольце (" C_{3-10} -карбоциклил"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 9 кольцевых атомов углерода (" C_{3-9} -карбоциклил"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (" C_{3-8} -карбоциклил"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 7 кольцевых атомов углерода (" C_{3-7} -карбоциклил"). В некоторых вариантах

осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов углерода ("C₃₋₆-карбоциклил"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа имеет от 4 до 6 кольцевых атомов углерода ("C₄₋₆-карбоциклил"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа содержит от 5 до 6 атомов углерода в кольце ("C₅₋₆-карбоциклил"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа имеет от 5 до 10 атомов углерода в кольце ("C₅₋₁₀-карбоциклил"). Типичные C₃₋₆-карбоциклические группы включают, без ограничения, циклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆) и тому подобное. Типичные C₃₋₈-карбоциклические группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₆-карбоциклические группы, а также циклогептил (C₇), циклогептенил (C₇), циклогептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), циклооктенил (C₈) и тому подобное. Типичные C₃₋₁₀-карбоциклические группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₈-карбоциклические группы, а также циклононил (C₉), циклононенил (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценил (C₁₀) и тому подобное. Как показывают приведенные выше примеры, в определенных вариантах осуществления карбоциклическая группа может быть насыщенной или может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей. В альтернативном варианте осуществления "карбоциклил" также включает кольцевые системы, в которых карбоциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими гетероциклическими, арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на карбоциклическом кольце, и в таких случаях количество атомов углерода продолжает обозначать количество атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе. В альтернативном варианте осуществления каждый случай карбоцикла представляет собой необязательно замещенный одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа представляет собой незамещенный C₃₋₁₄-карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа представляет собой замещенный C₃₋₁₄-карбоциклил.

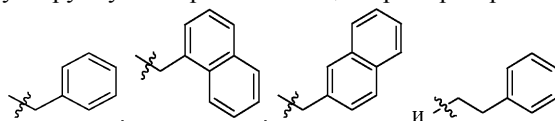
"Галоалкил" обозначает как разветвленные, так и неразветвленные алкильные группы, замещенные 1 или более атомами галогена, до максимально допустимого числа атомов галогена. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, монофторметил, дифторметил, 2-фторэтил и пентафторэтил.

"Галоалкокси" обозначает галоалкильную группу, как определено в настоящем документе, присоединенную через кислородный мостик (кислород спиртового радикала).

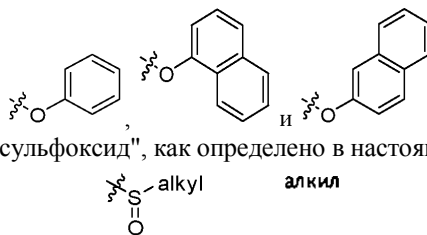
"Гало" или "галоген" независимо обозначает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к радикалу моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) 4n+2 ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6, 10 или 14 π электронов, общих в циклическом массиве), имеющей от 6 до 14 атомов углерода в кольце и ноль гетероатомов ("C₆₋₁₄-арил"). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет 6 атомов углерода в кольце ("C₆-арил"; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет 10 атомов углерода в кольце ("C₁₀-арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет 14 атомов углерода в кольце ("C₁₄-арил"; например, антрацил). "Арил" также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, где радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать количество атомов углерода в арильной кольцевой системе. Одна или несколько конденсированных карбоциклических или гетероциклических групп могут представлять собой от 4 до 7 или от 5 до 7-членные насыщенные или частично ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические группы, которые необязательно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, серы, кремния и бора с образованием, например, 3,4-метилendioксифенильной группы. В одном неограничивающем варианте осуществления арильные группы являются подвесными (боковыми). Примером подвесного кольца является фенильная группа, замещенная фенильной группой. В альтернативном варианте осуществления арильная группа необязательно замещена, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой незамещенный C₆₋₁₄-арил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный C₆₋₁₄-арил.

"Арилалкил" представляет собой арильную группу, как определено в настоящем документе, присоединенную через алкильную группу. Неограничивающие примеры арилалкильных групп включают:

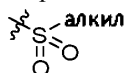


"Арилокси" представляет собой арильную группу, как определено в настоящем документе, присоединенную через линкер -O-. Неограничивающие примеры арилокси групп включают:



"Алкилсульфинил" и "алкилсульфоксид", как определено в настоящем документе, представлены как

"Алкилсульфонил" и "алкилсульфон", как определено в настоящем документе, представлены как



II. Связывание гетероарильных аминов с сульфонами/сульфоксидами.

Было обнаружено, что 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[3,2-d]пиримидины преимущественно получают реакцией сочетания алкилсульфон- или алкилсульфоксид-замещенного конденсированного пиримидина с гетероариламином с образованием центрального двузамещенного амина. Использование алкилсульфон- или алкилсульфоксид-замещенного конденсированного пиримидина вместо хлорзамещенного конденсированного пиримидина увеличивает выход продукта связанного диамина и снижает требуемую температуру, что приводит к меньшему количеству побочных продуктов и, следовательно, примесей.

Обычно, связывание может происходить в полярном апротонном растворителе при пониженной температуре, если желательно, в присутствии основания, которое облегчает реакцию. Например, связывание может быть достигнуто путем добавления сульфоната к перемешиваемому раствору гетероариламина в THF при комнатной температуре или ниже в присутствии LiHMDS. Хотя возможны различные порядки добавления, которые позволят получить сопоставимый результат, амин предпочтительно добавляют в последнюю очередь, чтобы уменьшить возникновение побочных реакций димеризации.

В одном неограничивающем варианте осуществления пиримидин конденсирован с кольцевой системой пиррол/спироциклический лактам. Например, сульфон может представлять собой 2'-(метилсульфонил)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он или его производное.

В альтернативном варианте осуществления пиримидин слит с системой пиррол/циклический лактам. Например, сульфон может представлять собой 2-(метилсульфонил)-8,9-дигидропиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он или его производное.

Стадия 1. Способ присоединения гетероарильных аминов к сульфонам/сульфоксидам.

На стадии 1 гетероариламин вступает в реакцию с 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидином или 2'-(алкилсульфинил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидином в присутствии основания, чтобы получить 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин. Гетероариламин смешивают с подходящим основанием в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества. 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин или 2'-(алкилсульфинил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин затем добавляют в одной или нескольких порциях. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Обычно используется избыток гетероариламина, например, около 3 эквив. гетероариламина к около 1,0 эквив. сульфона или сульфооксида. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Было обнаружено, что реакцию можно проводить при температуре ниже комнатной. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин. В одном неограничивающем иллюстративном варианте осуществления гетероариламин представляет собой 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин, 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой 2'-(метилсульфонил)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-1, основание представляет собой LiHMDS, растворитель представляет собой THF, температура составляет около 5°C, время проведения реакции составляет около часа.

Основание, используемое на стадии 1, может представлять собой любое подходящее основание, включая, но не ограничиваясь этим, LiHMDS, NaHMDS, NaNH, KNH, LDA, DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), DMAP (4-диметиламинопиридин), DBU (1,8-диазабиклоундец-7-ен), TEA (триэтиламин), пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO (1,4-диазабикло[2.2.2]октан), 1,5-диазабикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, протонную губку, 1,5,7-триазабикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэаноламин, этаноламин или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуще-

ствления основание выбрано из LiHMDS, NaHMDS, NaN, KN и LDA. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 1.

Растворитель, используемый на стадии 1, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc (N,N-диметилацетамид), DCM (дихлорметан), THF (тетрагидрофуран), DMF (N,N-диметилформамид), ACN (ацетонитрил), DMAP (4-диметиламинопиридин), воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME (диметоксиэтан), DMSO (диметилсульфоксид), этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA (гексаметилфосфорамид), метанол, MTBE (метил-трет-бутиловый эфир), NMP (N-метил-2-пирролидон), пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из THF, ACN, DMAP и DMSO. В альтернативном варианте осуществления на стадии 1 используется смесь растворителей.

В дополнительном варианте осуществления растворитель, используемый на стадии 1, представляет собой диоксан. В другом дополнительном варианте осуществления растворитель выбран из DCM, EtOAc, этанола, диоксана, трет-бутилового спирта и THF.

Температура, используемая на стадии 1, может составлять, например, от около 20 до около 25°C, от около 15 до около 30°C, от около 10 до около 35°C, от около 5 до около 40°C или от около 0 до около 50°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура поддерживается на уровне или ниже комнатной температуры. Альтернативно, хотя это и менее типично, реакцию можно проводить при повышенных температурах.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 1 в течение от около 10 мин до около 10 ч, от около 30 мин до около 5 ч, от около 45 мин до около 3 ч или от около 1 до около 2 ч.

В одном варианте осуществления неочищенную реакционную смесь гасят водой. В другом варианте осуществления неочищенную реакционную смесь гасят насыщенным хлоридом аммония.

В одном варианте осуществления сульфон добавляют порциями с интервалами перемешивания, составляющими по меньшей мере около 5, 10, 15 или 20 мин. В одном варианте осуществления сульфон добавляют порциями с интервалом перемешивания, составляющим по меньшей мере 10 мин.

В одном варианте осуществления 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин используется в качестве свободного основания. В другом варианте осуществления 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин преобразуется в соль (например, стадия 2).

В одном варианте осуществления 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой соединение формулы X.

В WO 2013/163239 и WO 2015/061407 описывается присоединение гетероариламина к лактам-пирроло[2,3-d]пиримидину через уходящую группу, выбранную из Cl, Br, I, -S-Me, -S-арила, -S-гетероарила, SOMe, SCO₂Me, SO-алкила, SO₂-алкила, SO-циклоалкила, SO₂-циклоалкила, SO-арила, SO₂-арила, гидроксид, гидроксиалкила, гидроксиарила и гидроксигетероарила.

Стадия 2. Способ получения соли 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.

На стадии 2 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин взаимодействует с кислотой с образованием соли 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин смешивают с соответствующей кислотой в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой кислоту. В дополнение к первому растворителю и кислоте, может быть использован антирастворитель. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Обычно применяют избыток кислоты. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Было обнаружено, что реакцию можно проводить при комнатной температуре. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить соль 2'-(гетероарил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.

В одном варианте осуществления кислота представляет собой HCl.

Растворитель, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc (N,N-диметилацетамид), DCM (дихлорметан), THF (тетрагидрофуран), DMF (N,N-диметилформамид), ACN (ацетонитрил), DMAP (4-диметиламинопиридин), воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME (диметоксиэтан), DMSO (диметилсульфоксид), этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA (гексаметилфосфорамид), метанол, MTBE (метил-трет-бутиловый эфир), NMP (N-метил-2-пирролидон), пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из THF, ACN, DMAP и DMSO. В альтернативном варианте осуществления на стадии 2 используется смесь растворителей.

В одном варианте осуществления растворитель представляет собой около 6 М водную HCl. В дру-

гом варианте осуществления растворитель представляет собой около 4 М HCl в диоксане. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой смесь растворителей. В одном варианте осуществления смесь растворителей представляет собой смесь DCM и метанола.

В дополнительном варианте осуществления растворитель представляет собой около 2 М водную HCl. В другом дополнительном варианте осуществления растворитель представляет собой 2М водную HCl.

Антирастворителем, используемым на стадии 2, может быть любой подходящий органический растворитель, в том числе, но не ограничиваясь этим, DMAc (N,N-диметилацетамид), DCM (дихлорметан), THF (тетрагидрофуран), DMF (N,N-диметилформамид), ACN (ацетонитрил), DMAP (4-диметиламинопиридин), воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME (диметоксиэтан), DMSO (диметилсульфоксид), этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA (гексаметилфосфорамид), метанол, MTBE (метил-трет-бутиловый эфир), NMP (N-метил-2-пирролидон), пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, метанола, ацетона и DMSO. В альтернативном варианте осуществления на стадии 2 используется смесь растворителей.

Температура, используемая на стадии 2, может составлять, например, от около 20 до около 25°C, от около 15 до около 30°C, от около 10 до около 35°C, от около 5 до около 40°C, от около 0 до около 50°C или от около 0 до около 70°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура поддерживается на уровне или ниже комнатной температуры. Альтернативно, хотя это и менее типично, реакцию можно проводить при повышенных температурах.

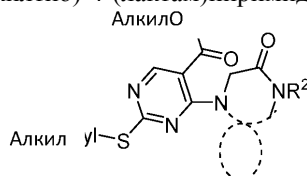
Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 2 в течение от около 10 мин до около 10 ч, от около 30 мин до около 5 ч, от около 45 мин до около 3 ч или от около 1 до около 2 ч.

В одном варианте осуществления соль представляет собой ди-HCl соль.

III.A. Способ получения сульфон/сульфоксида из сложного эфира пиримидина.

Было обнаружено, что 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидины, а также сульфоксидные и сульфидные аналоги также могут быть получены за семь или менее стадий из алкил-4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбоксилатов. В одном неограничивающем варианте осуществления 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой спироцикл, например, 2'-(метилсульфонил)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он.

Стадия 1. Получение алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата.



На стадии 1 алкил-4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбоксилат вступает в реакцию с аминоклактамом в реакции нуклеофильного замещения с получением алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата. Алкил-4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбоксилат и аминоклактам смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, который растворяет оба реагирующих вещества вместе с основанием, которое будет способствовать реакции нуклеофильного замещения. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Обычно применяется небольшой молярный избыток аминоклактама, например, около 1,1 эквив. аминоклактама и около 1,0 эквив. карбоксилата. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Было обнаружено, что реакцию можно облегчить нагреванием, в том числе, вплоть до кипения, с обратным холодильником. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию необязательно охлаждают и очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колонную хроматографию, чтобы получить алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат. В одном неограничивающем иллюстративном варианте осуществления алкил-4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой этил-4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат, аминоклактам представляет собой спиролактам, основание представляет собой DIPEA, растворитель представляет собой DMAc, температура соответствует около 95°C, время составляет около 60 ч.

Основание, используемое на стадии 1, может представлять собой любое подходящее органическое основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), DMAP (4-диметиламинопиридин), DBU (1,8-дизабициклоундец-7-ен), TEA (триэтиламин), пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин,

пиридин, азажулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан), 1,5-дизабисцикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, протонную губку, 1,5,7-триазабисцикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэтиламин, этаноламин или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, TEA и пиридина. В альтернативном варианте осуществления на стадии 1 используется несколько оснований.

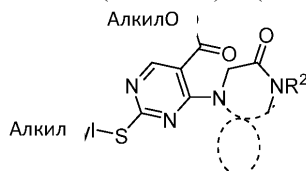
Растворитель, используемый на стадии 1, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc (N,N-диметилацетамид), DCM (дихлорметан), THF (тетрагидрофуран), DMF (N,N-диметилформамид), ACN (ацетонитрил), DMAP (4-диметиламинопиридин), воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME (диметоксиэтан), DMSO (диметилсульфоксид), этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA (гексаметилфосфорамида), метанол, MTBE (метилловый третичный бутиловый эфир), NMP (N-метил-2-пирролидон), пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из THF, ACN, DMAP и DMSO. В альтернативном варианте осуществления на стадии 1 используется смесь растворителей.

В дополнительном варианте осуществления растворитель, используемый на стадии 1, представляет собой диоксан. В другом дополнительном варианте осуществления растворитель выбран из DCM, EtOAc, этанола, диоксана, трет-бутилового спирта и THF.

Температура, используемая на стадии 1, может составлять, например, от около 50 до около 150°C, от около 60 до около 125°C, от около 70 до около 110°C, от около 80 до около 100°C или от около 90 до около 100°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 80 до около 100°C. В альтернативном варианте осуществления температура реакции поддерживается выше температуры кипения растворителя при использовании реакционного сосуда, который может поддерживать повышенные давления. Альтернативно, хотя это и менее типично, реакцию можно проводить при комнатной температуре или ниже.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 1 в течение от около 5 до около 110 ч, от около 15 до около 100 ч, от около 25 до около 90 ч, от около 35 до около 80 ч или от около 50 до около 70 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход.

Стадия 2. Необязательная защита алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата.



На стадии 2 алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат взаимодействует с реагентом защитной группы с получением защищенного алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата. Алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат и реагент защитной группы смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором оба реагирующих вещества растворяются вместе с основанием, что облегчит введение защитной группы. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют небольшой молярный избыток реагента защитной группы, например, около 1,5 эквив. реагента защитной группы и около 1,0 эквив. алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить защищенный алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат. В одном неограничивающем варианте осуществления алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой этил-2-(метилтио)-4-(3-оксо-1,4-дизаспиро[5.5]ундекан-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат, реагент защитной группы представляет собой Вос-ангидрид, основание представляет собой DMAP, растворитель представляет собой дихлорметан, температура составляет около 25°C, а время составляет около 3 ч.

В одном неограничивающем варианте осуществления исходный используемый аминоллактам уже был защищен. В альтернативном варианте осуществления лактам-замещенный пиримидин вступает в реакцию соответствующим образом без необходимости в защитной группе.

Реагент защитной группы, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет вводить любую подходящую защитную группу, включая, но не ограничиваясь этим, Вос-ангидрид (трет-бутилоксикарбонил ангидрид), Вос-Cl, CBz-Cl, (карбоксибензилхло-

рид) метилхлорформиат, бензилхлорид, бензоилхлорид, аллиловый хлорид, трифликовый ангидрид, Tf-Cl, тозилловый ангидрид и Ts-Cl. В одном неограничивающем варианте осуществления защитная группа представляет собой Boc, а подходящим реагентом является либо Boc-ангидрид, либо Boc-Cl. В альтернативном варианте осуществления защитная группа представляет собой CBz, а подходящий реагент представляет собой CBz-Cl.

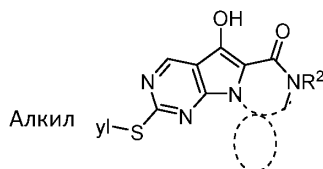
Основание, используемое на стадии 2, может представлять собой любое подходящее органическое основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперидин, протонную губку, 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэтанолламин, этанолламин и Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, TEA и пиридина. В альтернативном варианте осуществления на стадии 2 используется несколько оснований.

Растворитель, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана, воды и THF. В альтернативном варианте осуществления на стадии 2 используется смесь растворителей.

Температура, используемая на стадии 2, может составлять, например, от около -20 до около 100°C, от около -10 до около 80°C, от около 0 до около 60°C, от около 10 до около 40°C или от около 20 до около 30°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 20 до около 30°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 2 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 4 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 3. Получение 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.



На стадии 3 защищенный алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат взаимодействует с основанием при внутримолекулярной циклизации с получением 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. Защищенный алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат и основание смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются как реагирующее вещество, так и реагент. Любое молярное соотношение реагирующего вещества и реагента может быть использовано для достижения желаемых результатов. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин. В одном неограничивающем варианте осуществления защищенный алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой трет-бутил-1-(5-(этоксикарбонил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-оксо-1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилат, основание представляет собой DBU, растворитель представляет собой THF, температура составляет около 5°C, а время составляет около 2 ч.

Основание, используемое на стадии 3, может представлять собой любое подходящее органическое основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперидин, протонную губку, 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэтанолламин, этанолламин или

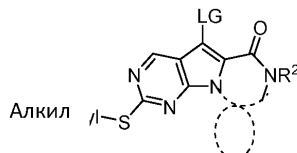
Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, DABCO, TEA и пиридина. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 3.

Растворитель, используемый на стадии 3, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана, воды и THF. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 3.

Температура, используемая на стадии 3, может составлять, например, от около -50 до около 50°C, от около -35 до около 40°C, от около -10 до около 30°C, около -5 до около 20°C или от около 0 до около 10°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 0 до около 10°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 3 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 3 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 4. Получение 5'-уходящая группа-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.



На стадии 4 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин вступает в реакцию с реагентом уходящей группы с получением 5'-уходящая группа-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин и реагент уходящей группы смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором оба реагирующих вещества растворяются вместе с основанием, которое облегчит реакцию. Может быть использовано любое молярное соотношение реагентов, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют небольшой молярный избыток реагента защитной группы, например, около 1,6 эквив. реагента уходящей группы и около 1,0 эквив. 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 5'-уходящая группа-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин. В одном неограничивающем варианте осуществления 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой трет-бутил-5'-гидрокси-2'-(метилтио)-6'-оксо-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-7'(8'H)-карбоксилат, реагент уходящей группы представляет собой трифликовый ангидрид, основание представляет собой TEA, растворитель представляет собой DCM, температура составляет около 0°C, а время составляет около 3 ч.

Реагент уходящей группы, используемый на стадии 4, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет превращать гидроксильную группу в любую подходящую уходящую группу, включая, но не ограничиваясь этим, трифликовый ангидрид, Tf-Cl, тозилангидрид и Ts-Cl. В одном неограничивающем варианте осуществления защитная группа представляет собой трифлат, а подходящий реагент представляет собой либо трифликовый ангидрид, либо Tf-Cl.

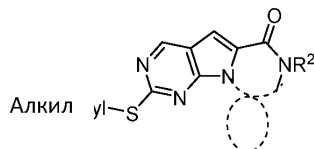
Основание, используемое на стадии 4, может представлять собой любое подходящее органическое основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажололидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперидин, протонную губку, 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэтанолламин, этанолламин или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, триметиламина, TEA и пиридина. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 4.

Растворитель, используемый на стадии 4, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, НМРА, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диэтилового эфира и THF. В альтернативном варианте осуществления на стадии 4 используют смесь растворителей. Обычно растворитель или смесь растворителей является апротонным, чтобы избежать реакции с реагентом уходящей группы.

Температура, используемая на стадии 4, может составлять, например, от около -50 до около 50°C, от около -35 до около 35°C, от около -25 до около 25°C, от около -15 до около 15°C или от около -5 до около 5°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около -5 до около 5°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 4 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 4 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 5. Получение 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.



На стадии 5 5'-уходящая группа-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин вступает в реакцию с реагентом, отщепляющим уходящую группу, для удаления уходящей группы и получения 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. 5'-уходящая группа-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин и реагент, отщепляющий уходящую группу, смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором оба реагирующих вещества растворяются вместе с катализатором, который облегчит реакцию. Может быть использовано любое молярное соотношение реагентов, которое достигает желаемых результатов. Как правило, берут молярный избыток реагента, отщепляющего уходящую группу, например, около 2,0 эквив. реагента, отщепляющего уходящую группу, и 1,0 эквив. 5'-уходящая группа-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин. В одном неограничивающем варианте осуществления 5'-уходящая группа-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой трет-бутил-2'-(метилтио)-6'-оксо-5'-(((трифторметил)сульфонил)окси)-6'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-7'(8'Н)-карбоксилат, реагент отщепления уходящей группы представляет собой триэтилсилан, катализатор представляет собой тетраakis-палладий, растворитель представляет собой DMF, температура составляет около 50°C, а время составляет около 14 ч.

Реагент отщепления уходящей группы, используемый на стадии 5, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет удалить уходящую группу, включая, но без ограничения, триалкилсиланы. В одном неограничивающем варианте осуществления реагент для отщепления уходящей группы представляет собой триэтилсилан.

Катализатор, используемый на стадии 5, может быть любым подходящим металлоорганическим катализатором, включая, но не ограничиваясь этим, Pd/C, тетраakis-палладий, ацетат палладия, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и аллилпалладий(II) хлорид. В альтернативном варианте осуществления на стадии 5 используют несколько катализаторов или катализатор и сокатализатор.

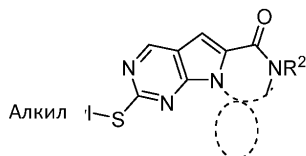
Растворитель, используемый на стадии 5, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, НМРА, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DMF, DMSO, ACN и NMP. В альтернативном варианте на стадии 5 используется смесь растворителей. Обычно растворитель или смесь растворителей является апротонным, чтобы избежать реак-

ции взаимодействия с реагентом.

Температура, используемая на стадии 5, может составлять, например, от около 0 до около 100°C, от около 15 до около 85°C, от около 25 до около 75°C, от около 35 до около 65°C или от около 45 до около 55°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 45 до около 55°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 5 в течение от около 1 до около 30 ч, от около 3 до около 25 ч, от около 6 до около 20 ч, от около 9 до около 16 ч или от около 12 до около 15 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 6. Необязательное удаление защитной группы из 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидина.



На стадии 6 удаляют защитную группу из 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидина с получением алкил-2-(алкилтио)-4-(лакта-м)пиримидин-5-карбоксилата со снятой защитой. 2'-(Алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидин и реагент для удаления защитной группы смешивают в подходящем растворителе, как правило, в органическом растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества. Можно использовать любое молярное соотношение реагирующего вещества и реагента для удаления защитной группы, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют большой молярный избыток реагента для удаления защитной группы, например, около 5 эквив. реагента для удаления защитной группы и около 1,0 эквив. 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидина. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. На реакцию отводят достаточно времени, чтобы обеспечить желаемый выход, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить алкил-2-(алкилтио)-4-(лакта-м)пиримидин со снятой защитой. В одном неограничивающем варианте осуществления 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой трет-бутил-2'-(метилтио)-6'-оксо-6'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1,2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-7'(8'Н)-карбоксилат, реагент для удаления защитной группы представляет собой TFA, растворитель представляет собой дихлорметан, температура составляет около 25°C, а время составляет около 2 ч.

В одном неограничивающем варианте осуществления с 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидина уже снимали защиту, потому что он подходил для проведения предшествующих реакций в отсутствие защитной группы. В альтернативном варианте защитную группу оставляют для удаления на более поздней стадии.

Реагент для удаления защитной группы, используемый на стадии 6, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет снять защиту любой подходящей защитной группы, включая, но не ограничиваясь этим, TFA, уксусную кислоту, аминотансульфоновую кислоту, аскорбиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, фталевую кислоту, салициловую кислоту, янтарную кислоту, сульфаминовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, борную кислоту, йодистоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, фтористоводородную кислоту, йодную кислоту, азотную кислоту, хлорную кислоту, йодную кислоту, п-хлорную кислоту, фосфорную кислоту, палладий на углеводе с газообразным водородом или без него, платину на углеводе с газообразным водородом, триэтилсилан, TBAF и HF. В одном неограничивающем варианте осуществления защитная группа представляет собой Boc, а подходящий реагент представляет собой TFA. В альтернативном варианте осуществления защитная группа представляет собой CBz, а подходящий реагент представляет собой палладий на углеводе с газообразным водородом.

В дополнительном варианте осуществления реагент для удаления защитной группы, используемый на стадии 6, представляет собой основной реагент для удаления защитной группы, включая, но не ограничиваясь ими, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажололидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-луфинолин, 2,6-

луфинолин пиперазин, протонную губку, 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэтанолламин, этанолламин, NaOH, tBuOK, NaNH, KN или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, DABCO, TEA и tBuOK.

В дополнительном варианте осуществления реагент для удаления защитной группы, используемый на стадии 6, представляет собой NaOMe.

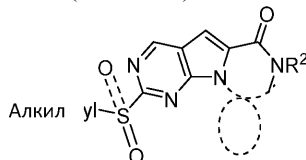
В другом дополнительном варианте осуществления для снятия защиты используют MeOH в качестве растворителя с NaOMe в качестве основания. В одном варианте осуществления реакционную смесь нагревают в течение около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 ч. В одном варианте осуществления реакционную смесь охлаждают ниже комнатной температуры перед выделением. В одном варианте осуществления реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение около 3 ч, охлаждают до около 0°C, выделяют и промывают MeOH.

Растворитель, используемый на стадии 6, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из TFA, DCM, THF и хлороформа. В альтернативном варианте осуществления на стадии 6 используется смесь растворителей. В другом альтернативном варианте осуществления реагент для удаления защитной группы используется в качестве растворителя.

Температура, используемая на стадии 6, может составлять, например, от около -20 до около 100°C, от около -10 до около 80°C, от около 0 до около 60°C, от около 10 до около 40°C или от около 20 до около 30°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 20 до около 30°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 6 в течение от около 1 до около 40 ч, от около 3 до около 35 ч, от около 5 до около 30 ч, от около 10 до около 25 ч или от около 13 до около 20 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 7. Необязательное окисление 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.



На стадии 7 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин вступает в реакцию с окислителем с получением 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина или 2'-(алкилсульфинил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. 2'-(Алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин и окислитель смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, который растворяют оба реагирующих вещества. Можно использовать любое молярное соотношение реагирующего вещества и окислителя, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют большой молярный избыток окислителя, например, около 5 эквив. окислителя и около 1,0 эквив. 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин или 2'-(алкилсульфинил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин. В одном неограничивающем варианте осуществления 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой 2'-(метилтио)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он, окислитель представляет собой оксон, растворитель представляет собой смесь воды и ацетонитрила, температура составляет около 25°C, и время составляет около 2 ч.

Окислителем, используемым на стадии 7, может быть любой подходящий реагент, который обеспечивает окисление до степени окисления сульфона или сульфоксида, включая, но не ограничиваясь этим, оксон, пероксид водорода, mCPBA, гипохлорит натрия и хлорит натрия. В одном неограничивающем варианте осуществления продукт представляет собой сульфон, а окислитель представляет собой оксон.

В дополнительном варианте осуществления используемый окислитель катализируется добавкой. В одном варианте осуществления добавка представляет собой Na₂WO₄. В одном варианте осуществления добавка представляет собой Na₂WO₄, а окислитель представляет собой пероксид водорода. В одном ва-

рианте осуществления добавка представляет собой Na_2WO_4 , а окислитель представляет собой пероксид водорода, и реакцию проводят в смеси H_2O и EtOH с нагреванием. В одном варианте осуществления добавка представляет собой Na_2WO_4 , а окислитель представляет собой пероксид водорода, и реакцию проводят в смеси H_2O и EtOH при около 60°C в течение около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 ч.

В дополнительном варианте осуществления окислитель медленно добавляют к реакционной смеси. В одном варианте осуществления окислитель добавляют в течение около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мин. В одном варианте осуществления окислитель добавляют в течение около 50 мин. В одном варианте осуществления добавление в течение 50 мин приводит к более высокому выходу, чем более быстрое добавление, такое как добавление в течение 10 мин.

Растворитель, используемый на стадии 7, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из ACN, воды и диоксана. В альтернативном варианте осуществления на стадии 7 используют смесь растворителей, например, воды и ACN.

Температура, используемая на стадии 7, может составлять, например, от около -20 до около 100°C , от около -10 до около 80°C , от около 0 до около 60°C , от около 10 до около 40°C или от около 20 до около 30°C . В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 20 до около 30°C .

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 7 в течение от около 1 до около 40 ч, от около 3 до около 35 ч, от около 5 до около 30 ч, от около 10 до около 25 ч или от около 13 до около 20 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что порядок стадий, предписанный в данном документе, может изменяться при достижении того же конечного продукта. Например, окисление может быть проведено между стадиями 3 и 4, между стадиями 4 и 5 или между стадиями 5 и 6; стадия защиты может быть выполнена до стадии 1, между стадией 3 и стадией 4 или между стадией 4 и стадией 5; стадия снятия защиты может быть выполнена между стадиями 3 и 4, между стадиями 4 и 5 или после стадии 7.

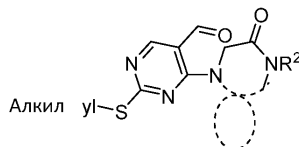
В одном неограничивающем варианте осуществления аминалактам уже надлежащим образом защищен, и стадия 2 не является необходимой. В другом варианте осуществления выбранные реагенты и исходные материалы не нуждаются в защите для перехода к желаемому продукту, и стадия 2 и стадия 6 не являются необходимыми.

В другом варианте осуществления аминалактам представляет собой соединение формулы I, алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой соединение формулы II, 5'-гидрокси-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин и 5'-уходящая группа-2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляют собой соединения формулы III, а 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой соединение формулы IV.

IIIВ. Способ получения сульфона/сульфоксида из пиримидинового альдегида.

Было обнаружено, что 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидины, как и их сульфоксидные и сульфидные аналоги, могут быть получены в пять или меньшее количество стадий из 4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбальдегидов. В одном неограничивающем варианте осуществления 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой спироцикл, например, 2'-(метилсульфонил)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиазино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он.

Стадия 1. Получение 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегида.



На стадии 1 4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбальдегид вступает в реакцию с аминалактамом в реакции нуклеофильного замещения с получением 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегида. 4-Галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбальдегид и аминалактам смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором оба реагирующих вещества растворяются в вместе с основанием, которое будет способствовать реакции нуклеофиль-

ного замещения. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют небольшой молярный избыток аминоклактама, например, около 1,1 эквив. аминоклактама и около 1,0 эквив. карбальдегида. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Было обнаружено, что реакцию можно облегчить нагреванием, в том числе вплоть до кипения с обратным холодильником. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию необязательно охлаждают и партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегид. В одном неограничивающем варианте осуществления 4-галоген-2-(алкилтио)пиримидин-5-карбальдегид представляет собой 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид, аминоклактам представляет собой спиролактама, основание представляет собой DIPEA, растворитель представляет собой трет-бутанол, температура составляет около 85°C, а время составляет около 24 ч.

Основание, используемое на стадии 1, может быть любым подходящим органическим основанием, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажололидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-дизабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперидин, протонную губку, 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэаноламин, этаноламин или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, TEA и пиридина. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 1.

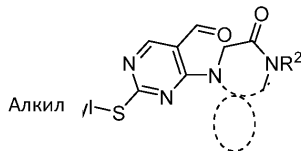
Растворитель, используемый на стадии 1, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DMAc, трет-бутанола, DMAP и DMSO. В альтернативном варианте осуществления на стадии 1 используется смесь растворителей.

В дополнительном варианте осуществления растворитель, используемый на стадии 1, представляет собой диоксан. В другом дополнительном варианте осуществления растворитель выбран из DCM, EtOAc, этанола, диоксана, трет-бутилового спирта и THF.

Температура, используемая на стадии 1 в неограничивающих примерах, может составлять от около 50 до около 150°C, от около 60 до около 125°C, от около 70 до около 110°C, от около 80 до около 100°C или от около 90 до около 100°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 80 до около 100°C. В альтернативном варианте осуществления температура реакции поддерживается выше температуры кипения растворителя при использовании реакционного сосуда, который может выдерживать повышенное давление. Альтернативно, хотя реакция является менее типичной, реакцию можно проводить при комнатной температуре или ниже.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 1 в течение от около 1 до около 65 ч, от около 7 до около 55 ч, от около 12 до около 45 ч, от около 17 до около 35 ч или от около 22 до около 25 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход.

Стадия 2. Необязательная защита 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегида.



На стадии 2 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегид вступает в реакцию с реагентом защитной группы с получением защищенного 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегида. 2-(Алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегид и реагент защитной группы смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором оба реагирующих вещества растворяются вместе с основанием, которое облегчит введение защитной группы. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют большой молярный избыток реагента защитной группы, например, около 7 эквив. реагента защитной группы и около 1 эквив. 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегида. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после

чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колонную хроматографию, чтобы получить защищенный 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегид. В одном неограничивающем варианте осуществления 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегид представляет собой 2-(метилтио)-4-(3-оксо-1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-1-ил)пиримидин-5-карбальдегид, реагент защитной группы представляет собой Вос-ангидрид, основание представляет собой DMAP, растворитель представляет собой дихлорметан, температура составляет около 25°C, и время составляет около 3 ч.

В одном неограничивающем варианте осуществления исходный используемый аминолактам уже был защищен. В альтернативном варианте осуществления лактам-замещенный пиримидин вступает в реакцию соответствующим образом без необходимости в защитной группе.

Реагент защитной группы, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет вводить любую подходящую защитную группу, включая, но не ограничиваясь этим, Вос-ангидрид, Вос-Cl, CBz-Cl, метилхлорформиат, бензилхлорид, бензоилхлорид, аллиловый хлорид, трифликовый ангидрид, Tf-Cl, тозилангидрид и Ts-Cl. В одном неограничивающем варианте осуществления защитная группа представляет собой Вос, а подходящим реагентом является либо Вос-ангидрид, либо Вос-Cl. В альтернативном варианте осуществления защитная группа представляет собой CBz, а подходящий реагент представляет собой CBz-Cl.

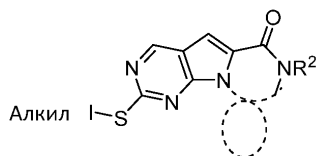
Основание, используемое на стадии 2, может представлять собой любое подходящее органическое основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-дизабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперидин, протонную губку, 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дека-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэаноламин, этаноламин и Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, TEA и пиридина. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 2.

Растворитель, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана, воды и THF. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 2.

Температура, используемая на стадии 2 в неограничивающих примерах, может составлять от около -20 до около 100°C, от около -10 до около 80°C, от около 0 до около 60°C, от около 10 до около 40°C или от около 20 до около 30°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 20 до около 30°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 2 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 4 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 3. Получение 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.



На стадии 3 необязательно защищенный 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегид вступает в реакцию с основанием при внутримолекулярной циклизации с получением 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. Защищенный алкил-2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегид и основание смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются как реагирующее вещество, так и реагент. Любое молярное соотношение реагирующего вещества и реагента может быть использовано для достижения желаемых результатов. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают

любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидин. В одном неограничивающем варианте осуществления защищенный 2-(алкилтио)-4-(лакта-м)пиримидин-5-карбальдегид представляет собой трет-бутил-2'-(метилтио)-6'-оксо-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1,2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-7'(8'H)-карбоксилат, основание представляет собой tBuOK, растворитель представляет собой THF, температура составляет около 5°C, а время около 2 ч.

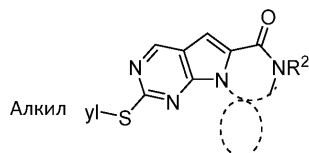
Основание, используемое на стадии 3, может представлять собой любое подходящее основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, трипропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, протонную губку 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэаноламин, этаноламин, NaOH, tBuOK, NaN, KN или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, DABCO, TEA и tBuOK. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 3.

Растворитель, используемый на стадии 3, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана, воды и TFIF. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 3.

Температура, используемая на стадии 3 в неограничивающих примерах, может составлять от около -50 до около 50°C, от около -35 до около 40°C, от около -10 до около 30°C, от около -5 до около 20°C или от около 0 до около 10°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 0 до около 10°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 3 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 3 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 4. Необязательное удаление защитной группы из 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидина.



На стадии 4 удаляют защитную группу из 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидина с получением 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидина со снятой защитой. Защищенный 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидин и реагент для удаления защитной группы смешивают в подходящем растворителе, как правило, в органическом растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества. Любое молярное соотношение реагирующего вещества и реагента для удаления защитной группы может быть использовано для достижения желаемых результатов. Обычно используют большой молярный избыток реагента для удаления защитной группы, например, около 5 эквив. реагента для удаления защитной группы и около 1,0 эквив. 2'-(Алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидина. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить незащищенный 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидин. В одном неограничивающем варианте осуществления защищенный 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой трет-бутил-2'-(метилтио)-6'-оксо-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1,2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-7'(8'H)-карбоксилат, реагент для удаления защитной группы представляет собой соляную кислоту, растворитель представляет собой воду, температура составляет около 25°C, а время составляет около 2 ч.

В одном неограничивающем варианте осуществления 2'-(алкилтио)лакта-м-пирроло[2,3-d]пиримидин уже был незащищенным, поскольку он подходил для проведения предшествующих реак-

ций в отсутствие защитной группы. В альтернативном варианте защитную группу оставляют для удаления на более поздней стадии.

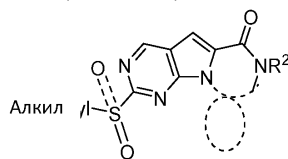
Реагент для удаления защитной группы, используемый на стадии 6, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет снять защиту любой подходящей защитной группы, включая, но не ограничиваясь этим, TFA, уксусную кислоту, аминометансульфоновую кислоту, аскорбиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, фталевую кислоту, салициловую кислоту, янтарную кислоту, сульфаминовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, борную кислоту, йодистоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, фтористоводородную кислоту, йодную кислоту, азотную кислоту, хлорную кислоту, йодную кислоту, п-хлорную кислоту, фосфорную кислоту, палладий на углеводе с газообразным водородом или без него, платину на углеводе с газообразным водородом, триэтилсилан, TBAF и HF. В одном неограничивающем варианте осуществления защитная группа представляет собой Boc, а подходящий реагент представляет собой TFA. В альтернативном варианте осуществления защитная группа представляет собой CBz, а подходящий реагент представляет собой палладий на углеводе с газообразным водородом.

Растворитель, используемый на стадии 4, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана и воды. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 4. В другом альтернативном варианте осуществления реагент для удаления защитной группы используется в качестве растворителя.

Температура, используемая на стадии 4 в неограничивающих примерах, может составлять от около -20 до около 100°C, от около -10 до около 80°C, от около 0 до около 60°C, от около 10 до около 40°C или от около 20 до около 30°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 20 до около 30°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 4 в течение от около 1 до около 40 ч, от около 3 до около 35 ч, от около 5 до около 30 ч, от около 10 до около 25 ч или от около 13 до около 20 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 5. Необязательное окисление 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина.



На стадии 5 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин взаимодействует с окислителем с получением 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина или 2'-(алкилсульфинил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. 2'-(Алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин и окислитель смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества. Можно использовать любое молярное соотношение реагирующего вещества и окислителя, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют большой молярный избыток окислителя, например, около 5 эквив. окислителя и около 1,0 эквив. 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакция может продолжаться в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию, колоночную хроматографию, и с получением либо 2'-(алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина, либо 2'-(алкилсульфинил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина. В одном неограничивающем варианте осуществления 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой 2'-(метилтио)-7',8'-дигидро-6'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он, окислитель представляет собой оксон, растворитель представляет собой смесь воды и ацетонитрила, температура составляет около 25°C, а время составляет около 2 ч.

Окислителем, используемым на стадии 5, может быть любой подходящий реагент, который обеспе-

чивает окисление до степени окисления сульфона или сульфоксида, включая, но не ограничиваясь этим, оксон, пероксид водорода, mCPBA, гипохлорит натрия и хлорит натрия. В одном неограничивающем варианте осуществления продукт представляет собой сульфон, а окислитель представляет собой оксон.

Растворитель, используемый на стадии 5, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из ACN, воды и диоксана. В альтернативном варианте осуществления на стадии 5 используется смесь растворителей, например, воды и ACN.

Температура, используемая на стадии 5 в неограничивающих примерах, может быть от около -20 до около 100°C, от около -10 до около 80°C, от около 0 до около 60°C, от около 10 до около 40°C или от около 20 до около 30°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 20 до около 30°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 5 в течение от около 1 до около 40 ч, от около 3 до около 35 ч, от около 5 до около 30 ч, от около 10 до около 25 ч или от около 13 до около 20 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что порядок стадий, предписанных в данном документе, может изменяться при достижении того же конечного продукта.

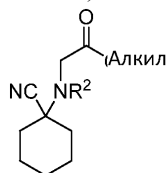
В одном неограничивающем варианте осуществления аминоклактам уже надлежащим образом защищен, и стадия 2 не представляется необходимой. В другом варианте осуществления выбранные реагенты и исходные материалы не нуждаются в защите для перехода к желаемому продукту, и стадия 2 и стадия 4 не являются необходимыми.

В другом варианте осуществления аминоклактам представляет собой соединение формулы I, 2-(алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбальдегид представляет собой соединение формулы II, и 2'-(алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой соединение формулы IV.

III. Способ получения 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-онов из циклогексанона.

Было обнаружено, что 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-оны могут быть получены из циклогексанонов. В одном неограничивающем варианте осуществления 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-он изначально не защищен и необязательно защищен во время последующих стадий синтеза.

Стадия 1. Получение алкил(1-цианоциклогексил)глицината.



На стадии 1 соответствующим образом замещенный алкилглицинат или его соль вступает в реакцию с циклогексаноном в присутствии TMSCN с получением алкил(1-цианоциклогексил)глицината. Циклогексанон и алкилглицинат смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором оба реагирующих вещества растворяются вместе с основанием, которое будет способствовать реакции. Затем TMSCN медленно добавляют к смеси. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Из-за экзотермического характера реакции температуру контролируют в больших масштабах. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить алкил(1-цианоциклогексил)глицинат. В одном неограничивающем варианте осуществления алкилглицинат представляет собой метилглицинат или его соль, основание представляет собой TEA, растворитель представляет собой DCM, температура составляет около 35°C или менее, а время составляет около 4 ч.

Основание, используемое на стадии 1, может представлять собой любое подходящее основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, трипропиламина, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, ажазулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-дiazабикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-

лутидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, протонную губку, 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэтанолламин, этанолламин, NaOH, tBuOK, NaN, KN, карбонат калия или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, TEA, DBU, DABCO, карбоната калия и tBuOK. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 1.

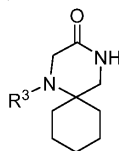
Растворитель, используемый на стадии 1, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из TEA, ACN, DCM и DMSO. В альтернативном варианте осуществления на стадии 1 используется смесь растворителей.

В дополнительном варианте осуществления растворитель, используемый на стадии 1, представляет собой диоксан. В другом дополнительном варианте осуществления растворитель выбран из DCM, EtOAc, этанола, диоксана, трет-бутилового спирта и THF.

Температура, используемая на стадии 1 в неограничивающих примерах, может составлять от около -20 до около 50°C, от около -10 до около 40°C, от около 0 до около 35°C или около 10 до около 30°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 10 до около 30°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход.

Стадия 2. Получение 4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-она.



На стадии 2 алкил(1-цианоциклогексил)глицинат или его соль восстанавливается источником гидрида и подходящим катализатором и затем подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-она. Алкил(1-цианоциклогексил)глицинат растворяют в подходящем растворителе. Затем возможно добавление восстановителя в присутствии катализатора для восстановления цианогруппы до амина. Затем амин действует как нуклеофил при последующей внутримолекулярной циклизации, давая 4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-он. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-он. В одном неограничивающем варианте осуществления алкил(1-цианоциклогексил)глицинат представляет собой метил (1-цианоциклогексил)глицинат или его соль, растворитель представляет собой метанол, источник гидрида представляет собой газообразный водород, катализатор представляет собой оксид платины, температура составляет около 40°C, а время составляет около 3 ч.

Источником гидрида, используемым на стадии 2, может быть любой подходящий источник гидрида, включая, но не ограничиваясь этим, триацетоксиборгидрид натрия, газообразный водород, боргидрид натрия, цианоборогидрид и формиат аммиака. В альтернативном варианте осуществления источник гидрида используется стехиометрически без катализатора, например, триацетоксиборгидрид натрия без платины на угледе.

Растворитель, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из метанола, воды и этанола. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 2.

Температура, используемая на стадии 2 в неограничивающих примерах, может составлять от около -10 до около 90°C, от около 0 до около 80°C, от около 10 до около 70°C, от около 20 до около 60°C или от около 30 до около 50°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 30 до около 50°C.

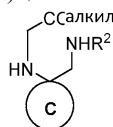
Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 2 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 3 ч.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

III.D. Способ получения 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-она из алкил-2-оксоацетата.

Было обнаружено, что 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-оны могут быть получены из алкил-2-оксоацетата и 1-(аминометил)циклогексан-1-амина, которые могут быть необязательно защищены. В одном неограничивающем варианте осуществления 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-он является защищенным, например, трет-бутил-3-оксо-1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилат.

Стадия 1. Получение алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицината.



На стадии 1 1-(аминометил)циклогексан-1-амин взаимодействует с алкил-2-оксоацетатом в реакции восстановительного аминирования с получением алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицината. 1-(аминометил)циклогексан-1-амин и алкил-2-оксоацетат смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества вместе с источником катализатора и гидрида, что будет способствовать реакции восстановительного аминирования. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат. В одном неограничивающем варианте осуществления 1-(аминометил)циклогексан-1-амин представляет собой трет-бутил-((1-(аминоциклогексил)метил)карбамат, алкил-2-оксоацетат представляет собой этил-2-оксоацетат, катализатор представляет собой платину на углероде, источник гидрида представляет собой газообразный водород, растворитель представляет собой DCM, температура составляет около 25°C, а время составляет около 24 ч.

Источником гидрида, используемым на стадии 1, может быть любой подходящий источник гидрида, включая, но не ограничиваясь этим, триацетоксиборгидрид натрия, газообразный водород, боргидрид натрия, цианоборогидрид и формиат аммиака. В альтернативном варианте осуществления источник гидрида используется стехиометрически без катализатора, например, триацетоксиборгидрид натрия без платины на углероде.

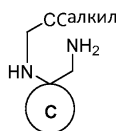
Растворитель, используемый на стадии 1, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексан, диэтиловый эфир, диглит, ДМЭ, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMP, метанол, МТБЭ, НМП, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, EtOAc, этанола, трет-бутилового спирта и THF. В альтернативном варианте осуществления на стадии 1 используется смесь растворителей.

В дополнительном варианте осуществления растворитель, используемый на стадии 1, представляет собой диоксан. В другом дополнительном варианте осуществления растворитель выбран из DCM, EtOAc, этанола, диоксана, трет-бутилового спирта и THF.

Температура, используемая на стадии 1 в неограничивающих примерах, может составлять от около -50 до около 50°C, от около -35 до около 40°C, от около -10 до около 30°C, от около -5 до около 20°C или от около 0 до около 10°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 0 до около 10°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 1 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 3 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 2. Необязательное снятие защиты с алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицината.



На стадии 2 с алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицината снимают защиту, чтобы получить незащищенный алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат. Алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат и реагент для удаления защитной группы смешивают в подходящем растворителе, обычно в растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества. Можно использовать любое молярное соотношение реагирующего вещества и реагента для удаления защитной группы, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют большой молярный избыток реагента для удаления защитной группы, например, около 5 эквив. реагента для удаления защитной группы и около 1,0 эквив. защищенного алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицината. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. На реакцию отводят достаточно времени, чтобы обеспечить желаемый выход, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить лишенный защиты алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат. В одном неограничивающем варианте осуществления защищенный алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат представляет собой этил(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклогексил)глицинат, реагент для удаления защитной группы представляет собой соляную кислоту, растворитель представляет собой воду, температура составляет около 25°C, а время составляет около 2 ч.

В одном неограничивающем варианте осуществления у алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицината уже была снята защита, поскольку он был подходящим для представляющей реакции в отсутствие защитной группы. В альтернативном варианте защитную группу оставляют для удаления на более поздней стадии.

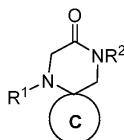
Реагент для удаления защитной группы, используемый на стадии 6, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет снять защиту любой подходящей защитной группы, включая, но не ограничиваясь этим, TFA, уксусную кислоту, аминотансульфоновую кислоту, аскорбиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, фталевую кислоту, салициловую кислоту, янтарную кислоту, сульфаминовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, борную кислоту, йодистоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, фтористоводородную кислоту, йодную кислоту, азотную кислоту, хлорную кислоту, йодную кислоту, п-хлорную кислоту, фосфорную кислоту, палладий на углеводе с газообразным водородом или без него, платину на углеводе с газообразным водородом, триэтилсилан, TBAF и HF. В одном неограничивающем варианте осуществления защитная группа представляет собой Boc, а подходящий реагент представляет собой TFA. В альтернативном варианте осуществления защитная группа представляет собой CBz, а подходящий реагент представляет собой палладий на углеводе с газообразным водородом.

Растворитель, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана и воды. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 2. В другом альтернативном варианте осуществления реагент для удаления защитной группы используется в качестве растворителя.

Температура, используемая на стадии 2 в неограничивающих примерах, может составлять от около -20 до около 100°C, от около -10 до около 80°C, от около 0 до около 60°C, от около 10 до около 40°C или от около 20 до около 30°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 20 до около 30°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 2 в течение от около 1 до около 40 ч, от около 3 до около 35 ч, от около 5 до около 30 ч, от около 10 до около 25 ч или от около 13 до около 20 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 3. Получение 4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-она.



На стадии 3 алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат взаимодействует с основанием при внутримолекулярной циклизации с образованием 4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-онов. Алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат и основание смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются как реагирующее вещество, так и реагент. Можно использовать любое молярное соотношение реагирующего вещества и реагента, которое достигает желаемых результатов. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-он. В одном неограничивающем варианте осуществления алкил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат представляет собой этил(1-(аминометил)циклогексил)глицинат, растворитель представляет собой THF, температура составляет около 5°C, а время составляет около 2 ч.

Основание, используемое на стадии 3, может представлять собой любое подходящее основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, трипропиламина, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-дiazабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, протонную губку 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэтанолламин, этанолламин, NaOH, tBuOK, NaNH, KN или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из DIPEA, DMAP, DBU, DABCO, TEA и tBuOK. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 3.

Растворитель, используемый на стадии 3, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана, воды и THF. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 3.

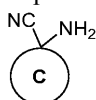
Температура, используемая на стадии 3 в неограничивающих примерах, может составлять от около -50 до около 50°C, от около -35 до около 40°C, от около -10 до около 30°C, от около -5 до около 20°C или от около 0 до около 10°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 0 до около 10°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 3 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 3 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

III D. Альтернативный способ получения 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-онов из циклогексанона.

В дополнительном варианте осуществления 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-оны могут быть получены из циклогексанона с использованием циано-интермедиата.

Стадия 1. Получение 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрила.



На стадии 1 циклический кетон вступает в реакцию с источником цианида и аммиака и, необязательно, с дополнительными реагентами или катализаторами, с получением 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрила. Циклический кетон, источник цианида, и источник аммиака смешивают в подходящем растворителе, обычно в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое позволяет достичь желаемых результатов. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения

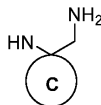
желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрил. В одном неограничивающем варианте циклический кетон представляет собой циклогексанон, источник цианида представляет собой TMSCN, источник аммиака представляет собой аммиак, 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрил представляет собой 1-(аминометил)циклогексан-1-амин, и катализатор представляет собой титаниум изопропоксид. В одном варианте осуществления центрифугирование используют для выделения 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрила. В другом варианте осуществления фильтрация через целит используется при выделении 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрила.

Растворитель, используемый на стадии 1, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексан, диэтиловый эфир, диглит, ДМЭ, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, NMP, метанол, МТБЭ, НМП, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, EtOAc, этанола, трет-бутилового спирта и THF. В альтернативном варианте осуществления используется смесь растворителей. В одном варианте осуществления растворитель не используется.

В дополнительном варианте осуществления растворитель, используемый на стадии 1, представляет собой диоксан. В другом дополнительном варианте осуществления растворитель выбран из DCM, EtOAc, этанола, диоксана, трет-бутилового спирта и THF.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 1 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 3 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 2. Получение 1-(аминометил) циклоалкил-1-амина.



На стадии 2 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрил восстанавливают, получая 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин. 1-Аминоциклоалкил-1-карбонитрил и восстанавливающий реагент смешивают в подходящем растворителе, обычно в растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества. Можно использовать любое молярное соотношение реагирующего вещества и восстанавливающего реагента, которое достигает желаемых результатов. Обычно используется молярный избыток восстанавливающего реагента, например, около 2 эквив. восстановления реагента и около 1,0 эквив. 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрила. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин. В одном неограничивающем варианте осуществления 1-аминоциклоалкил-1-карбонитрил представляет собой 1-(аминометил)циклогексан-1-амин, восстанавливающий реагент представляет собой литийалюминийгидрид (LAH), температура составляет около 45°C, и время составляет около 30 мин.

Восстанавливающий реагент, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет восстанавливать цианогруппу, включая, но не ограничиваясь этим, LAH, BH₃-THF, BH₃SM₂, H₂, H₂ с никелем Ренея и H₂ с Pd/C.

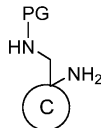
Растворитель, используемый на стадии 2, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, МТБЕ, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана и воды. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 2.

Температура, используемая на стадии 2 в неограничивающих примерах, может составлять от около -20 до около 100°C, от около -10 до около 90°C, от около 0 до около 80°C, от около 10 до около 70°C или от около 20 до около 60°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около 30 до около 50°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 2 в течение от около 10 мин до около 3 ч, от

около 10 мин до около 2 ч, от около 10 мин до около 1 ч, от около 10 до около 50 мин или от около 20 до около 40 мин. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 3. Получение защищенного 1-(аминометил)циклоалкил-1-амина.



На стадии 3 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин взаимодействует с реагентом защитной группы с получением защищенного 1-(аминометил)циклоалкил-1-амина. 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин и реагент защитной группы смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются оба реагирующих вещества вместе с основанием, которое облегчит введение защитной группы. Можно использовать любое молярное соотношение двух реагирующих веществ, которое достигает желаемых результатов. Обычно используют молярный дефицит или эквивалент реагента защитной группы, например, около 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1 или 1,1 эквив. реагента защитной группы и около 1 эквив. 1-(аминометил)циклоалкил-1-амина. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, с получением защищенного 1-(аминометил)циклоалкил-1-амина. В одном неограничивающем варианте осуществления 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин представляет собой 1-(аминометил)циклогексан-1-амин, реагент защитной группы представляет собой Вос-ангидрид, защищенный 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин представляет собой трет-бутил-((1-аминоциклогексил)метил)карбамат, никакого основания не используется, а температура составляет около -70°C.

Реагент защитной группы, используемый на стадии 3, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет устанавливать любую подходящую защитную группу, включая, но не ограничиваясь этим, Вос-ангидрид, Вос-Cl, CBz-Cl, метилхлорформиат, бензилхлорид, бензоилхлорид, аллиловый хлорид, трифликовый ангидрид, Tf-Cl, тозилангидрид и Ts-Cl. В одном неограничивающем варианте осуществления защитная группа представляет собой Вос, а подходящий реагент представляет собой либо Вос-ангидрид, либо Вос-Cl. В альтернативном варианте осуществления защитная группа представляет собой CBz, а подходящий реагент представляет собой CBz-Cl.

В одном варианте осуществления стадия 3 проводится без добавления основания. Если используется основание, это может быть любое подходящее органическое основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азаджулолидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пипераид-спон 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэтанолламин, этанолламин и Trizma.

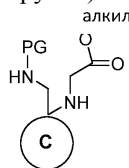
Растворитель, используемый на стадии 3, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, диоксана, воды и THF. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 3.

Температура, используемая на стадии 3 в неограничивающих примерах, может составлять от около -100 до около 20°C, от около -90 до около 0°C, от около -80 до около -10°C, от около -80 до около -40°C или от около -80 до около -60°C. В одном неограничивающем варианте осуществления температура выбрана от около -80 до около -60°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 3 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 4 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше

побочных продуктов.

Стадия 4. Получение алкил(1-(((защитная группа)амино)метил)цикло-алкил)глицината.



На стадии 4 защищенный 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин взаимодействует с основанием и алкил-2-бромацетатом с получением алкил(1-(((защитная группа)амино)метил)циклоалкил)глицината. Защищенный 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин и основание смешивают в подходящем растворителе, как правило, в нейтральном органическом растворителе, в котором растворяются как реагирующее вещество, так и реагент. Можно использовать любое молярное соотношение реагирующего вещества и реагента, которое достигает желаемых результатов. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить алкил(1-(((защитная группа)амино)метил)циклоалкил) глицинат. В одном неограничивающем варианте осуществления защищенный 1-(аминометил)циклоалкил-1-амин представляет собой трет-бутил-((1-аминоциклогексил)метил)карбамат, растворитель представляет собой ацетонитрил, основание представляет собой K_2CO_3 , и алкил(1-(((защитная группа)амино)метил)циклоалкил)глицинат представляет собой метил-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклогексил)глицинат.

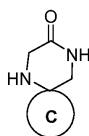
Основание, используемое на стадии 4, может представлять собой любое подходящее основание, включая, но не ограничиваясь этим, DIPEA, DMAP, DBU, TEA, пиридин, аммиак, метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, триметиламин, трипропиламин, триизопропиламин, анилин, метиланилин, диметиланилин, пиридин, азажололидин, бензиламин, метилбензиламин, диметилбензиламин, DABCO, 1,5-дизабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 2,6-лутидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, протонную губку 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ен, трипеленнамин, гидроксид аммония, триэаноламин, этаноламин, NaOH, *t*BuOK, NaNH, KNH или Trizma. В одном неограничивающем варианте осуществления основание выбрано из K_2CO_3 , Na_2CO_3 и $MgCO_3$. В альтернативном варианте осуществления несколько оснований используются на стадии 4.

Растворитель, используемый на стадии 4, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из ацетонитрила, диоксана, воды и THF. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 4.

Температура, используемая на стадии 3 в неограничивающих примерах, может составлять от около 0 до около $100^\circ C$, от около 0 до около $90^\circ C$, от около 0 до около $80^\circ C$, от около 20 до около $80^\circ C$ или от около 30 до около $80^\circ C$.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 4 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 3 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

Стадия 5. Получение 4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-она.



На стадии 5 с алкил(1-(((защитная группа)амино)метил)циклоалкил)глицината снимают защиту реагентом для снятия защиты, а затем обрабатывают кислотой, чтобы вызвать внутримолекулярную циклизацию с получением 4-дiazаспиро[5.5]ундекана-3 она. Алкил(1-(((защитная группа)амино)метил)циклоалкил)глицинат и реагент для удаления защитной группы смешивают в подходящем растворителе, обычно в растворителе, в котором растворяются как реагирующее вещество, так и реагент. Можно использовать любое молярное соотношение реагирующего вещества и реагента, ко-

торое достигает желаемых результатов. Реакция может быть проведена при любой температуре, которая делает возможным осуществление реакции. Реакции дают достаточно времени для обеспечения желаемого выхода, после чего партию очищают любым подходящим способом, включая фильтрацию, кристаллизацию и колоночную хроматографию, чтобы получить 4-диаза Spiro[5.5]undecan-3-one. В одном неограничивающем варианте осуществления алкил(1-(((защитная группа)амино)метил)циклоалкил)глицинат представляет собой метил(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклогексил)глицинат, растворитель представляет собой DCE, кислота представляет собой TFA, реагент для удаления защитной группы представляет собой TFA, температура достигает приблизительно температуры кипения, а 4-диаза Spiro[5.5]undecan-3-one представляет собой 1,4-диаза Spiro[5.5]undecan-3-one.

Реагент для удаления защитной группы, используемый на стадии 6, может представлять собой любой подходящий реагент, который позволяет снять защиту любой подходящей защитной группы, включая, но не ограничиваясь этим, TFA, уксусную кислоту, аминометансульфоновую кислоту, аскорбиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, фталевую кислоту, салициловую кислоту, янтарную кислоту, сульфаминовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, борную кислоту, йодистоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, фтористоводородную кислоту, йодную кислоту, азотную кислоту, хлорную кислоту, йодную кислоту, п-хлорбензойную кислоту, фосфорную кислоту, палладий на углеводе с газообразным водородом или без него, платину на углеводе с газообразным водородом, триэтилсилан, TBAF и HF. В одном неограничивающем варианте осуществления защитная группа представляет собой Boc, а подходящий реагент представляет собой TFA. В альтернативном варианте осуществления защитная группа представляет собой CBz, а подходящий реагент представляет собой палладий на углеводе с газообразным водородом.

Кислота, используемая на стадии 5, может представлять собой любую подходящую кислоту, которая обеспечивает внутримолекулярную циклизацию, включая, но не ограничиваясь этим, TFA, уксусную кислоту, аминометансульфоновую кислоту, аскорбиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, фталевую кислоту, салициловую кислоту, янтарную кислоту, сульфаминовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, борную кислоту, йодистоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, фтористоводородную кислоту, йодную кислоту, азотную кислоту, хлорную кислоту, йодную кислоту, фосфиновую кислоту и фосфорную кислоту. В одном неограничивающем варианте осуществления кислота представляет собой TFA.

Растворитель, используемый на стадии 5, может представлять собой любой подходящий органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, DMAc, DCM, THF, DMF, TFA, ACN, DMAP, воду, уксусную кислоту, ацетон, диоксан, бензол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, четыреххлористый углерод, хлороформ, циклогексан, гексаны, диэтиловый эфир, диглим, DME, DMSO, этанол, этилацетат, этиленгликоль, глицерин, гептан, HMPA, метанол, MTBE, NMP, пентан, пиридин, толуол, соляную кислоту и триэтиламин. В одном неограничивающем варианте осуществления растворитель выбран из DCM, DCE, TFA и TFIF. В альтернативном варианте осуществления смесь растворителей используется на стадии 5.

Температура, используемая на стадии 5 в неограничивающих примерах, может составлять от около 30 до около 100°C, от около 35 до около 90°C, от около 50 до около 85°C, от около 55 до около 85°C или от около 60 до около 85°C.

Реакцию можно осуществлять в течение времени, достаточного для получения желаемого выхода продукта. Например, реакция может продолжаться на стадии 5 в течение от около 0,1 до около 20 ч, от около 0,5 до около 15 ч, от около 1 до около 10 ч, от около 1,5 до около 5 ч или от около 2 до около 3 ч. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что время и температура реакции взаимосвязаны. Например, если используется более высокая температура, более низкое время реакции может обеспечить желаемый выход. В качестве альтернативы, если использовать более низкую температуру, потребуется большее время реакции для получения желаемого выхода, но может присутствовать меньше побочных продуктов.

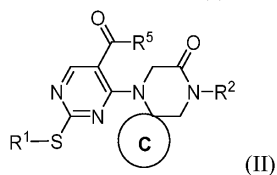
В одном варианте осуществления 4-диаза Spiro[5.5]undecan-3-one выделяют в виде соли. В другом варианте осуществления 4-диаза Spiro[5.5]undecan-3-one выделяют в виде свободного основания.

В одном варианте осуществления соль 4-диаза Spiro[5.5]undecan-3-one растворяют или суспендируют в растворителе и затем подвергают воздействию основания. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этанол. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой DCM. В одном варианте осуществления основание представляет собой K₂CO₃. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этанол, а основание представляет собой K₂CO₃. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой DCM, а основание представляет собой K₂CO₃.

IV. Новые интермедиаты.

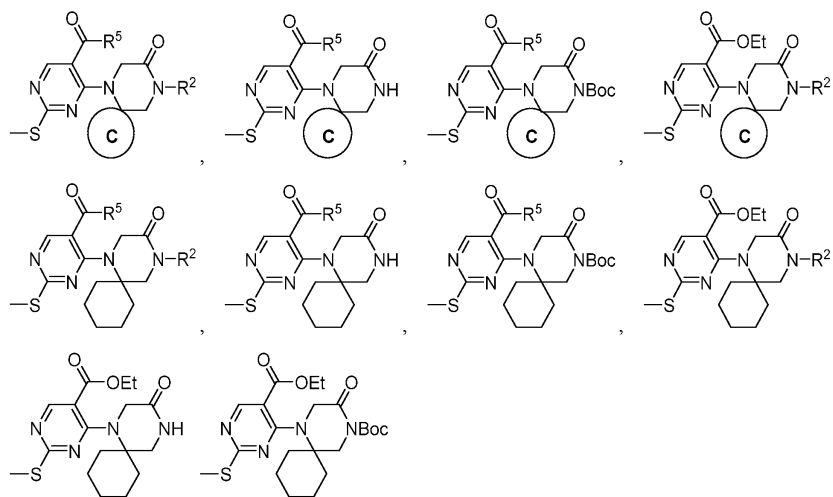
В одном неограничивающем варианте осуществления ряд соединений, используемых в способе получения, описанном в настоящем документе, являются новыми. Некоторые из них описаны ниже.

В одном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы II

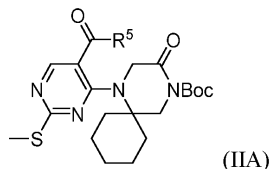


а также его соли. Формула II представляет собой гетероарил, связанный со спироциклическим лактамом.

Неограничивающие примеры соединений, подпадающих под формулу II, проиллюстрированы ниже. Настоящее раскрытие включает в себя все комбинации данных определений до тех пор, пока получается стабильное соединение.

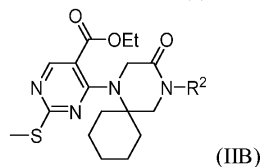


В одном аспекте настоящее раскрытие включает соединения и соли формулы IIIA



где R⁵ является таким, как определено в настоящем документе. Неограничивающими примерами R⁵ являются водород, бром, хлор, фтор, йод, -CF₃, -OEt, -OMe, -NCH₃OMe и -OC(O)CH₃.

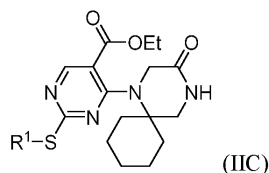
В одном аспекте настоящее раскрытие включает соединения и соли формулы IIIB



где R² является таким, как определено в настоящем документе.

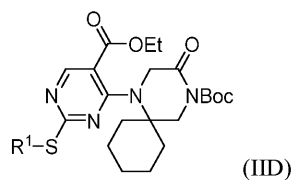
Неограничивающими примерами R² являются водород, -Boc, -CBz, -Bn, метилкарбамат и метил.

В одном аспекте настоящее раскрытие включает соединения и соли формулы IIIC



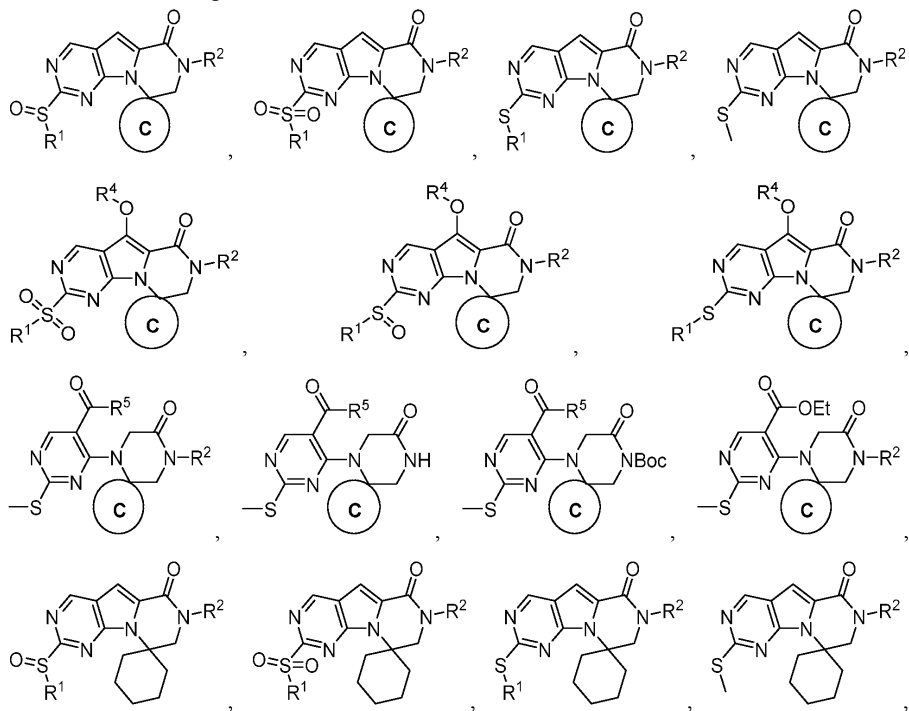
где R¹ является таким, как определено в настоящем документе. Неограничивающими примерами R¹ являются метил, -CF₃, -Bn, -Ph, -Et, пропил и изопропил.

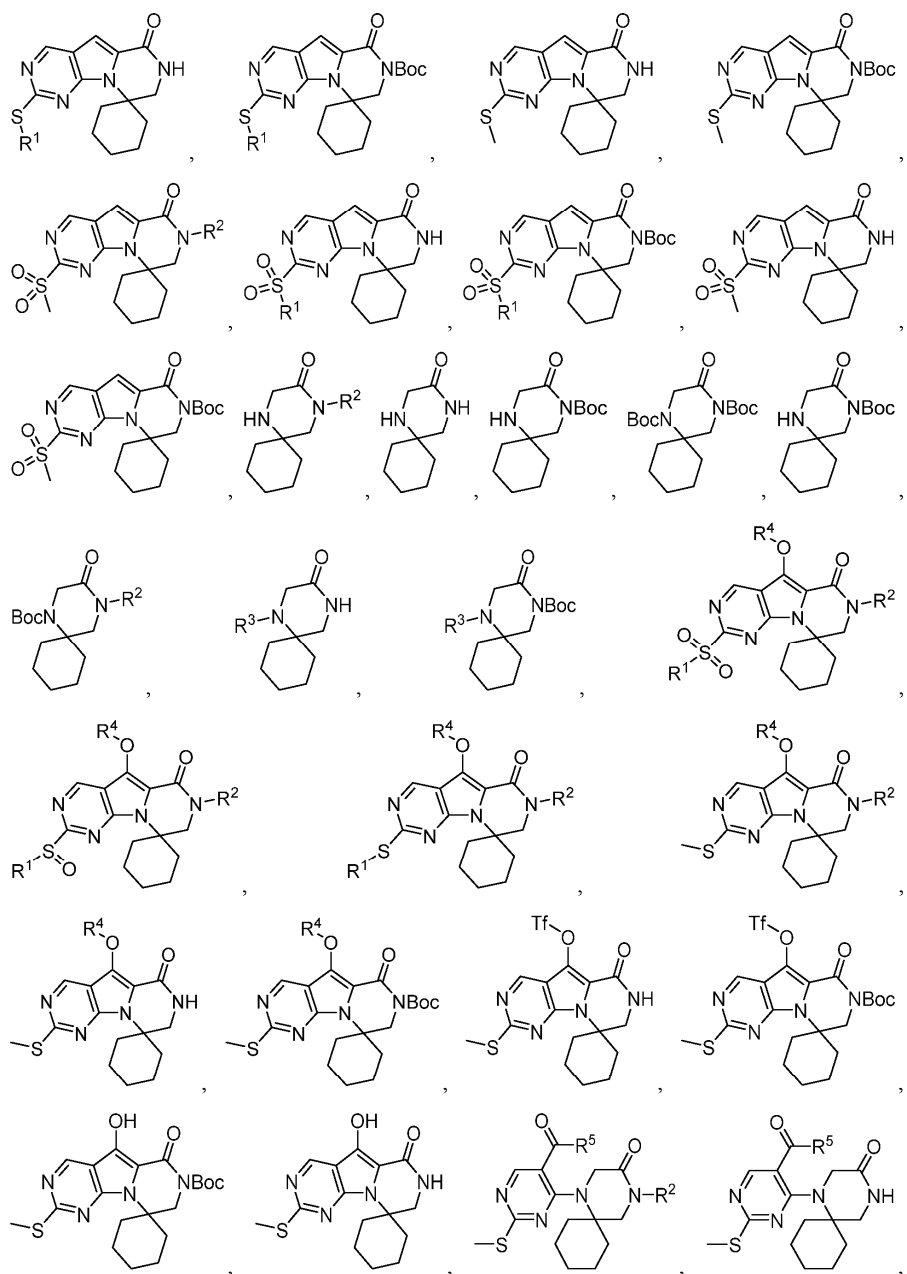
В одном аспекте настоящее раскрытие включает соединения и соли формулы IIID

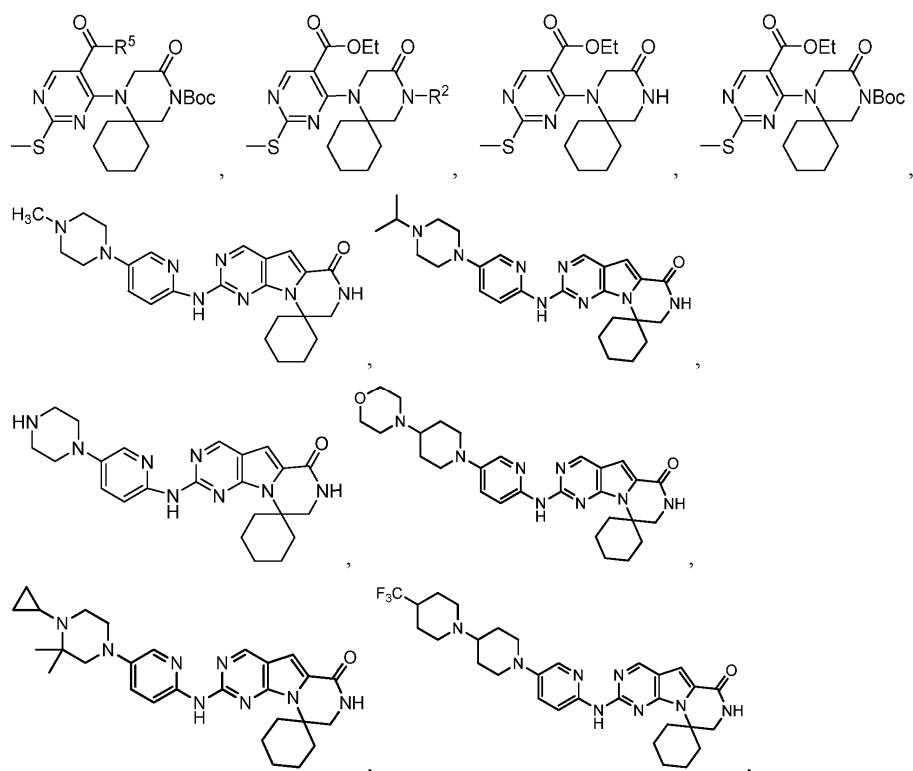


где R^1 является таким, как определено в настоящем документе. Неограничивающими примерами R^1 являются метил, $-CF_3$, $-Bn$, $-Ph$, $-Et$, пропил и изопропил.

Неограничивающие примеры соединений, которые могут быть синтезированы способами, представленными в настоящем изобретении, включают:

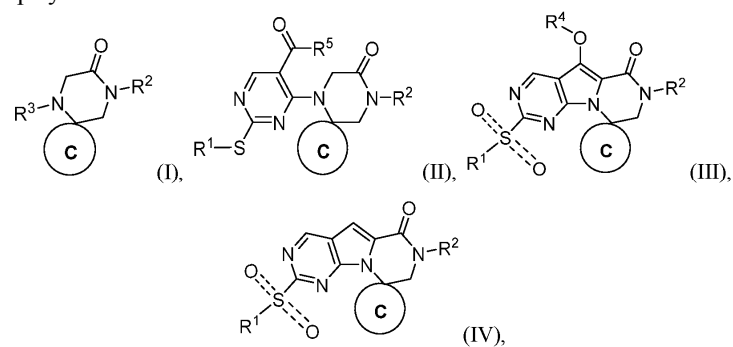






V. Иллюстративные примеры.

Согласно настоящему изобретению, обеспечен способ получения соединений формулы I, формулы II, формулы III или формулы IV:



а также их солей. В одном неограничивающем варианте осуществления соединения вышеупомянутых формул используются в синтезе ингибиторов CDK.

Сокращения.

ACN	Ацетонитрил
AUC	Площадь под кривой
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
CBZ	карбоксибензил
DABCO	1,4-дизабицикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-Дизабициклоундец-7-ен
DCM, CH ₂ Cl	Дихлорметан
DIEA, DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA, DMAc	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
Et	Этил
ч, ч	Час, часы
HMPA	Гексаметилфосфорамид
ВЭЖХ	Жидкостная хроматография высокого давл
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
mCPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
MTBE	Метилловый третичный бутиловый эфир
NMP	N-Метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Pd(PPh ₃) ₄	Тетраakis (трифенилфосфин)палладий(0)
Pt	Платина
RT	Комнатная температура
TEA	Триметиламин
Tf ₂ O	Триформетансульфоновоый ангидрид
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран

Общие способы.

Структура исходных материалов, промежуточных продуктов и конечных продуктов была подтверждена стандартными аналитическими способами, включая ЯМР-спектроскопию и масс-спектрометрию. Если не указано иное, реагенты и растворители использовались в том виде, в котором они получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса были получены на Bruker AVANCE 500 при 500 МГц в DMSO-d₆. Анализ ВЭЖХ проводили на ВЭЖХ Waters, используя способ ВЭЖХ, представленный ниже.

Способ ВЭЖХ.

Колонка:	Atlantis T3 (150 × 4,6, 3 мкм)
Температура колонки:	40 °C
Скорость потока:	1 мл/мин
Обнаружение:	УФ @ 275 нм
Время анализа:	36 мин
Мобильная фаза А:	Вода (с 0,1% трифторуксусной кислотой)
Мобильная фаза В:	Ацетонитрил (с 0,1% трифторуксусной кислотой)
Приготовление образца:	растворить образец для ион-парной хроматографии (ion pair chromatography, IPC), влажное или сухое твердое вещество (≈ 1 мг активного соединения) в ацетонитриле/воде (1/1) до достижения полного растворения.

Градиентный способ ВЭЖХ.

Время (Минуты)	% А	% В
0	100	0
5	100	0
23	5	95
28	5	95
28,1	100	0

Пример 1. Общие пути синтеза.
Схема 1-1.

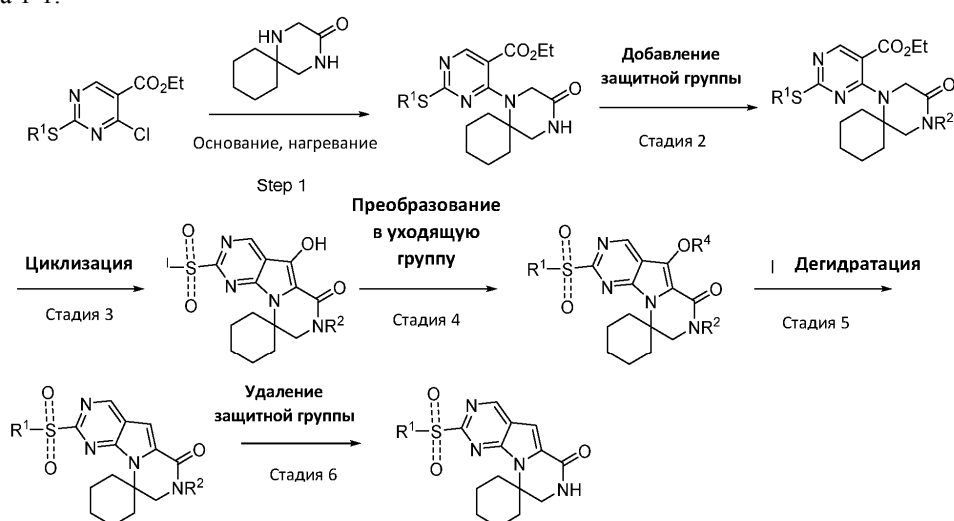


Схема 1-1. Исходя из соответствующим образом замещенного галогенпиримидина, могут быть получены соединения по настоящему изобретению. На стадии 1 соответствующим образом замещенный галогенпиримидин подвергают воздействию 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-она, в присутствии основания и при нагревании, с получением замещенного спиролактама. На стадии 2 соответствующим образом замещенный спиролактама защищается группой, выбранной из R². На стадии 3 защищенный спиролактама циклизуется в присутствии основания с образованием конденсированного спиролактама. Конденсированный спиролактама может быть необязательно окислен до сульфоксида или сульфона после стадии 3, стадии 4, стадии 5 или стадии 6. Окисление до стадии 3 приводит к нежелательным побочным продуктам. На стадии 4 гидроксильная группа конденсированного спиролактама преобразуется в уходящую группу. На стадии 5 уходящая группа дегидратируется с получением соединения формулы IV. На стадии 6 с соединения формулы IV необязательно снимают защиту.

Схема 1-2.

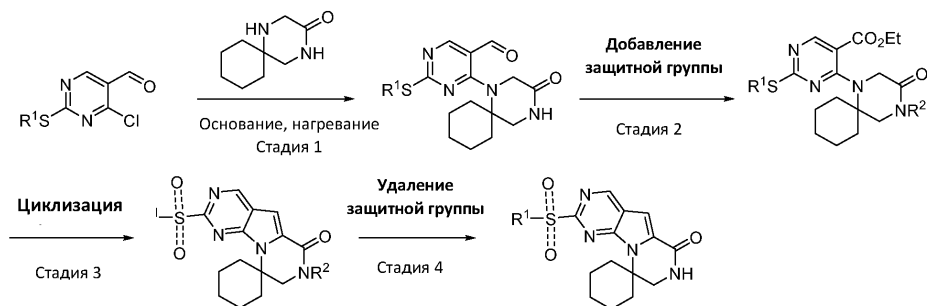


Схема 1-2. Исходя из соответствующим образом замещенного галогенпиримидина, можно получить соединения по настоящему изобретению. На стадии 1 соответствующим образом замещенный галогенпиримидин подвергают воздействию 1,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-она, в присутствии основания и при нагревании, с получением замещенного спиролактама. На стадии 2 соответствующим образом замещенный спиролактама защищается группой, выбранной из R². На стадии 3 защищенный спиролактама циклизуется в присутствии основания с получением конденсированного спиролактама формулы IV. Конденсированный спиролактама может быть необязательно окислен до сульфоксида или сульфона после стадии 3 или стадии 4. Окисление до стадии 3 приводит к нежелательным побочным продуктам. На стадии 4 с соединения формулы IV необязательно снимают защиту.

Схема 1-3.

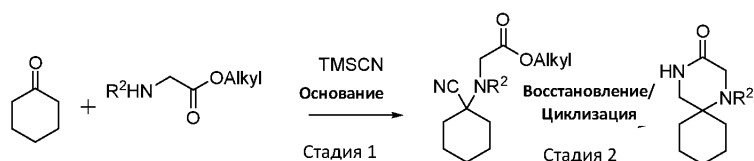


Схема 1-3. Исходя из соответствующим образом замещенного алкилглицината, могут быть получены соединения по настоящему изобретению. На стадии 1 соответствующим образом замещенный алкилглицинат подвергают воздействию циклогексанона и TMSCN в присутствии основания с получением цианопроизводного. На стадии 2 соответствующим образом замещенное цианопроизводное восстанавливается и затем циклизуется с получением соединения формулы I.

Схема 1-4.

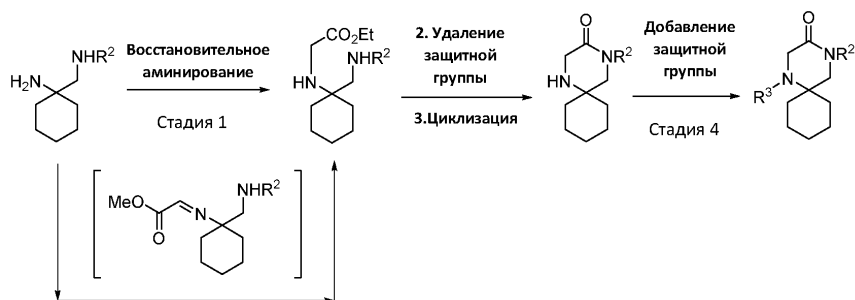


Схема 1-5.

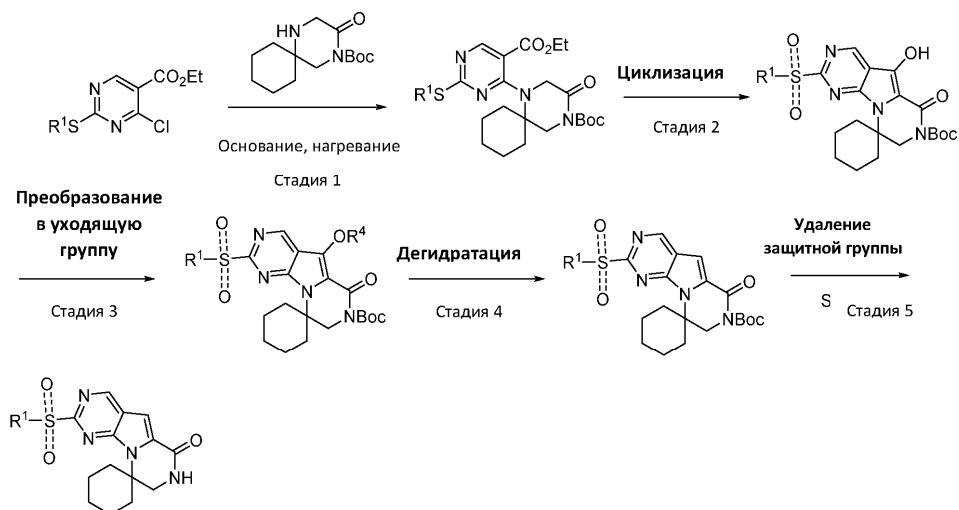
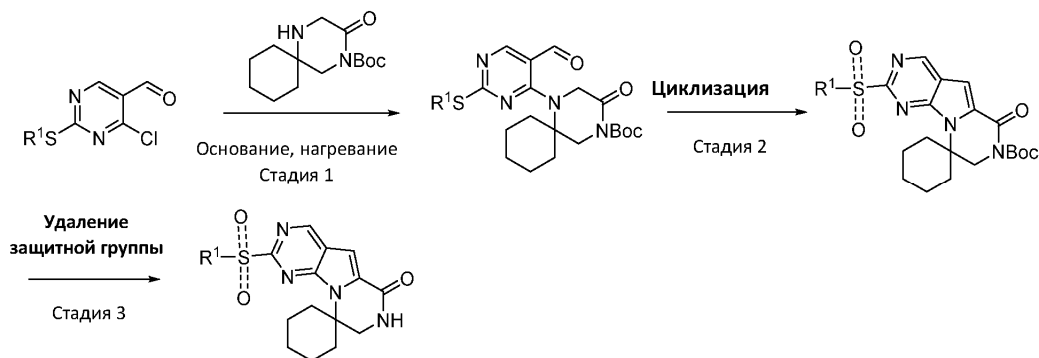


Схема 1-6.



и при нагревании, с получением замещенного спиролактама. На стадии 2 защищенный спиролактама циклизуется в присутствии основания с получением конденсированного спиролактама формулы IV. Конденсированный спиролактама может быть необязательно окислен до сульфоксида или сульфона после стадии 2 или стадии 3. Окисление до стадии 2 приводит к нежелательным побочным продуктам. На стадии 3 с соединения формулы IV необязательно снимают защиту.

Схема 1-7.

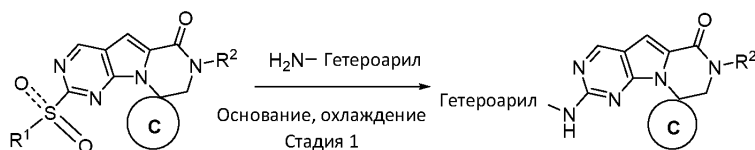


Схема 1-7. Исходя из соединения формулы IV, можно получить ингибитор CDK4/6. На стадии 1 гетероарильный амин подвергают воздействию основанием, и соединение формулы IV медленно добавляют в условиях охлаждения с получением реакции нуклеофильного замещения. Соединение формулы IV можно предварительно получить, как описано в приведенных в настоящем документе схемах.

Пример 2. Типичные пути синтеза.

Схема 2-1.

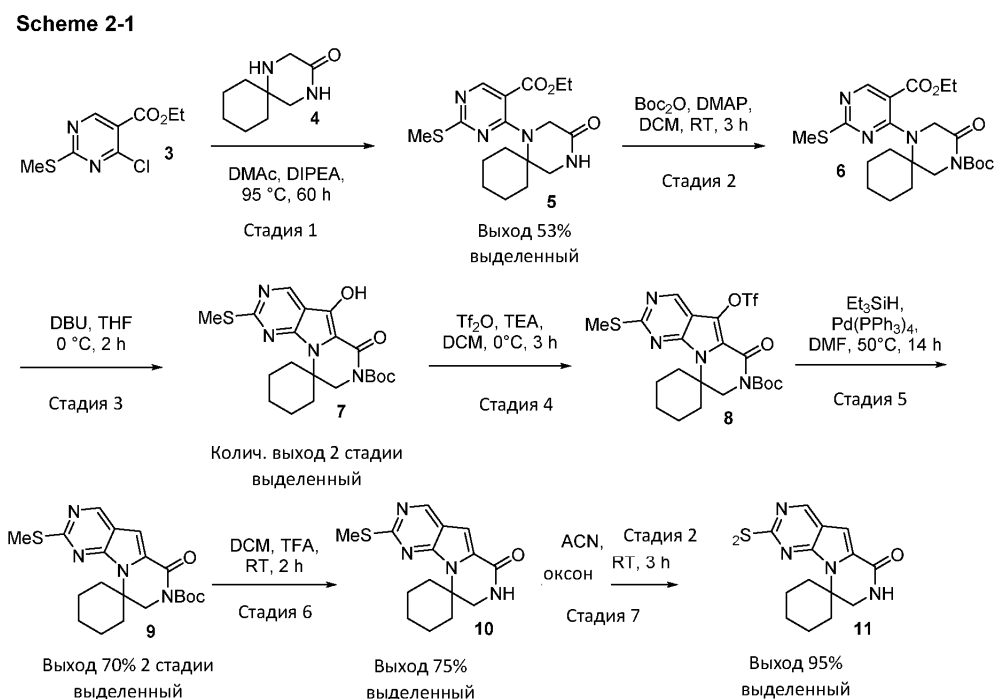


Схема 2-1. Путь сложного эфира представляет собой один из вариантов осуществления настоящего изобретения. В идеале, лучшая схема синтеза могла бы позволить получить кристаллические интермедиаты, чтобы обеспечить материал соответствующей чистоты без колоночной хроматографии и стадии с высоким выходом при использовании безопасных и экономически эффективных реагентов, когда это возможно.

Первая стадия в сложном эфирном пути синтеза представляет собой нуклеофильное замещение S_NAr группы Cl в коммерчески доступном сложном эфире 3 с использованием спиролактама 4. Из-за низкой реакционной способности 4, требовалась температура реакции от 85 до 95°C. Из-за температурных требований, DIPEA и диметилацетамид были выбраны в качестве основания и растворителя, соответственно. Реакция следует кинетике второго порядка и обычно останавливается после ~ 85%-ной конверсии. Поэтому реакцию обычно останавливали через 60 ч, сначала охлаждая реакционную смесь до комнатной температуры, после чего наблюдалось образование твердого вещества. Затем смесь подвергали распределению в системе МТВЕ/вода и продукт фильтровали, добиваясь превосходной степени очистки с ~ 53%-ным выходом желаемого продукта 5. Полученное соединение 5 защищали с помощью Boc-группы, используя Вос-ангидрид и DMAP в качестве катализатора и дихлорметан в качестве растворителя. Интермедиат 6 был получен с количественным выходом. Из-за полутвердой природы соединения 6 материал поступал на следующую стадию без дальнейшей очистки. Конденсацию Дикмана (Dieckmann) первоначально выполняли с сильными основаниями, такими как LiHMDS и трет-BuOK. Был получен результат, аналогичный альдегидному пути (схема 2-2): наблюдалось частичное удаление защитной группы Вос, что требовало проведения колоночной хроматографии. Однако наилучшие результаты были

получены при использовании DBU в качестве основания и THF в качестве растворителя. В результате, реакция была полностью завершена, с четкой конверсией соединения 6 в соединение 7. Кроме того, продукт кристаллизовался из реакционной смеси после введения затравки, и для двух стадий был получен количественный выход.

Гидроксильную группу 7 удаляли с помощью двухступенчатой процедуры. Во-первых, соединение 7 было полностью превращено в трифлат 8 с использованием трифликового ангидрида и триэтиламина в дихлорметане. Было обнаружено, что реакция хорошо протекает при 0°C. Из-за потенциальной нестабильности интермедиата трифлата, его не выделяли. Его немедленно переносили на следующую стадию и восстанавливали триэтилсиланом и тетракисом палладия с получением продукта 9 после кристаллизации этилацетата с выходом ~ 70%. Вос-группу из 9 удаляли с помощью трифторуксусной кислоты в дихлорметане, с получением 10. Интермедиат 10 преобразовывали в конечный сульфон 11 с использованием Охопе™ в системе растворителей ацетонитрил/вода.

Полученный сульфон 11 проверяли перед использованием на стадии присоединения, и было обнаружено, что он хорошо работает. В заключение, был разработан путь до сульфона 11, который исключает применение колоночной хроматографии, с хорошими или отличными выходами на всех стадиях.

Схема 2-2.

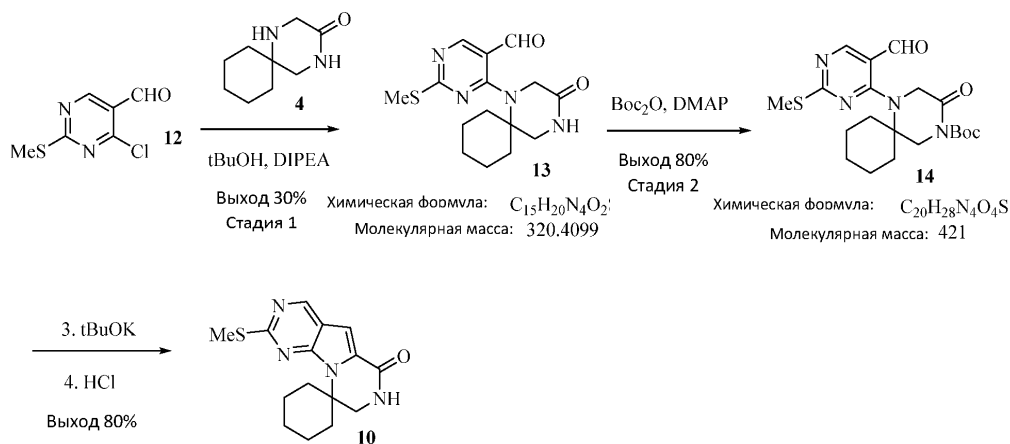


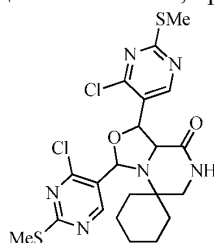
Схема 2-2. Первая стадия схемы 2-2 последовательно давала продукт 13, загрязненный одной основной примесью, найденной в значительном количестве. Была проведена тщательная оценка профиля примесной реакции с помощью LC-MS и 2D ЯМР, которая показала, что примесь структурно представляет собой конденсацию двух молекул альдегида 12 и одной молекулы лактама 4. Следовательно, для очистки соединения 13 требовалась колоночная хроматография, что неизменно приводило к скромному выходу 30%. Скрининг растворителей показал, что в реакции могут использоваться втор-бутанол, амиловый спирт, диоксан и трет-бутанол, но в каждом случае наблюдалась сходная конверсия. Однако трет-бутанол обеспечивал наиболее чистый профиль реакции, поэтому он был выбран в качестве растворителя для реакции. Также исследовали оценку влияния варьирования стехиометрического соотношения 4 и 12 на результат реакции. Реакцию проводили с 4 эквивалентами амина 4, в попытке разрушить примесь, характеризующуюся соотношением альдегид/амин 2:1. Результатом стало лишь незначительное увеличение образования продукта 13. Далее оценивали влияние температуры на результат реакции. Связывание альдегида 12 и 4 исследовали при двух разных температурах: 50 и 40°C, с соотношением альдегид/амин 1:1. Реакции проверяли через 2 и 4 ч, а затем каждые 12 ч. Реакция протекала медленно при 50°C и сопровождалась нарастанием содержания других примесей. Реакция при 40°C была намного чище; однако, уровень конверсии был ниже за тот же период времени. Способ добавления реагентов также исследовали при 80°C, с медленным (в течение 6 ч) добавлением либо альдегида 12, либо амина 4 к реакционной смеси. Распределение продукта не изменилось, и между продуктом и примесью наблюдалось соотношение около 1 к 1, когда амин 4 медленно добавляли к реакционной смеси, содержащей альдегид 12 и DIPEA, с обратным холодильником. Распределение продукта изменилось, когда альдегид 12 медленно добавляли к смеси амина 4 и DIPEA. Тем не менее, основным продуктом реакции была нежелательная примесь. Были опробованы другие органические основания, а также различные соотношения DIPEA. Продукт не наблюдался, когда в качестве основания использовали карбонат калия. Результаты экспериментов представлены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Номер по порядку	Основание	Продукт (AUC%, 270 нм)	Примесь 22,3 мин (AUC%, 270 нм)
1	TEA	55	45
2	DABCO	Нет	Нет
3	DBU	Нет	Нет
4	Пиридин	Нет	Нет
5	2,6-лутидин	35	65
6	DIPEA 2 экв.	55	40
7	DIPEA 3 экв.	46	49
8	DMAP	Нет	Нет

Соединение 13 успешно образовывалось в трех случаях: триэтиламин, 2,6-лутидин и DIPEA, и результат, полученный с DIPEA, был лучшим. Применение Вос-защищенного спиролактама 4 также не влияло на образование примесей. Его использовали в предположении, что его применение дает преимущество при выполнении стадии связывания вместе со следующей стадией, получением соединения 14.

Основная примесь, образующаяся на стадии 1 схемы 2-2, представляет собой



Химическая формула: Ia: $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_2S_2$

Молекулярная масса: 1t: 527.4903

Вторая стадия (защита Вос-группой свободного лактама) проходила хорошо с использованием DMAP в качестве катализатора в дихлорметане при комнатной температуре. Продукт 14 представляет собой густое масло, и, следовательно, не может быть очищен путем кристаллизации. Вос-защищенный интермедиат 14 был успешно циклизован в желаемую пентациклическую структуру 10 после обработки с сильным основанием, таким как LiHMDS или трет-BuOK. Удивительно, но группа Вос была частично удалена во время реакции. Уровень снятия защиты не зависел от температуры внутри реакционной смеси и положительно коррелировал с избытком используемого основания. Поэтому смесь целевого продукта 10 и соединения 10-Вос обрабатывали кислотой для полного снятия защитной группы Вос. Превращение метилсульфида в конечный сульфон 11 осуществляли с помощью ОхопеTM. Сначала для реакции использовали смесь метанола и воды. В результате, было обнаружено частичное вытеснение сульфона метоксигруппой. Метанол заменяли на ацетонитрил, и вытеснение сульфона исключали.

Таким образом, путь сложного эфира (схема 2-1) является предпочтительным, поскольку:

- 1) образование примеси во время первой стадии схемы 2-2 было неизбежным и, в конечном итоге, приводило к выходам <35%;
- 2) для выделения интермедиата 14 требовалась очистка на колонке;
- 3) исходный альдегидный материал не был коммерчески доступным и требовал двух стадий синтеза из соответствующего сложного эфира.

Схема 2-3.

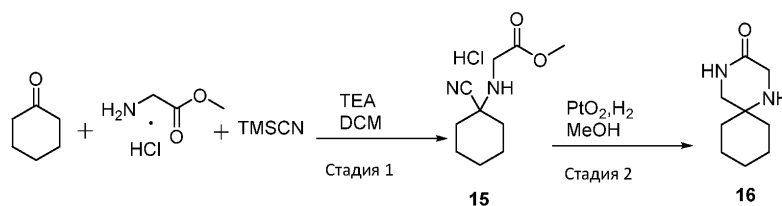


Схема 2-3. Начиная с циклогексанона, могут быть получены соединения по настоящему изобретению. На стадии 1 метилглицинат подвергают воздействию циклогексанона и TMSCN в присутствии триэтиламина в DCM с получением 15. На стадии 2 соединение 15 гидрируют газообразным водородом в

присутствии каталитического оксида платины и затем подвергают внутримолекулярной циклизации с получением соединения 16, которое используется в схемах, приведенных выше.

Схема 2-4.

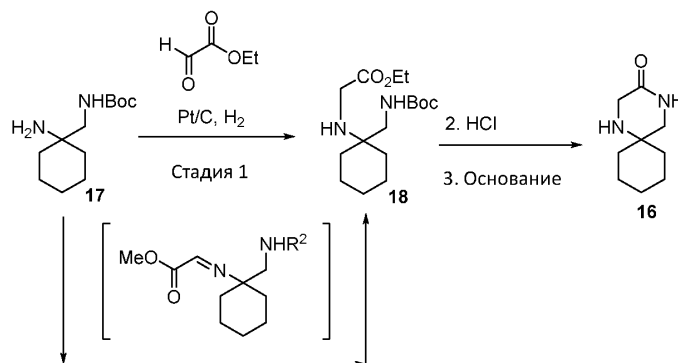


Схема 2-4. Начиная с соединения 17, могут быть получены соединения по настоящему изобретению. На стадии 1 соединение 17 подвергают воздействию этил 2-оксоацетата в присутствии платины на углеороде и газообразном водороде с получением соединения 18. На стадии 2 от соединения 18 удаляют защитную Boc-группу соляной кислотой. На стадии 3 соединение 18 циклизуется с получением соединения 16, которое используют в схемах, приведенных выше.

Схема 2-5.

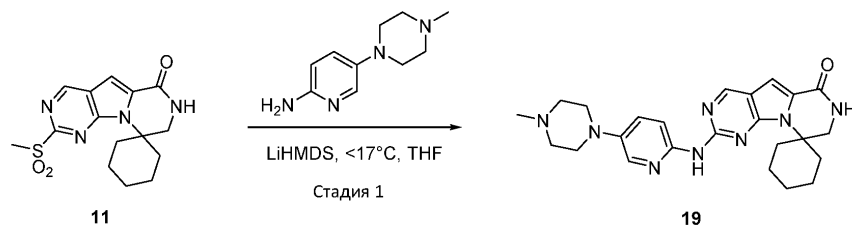


Схема 2-5. Исходя из соединения 11, можно получить ингибитор CDK 4/6 19. На стадии 1 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин подвергают воздействию LiHMDS, и соединение 11 медленно добавляют в условиях охлаждения, чтобы получить реакцию нуклеофильного замещения и соединение 19. Соединение 11 может быть получено, как описано на схемах, приведенных в настоящем документе.

Схема 2-6

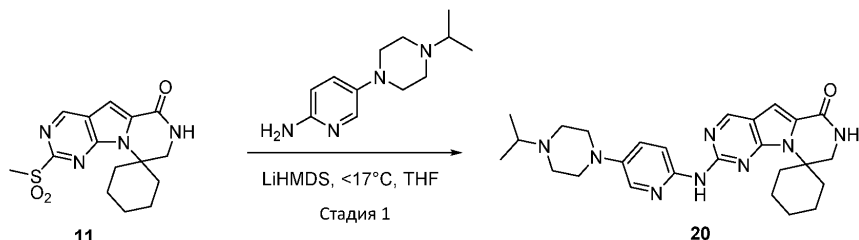


Схема 2-6. Исходя из соединения 11, можно получить ингибитор CDK 4/6 20. На стадии 1 5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин подвергают воздействию LiHMDS, и соединение 11 медленно добавляют в условиях охлаждения, чтобы получить реакцию нуклеофильного замещения и соединение 20. Соединение 11 может быть получено, как описано в приведенных в настоящем документе схемах.

Получение соединения 5.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термопарой, входным патрубком для подачи N₂ и обратным холодильником, загружали этил-4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат 3 (49,2 г, 0,21 моль, 1,00 эквив.), спиролактан 4 (39,2 г, 0,23 моль, 1,10 эквив.), DIPEA (54,7 г, 0,42 моль, 2,00 эквив.) и DMAc (147,6 мл, 3 объема). Реакционную смесь нагревали до от 90 до 95°C, и через 60 ч ион-парная хроматография подтвердила, что осталось ~ 14% (AUC) этил-4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата. Реакционную смесь охлаждали до RT и наблюдали образование осадка. Суспензию разбавляли MTBE (100 мл, 2 объема) и водой (442 мл, 9 объемов) и перемешивали в течение 2 ч при RT. Продукт выделяли вакуумной фильтрацией и промывали MTBE (49 мл, 1 объем). Твердый осадок кондиционировали в течение 1 ч и сушили в вакууме при 40°C в течение 16 ч с получением соединения 5 [41,0 г, выход 53%] в виде беловатого твердого вещества с чистотой >99% AUC. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,51-6,29 (шир, 1H), 4,33 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,63-1,37 (м, 12H). LCMS (ESI, m/z=365,3 [M+H]).

Получение соединения 6.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термопарой и

входным патрубком для подачи N_2 , загружали 5 [41,0 г, 0,11 моль, 1,00 эквив.], Вос-ангидрид (36,8 г, 0,17 моль, 1,50 эквив.), DMAP (1,37 г, 0,01 моль, 0,10 эквив.) и дихлорметан (287 мл, 7 объемов). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при RT. Ион-парная хроматография подтвердила, что исходных материалов не осталось (AUC). Реакционную смесь концентрировали до остатка при пониженном давлении и переносили на следующую стадию (для данной стадии предполагался количественный выход). Аликвоту (200 мг) очищали колоночной хроматографией (гептаны/этилацетат от 0 до 100%) с получением соединения 6. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,64 (с, 1H), 4,31 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,72 (м, 3H), 1,59 (м, 15H), 1,42 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). LCMS (ESI, $m/z=465,2$ [M+H]).

Получение соединения 7.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термopарой, входным патрубком для подачи N_2 , загружали соединение 6 [остаток от предыдущей стадии, предполагаемый количественный выход 52,2 г, 0,11 моль, 1,00 эквив.] и THF (261 мл, 5 объемов). Смесь охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли 1,8 -диазабицикло[5.4.0]ун-дец-7-ен (17,1 г, 0,11 ммоль, 1,00 эквив.), поддерживая температуру внутри реакционной смеси в диапазоне от 0 до $10^\circ C$. После того, как добавление было завершено, охлаждающую баню убрали и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и через 2 ч ион-парная хроматография подтвердила, что исходного материала не осталось. В реакционную смесь добавляли заправку-продукт (1,0 г) и охлаждали до $0^\circ C$. Суспензию перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 ч. Продукт выделяли вакуумной фильтрацией и промывали холодным ($0^\circ C$) THF (50 мл, 1 объем). Твердый осадок кондиционировали в течение 1 часа и сушили в вакууме при $40^\circ C$ в течение 16 ч, получая 7 [47 г, количественный выход] в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета с чистотой $>99\%$ AUC. Цвет продукта изменился на желтый после того, как партия подверглась воздействию воздуха в течение длительного периода времени (~ 1 день). Материал выделяли в значительном количестве DBU, по данным протонного ЯМР. Однако это не помешало следующей стадии. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,71 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,85 (м, 10H), 1,51 (с, 9H). LCMS (ESI, $m/z=419,2$ [M+H]).

Получение соединения 8.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термopарой и входным патрубком для подачи N_2 , загружали 7 [40,8 г, 0,10 моль, 1,00 эквив.], триэтиламин (31,5 г, 0,31 моль, 3,20 эквив.) и дихлорметан (408 мл, 10 объемов). Реакционную смесь продували N_2 в течение 15 мин и охлаждали до $0^\circ C$. Добавляли трифликовый ангидрид (44,0 г, 0,16 моль, 1,60 эквив.), поддерживая температуру внутри реакционной смеси в диапазоне от 0 до $10^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$, и через 3 ч ион-парная хроматография подтвердила, что осталось 7,0% (AUC) соединения 7. [Предполагалось, что продукт гидролизуетеся обратно в исходный материал во время анализа.] Как только реакция была сочтена завершенной, реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 1 л и промывали 50% насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл, 5 объемов). [Его получали смешиванием насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) с водой (100 мл).] Водный слой отделяли и экстрагировали DCM (2×40 мл, 1 объем). Органические слои объединяли и концентрировали в остаток при пониженном давлении и переносили на следующую стадию. LCMS (ESI, $m/z=551,6$ [M+H]).

Получение соединения 9.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термopарой, входным патрубком для подачи N_2 , загружали соединение 8 [остаток от предыдущей стадии, предполагаемый количественный выход, 53,7 г, 0,10 моль, 1,00 эквив.] и THF (110 мл, 2 объема). Растворитель удаляли при вакуумной перегонке и процедуру повторяли два раза. В колбу загружали триэтилсилан (22,7 г, 0,20 моль, 2,00 эквив.) и DMF (268 мл, 5 объемов). Реакционную смесь дегазировали пятью циклами вакуумирования с последующим заполнением азотом. В колбу загружали тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (11,3 г, 0,01 моль, 0,1 эквив.). Реакционную смесь нагревали до $45-50^\circ C$, и через 14 ч ион-парная хроматография подтвердила, что исходного материала не осталось. Реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 500 мл, пока она еще оставалась теплой. Реакционную смесь распределяли между водой (5 объемов) и этилацетатом (5 объемов). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×3 объемов). Органические слои объединяли и концентрировали до 2 объемов. Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (2×1 объем). Твердый осадок кондиционировали в течение 1 часа и сушили в вакууме при $40^\circ C$ в течение 16 ч, получая 9 [27,5 г, выход 70%] в виде твердого вещества желтого цвета с чистотой $\sim 98\%$ AUC. Протонный ЯМР показал присутствие некоторого количества трифенилфосфиноксида. 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 9,01 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 2,58 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,81 (м, 5H), 1,51 (с, 9H). LCMS (ESI, $m/z=403,4$ [M+H]).

Получение соединения 10 по схеме 2-1.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термopарой, входным патрубком для подачи N_2 , загружали 9 (12,8 г, 31,8 ммоль, 1,00 эквив.) и дихлорметан (64 мл, 5 объемов). Трифторуксусную кислоту (18,2 г, 159 ммоль, 5,00 эквив.) добавляли в течение 20 мин, и раствор перемешивали в течение 2 ч при RT. Ион-парная хроматография подтвердила, что реакция была завершена. Реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 500 мл и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×3 объемов).

Органические слои объединяли и концентрировали до 1 объема. Осадок отфильтровывали и кондиционировали в течение 1 ч и сушили в вакууме при 40°C в течение 16 ч, получая 9 [6,72 г, выход 70%] в виде беловатого твердого вещества с чистотой 99,1% AUC. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,95 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,68 (д, J=1,0 Гц, 2H), 2,86 (м, 2H) 2,57 (с, 3H), 1,92 (м, 2H), 1,73 (м, 3H), 1,39 (м, 3H). LCMS, ESI, m/z=303,2 [M+H]).

Получение соединения 10 по схеме 2-2.

В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, термopарой, входным патрубком для подачи N₂, загружали 14 (680 мг, 1,62 ммоль, 1,00 эквив.) и THF (6,8 мл, 10 объемов). В течение 10 мин добавляли 1 М раствор трет-бутоксидка калия (3,2 мл, 3,24 ммоль, 2,00 эквив.) в THF, и раствор перемешивали в течение 2 ч при RT. Ион-парная хроматография подтвердила, что реакция была завершена. Реакционную смесь подкисляли 4 н. раствором хлористого водорода в диоксане (2,4 мл, 9,72 ммоль, 6,00 эквив.) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 500 мл и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 объемов). Органические слои объединяли и концентрировали до 3 объемов, и продукт выпадал в осадок. Осадок отфильтровывали и кондиционировали в течение 1 ч и сушили в вакууме при 40°C в течение 16 ч, получая 9 [489 мг, количественный выход] в виде беловатого твердого вещества.

Получение соединения 11.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термopарой, входным патрубком для подачи N₂, загружали 10 (9,00 г, 29,8 ммоль, 1,00 эквив.) и ацетонитрил (180 мл, 20 объемов). Раствор Oxone™ (45,9 г, 0,15 моль, 5,00 эквив.) в воде (180 мл, 20 объемов) добавляли к партии в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, и ион-парная хроматография подтвердила, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали до 1/2 исходного объема и экстрагировали дихлорметаном DCM (4×10 объемов). Органические слои объединяли; проводили фильтрацию через тонкопористый фильтр и концентрировали до ~ 10 объемов. Продукт медленно кристаллизовался при добавлении гептанов (~30 объемов). Смесь охлаждали до 0°C, и продукт фильтровали и сушили в вакууме при 40°C в течение 16 ч, получая 11 [9,45 г, выход 95%] в виде беловатого твердого вещества с чистотой >99% AUC. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,24 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,89 (д, J=2,0 Гц, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,86 (м, 3H), 1,50 (м, 3H). LCMS (ESI, m/z=335,2 [M+H]).

Получение соединения 13.

В одnogорлую колбу объемом 250 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термopарой, входным патрубком для подачи N₂ и обратным холодильником, загружали 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (2,00 г, 10,6 ммоль, 1,00 эквив.), спиролактам 4 (1,96 г, 11,7 ммоль, 1,10 эквив.), DIPEA (2,74 г, 21,2 ммоль, 2,00 эквив.) и трет-бутанол (20 мл, 10 объемов). Реакционную смесь нагревали до от 80 до 85°C, и через 24 ч ион-парная хроматография подтвердила, что альдегида 12 не осталось. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до остатка, который загружали в колонку с силикагелем. Продукт элюировали смесью этилацетат/гептаны (от 0 до 100%). Фракции, содержащие продукт, извлекали и концентрировали, получая 13 [0,98 г, 29%-ный выход] в виде беловатого твердого вещества.

Получение соединения 14.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную верхней механической мешалкой, термopарой и входным патрубком для подачи N₂, загружали 13 [0,98 г, 3,00 ммоль, 1,00 эквив.], Вос-ангидрид (4,90 г, 21,5 ммоль, 7,00 эквив.), DMAP (36 мг, 0,30 ммоль, 0,10 эквив.) и дихлорметан (7 мл, 7 объемов). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при RT. Ион-парная хроматография подтвердила, что исходных материалов не осталось. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до остатка, который загружали в колонку с силикагелем. Продукт элюировали смесью этилацетат/гептаны (от 0 до 100%). Фракции, содержащие продукт, извлекали и концентрировали, получая 14 [0,98 г, 29%-ный выход] в виде беловатого твердого вещества.

Получение соединения 15.

К суспензии метилглицината (500 г, 3,98 моль, 1 эквив.) в DCM (10 л) по каплям добавляли ТЕА при RT в атмосфере азота, с последующим добавлением циклогексанона (781 г, 7,96 моль, 2 экв) по каплям в течение 15 мин. К полученной смеси по каплям добавляли TMSCN (591 г, 5,97 моль, 1,5 эквив.) в течение 1 ч при поддержании температуры внутри реакционной смеси ниже 35°C. После перемешивания при RT в течение 2 ч суспензия стала прозрачной. Ход реакции контролировали с помощью Н-ЯМР.

Когда метилглицинат был израсходован полностью, как показано анализом Н-ЯМР, реакционную смесь гасили водой (5 л). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (1 л). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 л×2) и сушили над Na₂SO₄ (1,5 кг). После фильтрации и концентрирования было получено 1,24 кг неочищенного продукта 15 в виде масла.

Неочищенный продукт 15 растворяли в IPA (4 л). Раствор обрабатывали раствором HCl/IPA (4,4 моль/л, 1,1 л) при RT. Большое количество твердого вещества осаждалось во время добавления. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 2 ч. Твердый продукт собирали вакуумной

фильтрацией и промывали МТВЕ (800 мл). 819 г чистого 15 было получено в виде белого твердого вещества. Выход составил 88,4%. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 4,20 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,30-2,40 (д, J=12 Гц, 2H), 1,95-2,02 (д, J=12 Гц, 2H), 1,55-1,85 (м, 5H), 1,20-1,40 (м, 1H).

Получение соединения 16.

К раствору 15 (10 г, 43 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли метанольный раствор хлористого водорода (2,44 моль/л, 35,3 мл, 2 эквив.) и PtO_2 (0,5 г, 5 мас.%). Реакционную суспензию перемешивали с пробуккиванием водорода при 40°C в течение 6 ч. ^1H -ЯМР анализ показал потребление соединения 15. К реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (15 г, 108 ммоль, 2,5 эквив.), и смесь перемешивали в течение 3 ч. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаточное масло разбавляли DCM (100 мл), и полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали, получая неочищенный 16 (6,6 г) в виде масла. Неочищенный 16 разбавляли смесью EtOAc/гексан (1:1, 18 мл) при RT в течение 2 ч. После фильтрации выделяли 16 (4 г). Полученный 16 растворяли в DCM (16,7 мл) и по каплям добавляли гексан (100 мл) для осаждения продукта. После дополнительного перемешивания в течение 1 ч, 2,8 г чистого 16 выделяли в виде белого твердого вещества. Выход составил 39%. Чистота по ВЭЖХ составила 98,3%; МС (ESI): 169,2 (MH^+); ^1H -ЯМР (300 МГц, D_2O), 3,23 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,37-1,49 (м, 10H).

Получение соединения 19.

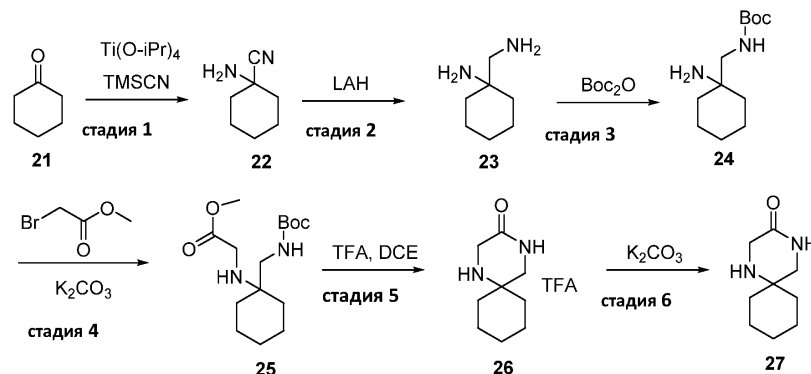
5-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (803,1 г; 3,0 эквивалента на основе сульфона 11) загружали в колбу объемом 22 л. Колбу продували N_2 и добавляли безводный THF (12,4 кг). Полученный черно-фиолетовый раствор охлаждали на ледяной бане до <5°C. 1M LiHMDS (4,7 л; 1,2 эквивалента на основе сульфона 11) добавляли через капельную воронку в трех равных добавлениях для поддержания температуры ниже 10°C. По завершении добавления реакционную смесь нагревали до 16°C. Сульфон 11 (455,1 г, 1,00 экв) добавляли пятью порциями. Реакция продолжалась до тех пор, пока анализ образца ИРС способом ВЭЖХ не показал, что осталось менее 3% сульфона 11. Для гашения реакции содержимое колбы объемом 22 л переносили в колбу объемом 100 л, содержащую воду. После перемешивания в течение 30 мин при <30°C неочищенный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая 19 (387 г, чистота 99,1%, выход 63,7%).

Получение соединения 20.

5-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (1976,2 г; 3,0 эквивалента на основе сульфона 11) загружали в колбу объемом 50 л. Колбу продували N_2 и добавляли безводный THF (10,7 кг). Полученный черно-фиолетовый раствор охлаждали на ледяной бане до <5°C. 1M LiHMDS (9,6 кг; 3,6 эквивалента в пересчете на сульфон) добавляли через капельную воронку с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже 10°C. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 16°C в течение 120 мин, удаляя ледяную баню. Сульфон (1000 г; 1,00 моль) добавляли пятью порциями. Реакция продолжалась до тех пор, пока анализ образца ИРС способом ВЭЖХ не показал, что осталось менее 1% сульфона 11. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли хлорид аммония. Смесь перемешивали при <32°C в течение по меньшей мере 30 мин, и твердые вещества собирали фильтрованием с получением 20 (900 г, чистота 99,1%, выход 64,2%).

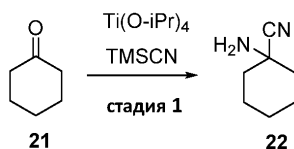
Альтернативный путь к спиролактаму через циклогексанон.

Схема 2-7.



В одном варианте осуществления спиролактамы получают по схеме синтеза, приведенной выше. При восстановлении нитрильной группы перед добавлением глицинатной группы последовательность реакций протекает с более высоким выходом. Химические реакции, использованные на стадии 1, описаны в литературе (J. Org. Chem. 2005, 70, 8027-8034) и были выполнены в килограммовом масштабе. Химические реакции для превращения соединения 24 в спиролактамы были также продемонстрированы в килограммовом масштабе. Вос-защита соединения 23 проводится при -70°C, чтобы ограничить образование ди-Вос-защищенного продукта. Экспериментальные подробности пробного проведения реакций с 200 г описаны ниже.

Стадия 1.



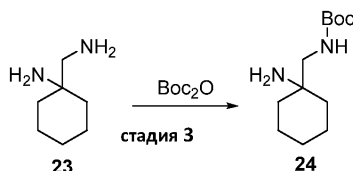
200 г циклогексанона 21 превращали в 22 с использованием $\text{Ti(Oi-Pr)}_4/\text{TMSCN}/\text{NH}_3$. После обработки было получено 213 г соединения 22. Н-ЯМР был чистым. Выход составил 84%. Соли титана удаляли вакуумной фильтрацией. В одном варианте осуществления соли.

Стадия 2.



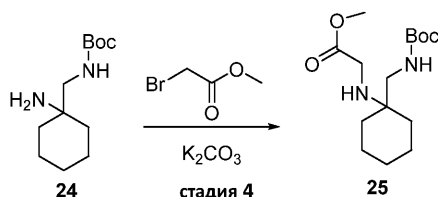
190 г соединения 22 смешивали с LAH (2 экв) в МТВЕ в течение 30 мин при 45°C. После обработки было получено 148 г неочищенного 23.

Стадия 3.



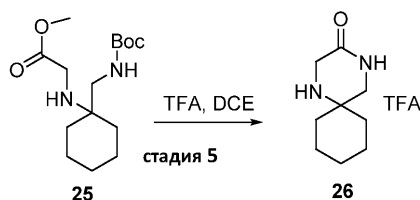
136 г неочищенного 23 со стадии 2 превращали в 24 с 0,9 экв Boc_2O при -70°C. Реакция была завершена и обработана. После концентрирования было получено 188 г соединения 24. Выход составил 86%. Спектры Н-ЯМР и С-ЯМР подтвердили, что соединение было чистым.

Стадия 4.



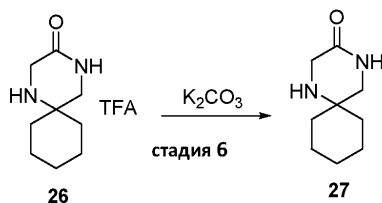
188 г соединения 24 подвергали воздействию метил 2-бромацетата и K_2CO_3 в ацетонитриле с получением соединения 25. Было получено 247 г неочищенного 25.

Стадия 5.



247 г соединения 25 был подвергнуто воздействию TFA в DCE при нагревании с обратным холодильником с получением соединения 26. После обработки было получено 112 г соединения 26 в виде соли TFA. Н-ЯМР был чистым.

Стадия 6.



Соединение 26 перемешивали в EtOH в присутствии при RT в течение ночи, чтобы получить соединение 27. В одном варианте осуществления DCM используется в качестве растворителя вместо EtOH. Пример 3. Удаление остаточного палладия со стадии 5, схема 2-1.

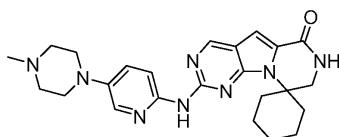
Поскольку палладий использовали на стадии 5 схемы 2-1, определяли уровни остаточного Pd, при-

сутствующего на последующих стадиях синтеза. Табл. 2, приведенная ниже, и фиг. 3 показывают уровни содержания палладия в выделенных твердых веществах.

Таблица 2

Стадия	Стадия 5	Стадия 6	Стадия 7	19 FB	19 Соль
Pd м.д.	14700	+779	164	19	14

Был выделен материал после стадии 5, содержащий 1,47% (14700 м.д.) остаточного палладия. Полученные данные представляют самый высокий уровень палладия в худшем случае. Рабочие условия на последних стадиях обеспечили очистку почти от всего палладия, и конечный продукт, 19 бис HCl-соль, содержал 14 м.д. Pd, что ниже стандартного уровня, составляющего 20 м.д. Уровни Pd, вероятно, будут еще ниже после оптимизации загрузки катализатора на стадии 5.



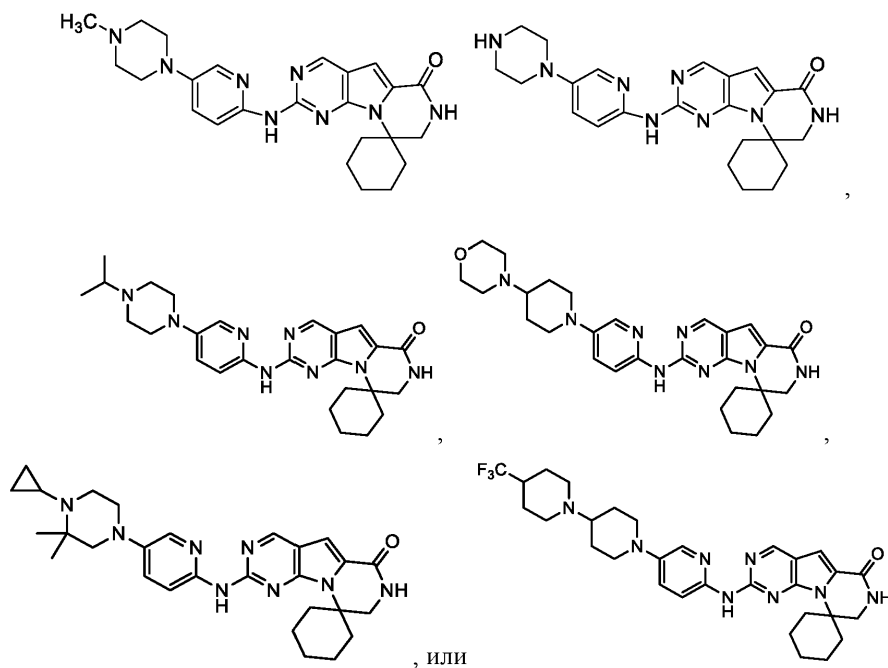
19

Способ, разработанный в данном пути, был значительным улучшением по сравнению со способом, использованным для синтеза первого поколения. В целом, схема состоит из семи стадий с пятью выделениями, все путем кристаллизации. В синтезе не используется колоночная хроматография на силикагеле, что делает способ очень масштабируемым. Рабочие условия способа могут обеспечить успешную очистку от 1,47% остаточного палладия после стадии 5 схемы 2-1.

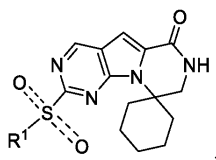
Данное изобретение было описано со ссылкой на варианты осуществления изобретения. Однако, для специалиста в данной области техники понятно, что различные модификации и изменения могут быть сделаны без отклонения от объема изобретения, изложенного в формуле изобретения ниже. Соответственно, настоящее описание следует рассматривать в иллюстративном, а не в ограничительном смысле, и все такие модификации предназначены для включения в объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

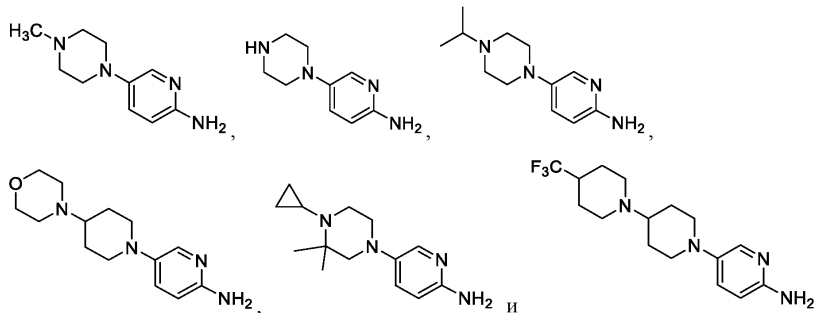
1. Способ получения соединения формулы



включающий взаимодействие 2'-(C₁-C₃-алкисульфонил или C₁-C₃-алкисульфинил)лактампирроло[2,3-d]пиридина формулы



в котором R^1 выбран из: метила, фенила, C_1 - C_3 -галогеналкила и бензила; и
 ===== представляет собой присутствие или отсутствие двойной связи;
 с подходящим основанием и гетероариламином, выбранным из:



в полярном апротонном растворителе; в котором соотношение гетероариламина и 2'-(C_1 - C_3 -алкилсульфонил или C_1 - C_3 -алкилсульфинил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина составляет по меньшей мере 2:1, и выход реакции составляет более чем 50%,
 с получением указанного соединения.

2. Способ по п.1, в котором 2'-(C_1 - C_3 -алкилсульфонил или C_1 - C_3 -алкилсульфинил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидин добавляют в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 30 мин.

3. Способ по п.1, в котором 2'-(C_1 - C_3 -алкилсульфонил или C_1 - C_3 -алкилсульфинил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидин добавляют порционно.

4. Способ по п.1, дополнительно включающий получение 2'-(C_1 - C_3 -алкилсульфонил или C_1 - C_3 -алкилсульфинил)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина путем селективного окисления 2'-(C_1 - C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина окислителем в растворителе или смеси растворителей.

5. Способ по п.4, в котором окислитель выбран из: пероксомоносульфата калия, пероксида водорода, мета-хлорпероксибензойной кислоты (mCPBA), гипохлорита натрия и хлорита натрия.

6. Способ по п.5, в котором окислителем является пероксомоносульфат калия.

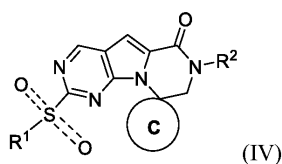
7. Способ по п.4, в котором растворитель или смесь растворителей выбран из: N,N-диметилацетамида (DMAc), дихлорметана (DCM), тетрагидрофурана (THF), N,N-диметилформамида (DMF), трифторуксусной кислоты (TFA), ацетонитрила (ACN), 4-диметиламинопиридина (DMAP), воды, уксусной кислоты, ацетона, диоксана, бензола, 1-бутанола, 2-бутанола, трет-бутилового спирта, четыреххлористого углерода, хлороформа, циклогексана, гексанов, диэтилового эфира, диглима, диметоксиэтана (DME), диметилсульфоксида (DMSO), этанола, этилацетата, этиленгликоля, глицерина, гептана, гексаметилфосфорамида (HMPA), метанола, метил-трет-бутилового эфира (MTBE), N-метил-2-пирролидона (NMP), пентана, пиридина, толуола, соляной кислоты и триэтиламина.

8. Способ по п.7, в котором растворитель или смесь растворителей выбран из: ACN, воды и диоксана.

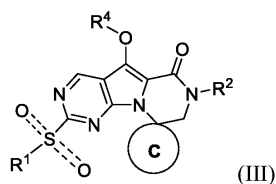
9. Способ по п.8, в котором смесь растворителей представляет собой воду и ACN.

10. Способ по п.4, дополнительно включающий получение 2'-(C_1 - C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина путем удаления уходящей группы из 5'-уходящая группа-2'-(C_1 - C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина подходящим отщепляющим уходящую группу реагентом и подходящим металлоорганическим катализатором.

11. Способ по п.10, в котором 2'-(C_1 - C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой соединение формулы IV



и 5'-уходящая группа-2'-(C_1 - C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой соединение формулы III



(III)

где ----- и R^1 определены выше;

C представляет собой карбоцикл из 6 атомов углерода, связанный по спиро-типу с лактамным кольцом;

R^2 представляет собой водород; и

R^4 выбран из: водорода, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ -алкила, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ -галогеналкила, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-(C}_6\text{-или C}_{10}\text{-)арила}$ и $-\text{S}(\text{O})_2$ -бензила.

12. Способ по п.10, в котором подходящий металлоорганический катализатор представляет собой палладиевый катализатор.

13. Способ по п.10, в котором уходящая группа представляет собой тозилат (-OTs).

14. Способ по п.10, в котором уходящая группа представляет собой трифлат (-OTf).

15. Способ по п.10, в котором подходящий отщепляющий уходящую группу реагент представляет собой три- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилсилан.

16. Способ по п.15, в котором три- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилсилан представляет собой триэтилсилан.

17. Способ по п.10, дополнительно включающий получение 5'-уходящая группа-2'-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)лактама-пирроло[2,3-d]пиримидина из 5'-гидроксил-2'-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)лактама-пирроло[2,3-d]пиримидина с подходящим вводящим уходящую группу реагентом.

18. Способ по п.17, в котором 5'-уходящая группа-2'-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)лактама-пирроло[2,3-d]пиримидин и 5'-гидроксил-2'-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)лактама-пирроло[2,3-d]пиримидин представляют собой соединение формулы III.

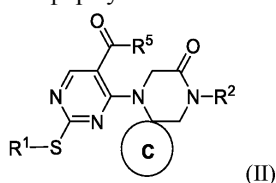
19. Способ по п.17, в котором уходящая группа представляет собой тозилат (-OTs).

20. Способ по п.17, в котором уходящая группа представляет собой трифлат (-OTf).

21. Способ по п.19, в котором подходящий вводящий уходящую группу реагент представляет собой трифликовый ангидрид, Tf-Cl, тозилангидрид или Ts-Cl.

22. Способ по п.17, дополнительно включающий получение 5'-гидроксил-2'-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)лактама-пирроло[2,3-d]пиримидина из $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил-2-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)-4-(лактама)пиримидин-5-карбоксилата путем внутримолекулярной циклизации с подходящим основанием.

23. Способ по п.22, в котором 5'-гидроксил-2'-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)лактама-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой соединение формулы III и $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил-2-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)-4-(лактама)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой соединение формулы II



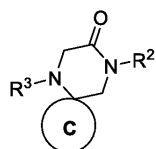
(II)

где C , R^1 и R^2 определены выше; и

R^5 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси.

24. Способ по п.22, дополнительно включающий получение $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил-2-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)-4-(лактама)пиримидин-5-карбоксилата из $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил-4-галоген-2-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)пиримидин-5-карбоксилата путем нуклеофильной атаки аминоклактама в подходящем органическом растворителе с подходящим основанием.

25. Способ по п.24, в котором $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил-2-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилтио)-4-(лактама)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой соединение формулы II и аминоклактама представляет собой соединение формулы I



(I)

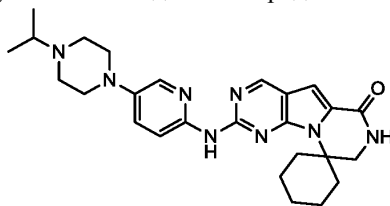
где C определен выше, и

R^2 и R^3 представляют собой водород.

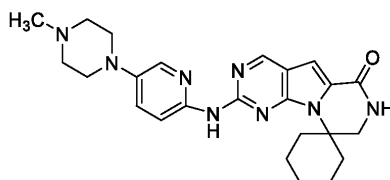
26. Способ по п.1, в котором 2'-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилсульфонил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилсульфинил)лактама-

пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой 2'-(C₁-C₃-алкилсульфонил)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин.

27. Способ по п.1, в котором указанное соединение представляет собой



28. Способ по п.1, в котором указанное соединение представляет собой



29. Способ по п.1 или 2, в котором поддерживается температура 18°C или ниже.

30. Способ по п.1 или 2, в котором поддерживается температура 16°C или ниже.

31. Способ по п.1 или 2, в котором поддерживается температура 14°C или ниже.

32. Способ по п.1 или 2, в котором поддерживается температура 12°C или ниже.

33. Способ по п.1 или 2, в котором поддерживается температура 10°C или ниже.

34. Способ по п.1 или 2, в котором поддерживается температура от 0 до 50°C.

35. Способ по п.1 или 2, в котором поддерживается температура от 15 до 30°C.

36. Способ получения 2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина, включающий:

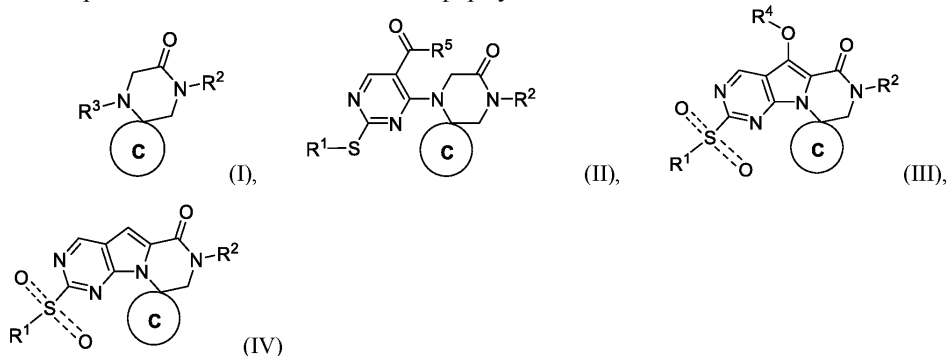
а) взаимодействие 5'-уходящая группа-2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина с подходящим отщепляющим уходящую группу реагентом и подходящим металлоорганическим катализатором для удаления уходящей группы и получения 2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина;

б) получение 5'-уходящая группа-2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина из 5'-гидроксил-2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина с подходящим вводящим уходящую группу реагентом;

в) получение 5'-гидроксил-2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидина из C₁-C₃-алкил-2-(C₁-C₃-алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата путем внутримолекулярной циклизации с подходящим основанием; а также

г) получение C₁-C₃-алкил-2-(C₁-C₃-алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата из C₁-C₃-алкил-4-галоген-2-(C₁-C₃-алкилтио)пиримидин-5-карбоксилата путем нуклеофильной атаки аминолактама в подходящем органическом растворителе с подходящим основанием;

причем 2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой соединение формулы IV, 5'-уходящая группа-2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин и 5'-гидроксил-2'-(C₁-C₃-алкилтио)лактам-пирроло[2,3-d]пиримидин представляют собой соединения формулы III, C₁-C₃-алкил-2-(C₁-C₃-алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой соединение формулы II, а аминолактам представляет собой соединение формулы I:



где ===== представляет собой наличие или отсутствие двойной связи;



представляет собой карбоцикл из 6 атомов углерода, связанный по спиро-типу с лактамным кольцом;

R¹ выбран из: метила, фенила, C₁-C₃-галогеналкила и бензила;

R² и R³ независимо выбраны из водорода;

R^4 выбран из: водорода, $-S(O)_2-C_1-C_3$ -алкила, $-S(O)_2-C_1-C_3$ -галогеналкила, $-S(O)_2-(C_6$ -или $C_{10})$ -арила и $-S(O)_2$ -бензила; и

R^5 представляет собой C_1-C_3 -алкокси.

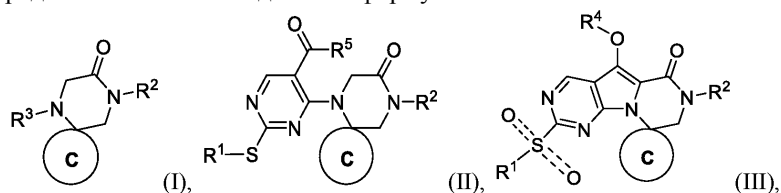
37. Способ получения 5'-уходящая группа-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина, включающий:

а) взаимодействие 5'-гидроксил-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина с подходящим вводящим уходящую группу реагентом для получения 5'-уходящая группа-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина;

б) получение 5'-гидроксил-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина из C_1-C_3 -алкил-2-(C_1-C_3 -алкилтио)-4-(лакта)пиримидин-5-карбоксилата путем внутримолекулярной циклизации с подходящим основанием; и

с) получение C_1-C_3 -алкил-2-(C_1-C_3 -алкилтио)-4-(лакта)пиримидин-5-карбоксилата из C_1-C_3 -алкил-4-галоген-2-(C_1-C_3 -алкилтио)пиримидин-5-карбоксилата путем нуклеофильной атаки аминоклактама в подходящем органическом растворителе с подходящим основанием;

причем 5'-уходящая группа-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидин и 5'-гидроксил-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидин представляют собой соединения формулы III, C_1-C_3 -алкил-2-(C_1-C_3 -алкилтио)-4-(лакта)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой соединение формулы II, а аминоклактама представляет собой соединение формулы I:



где ===== представляет собой наличие или отсутствие двойной связи;

представляет собой карбоцикл из 6 атомов углерода, связанный по спиро-типу с лактамным кольцом;

R^1 выбран из: метила, фенила, C_1-C_3 -галогеналкила и бензила;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода;

R^4 выбран из: водорода, $-S(O)_2-C_1-C_3$ -алкила, $-S(O)_2-C_1-C_3$ -галогеналкила, $-S(O)_2-(C_6$ -или $C_{10})$ -арила и $-S(O)_2$ -бензила; и

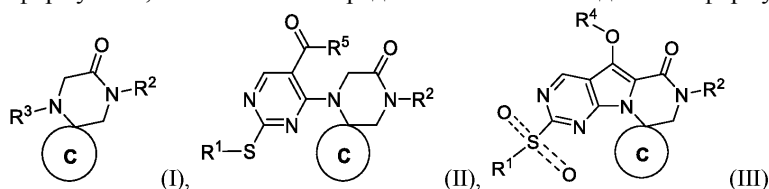
R^5 представляет собой C_1-C_3 -алкокси.

38. Способ получения 5'-гидроксил-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина, включающий:

а) внутримолекулярную циклизацию C_1-C_3 -алкил-2-(C_1-C_3 -алкилтио)-4-(лакта)пиримидин-5-карбоксилата с подходящим основанием с получением 5'-гидроксил-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидина; а также

б) получение C_1-C_3 -алкил-2-(C_1-C_3 -алкилтио)-4-(лакта)пиримидин-5-карбоксилата из C_1-C_3 -алкил-4-галоген-2-(C_1-C_3 -алкилтио)пиримидин-5-карбоксилата путем нуклеофильной атаки аминоклактама в подходящем органическом растворителе с подходящим основанием;

причем 5'-гидроксил-2'-(C_1-C_3 -алкилтио)лакта-пирроло[2,3-d]пиримидин представляет собой соединение формулы III, C_1-C_3 -алкил-2-(C_1-C_3 -алкилтио)-4-(лакта)пиримидин-5-карбоксилат представляет собой соединение формулы II, а аминоклактама представляет собой соединение формулы I:



где ===== представляет собой наличие или отсутствие двойной связи;

представляет собой карбоцикл из 6 атомов углерода, связанный по спиро-типу с лактамным кольцом;

R^1 выбран из: метила, фенила, C_1-C_3 -галогеналкила и бензила;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода;

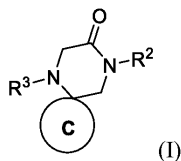
R^4 выбран из: водорода, $-S(O)_2-C_1-C_3$ -алкила, $-S(O)_2-C_1-C_3$ -галогеналкила, $-S(O)_2-(C_6$ -или $C_{10})$ -арила и $-S(O)_2$ -бензила; и

R^5 представляет собой C_1-C_3 -алкокси.

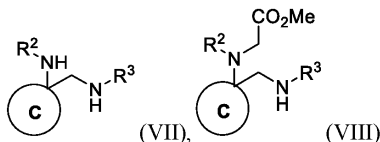
39. Способ получения C_1-C_3 -алкил-2-(C_1-C_3 -алкилтио)-4-(лакта)пиримидин-5-карбоксилата, включающий:

а) нуклеофильную атаку в подходящем органическом растворителе с подходящим основанием C_1 - C_3 -алкил-4-галоген-2-(C_1 - C_3 -алкилтио)пиримидин-5-карбоксилата соединением формулы I с получением C_1 - C_3 -алкил-2-(C_1 - C_3 -алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата;

б) получение соединения формулы I из соединения формулы VIII путем внутримолекулярной циклизации; а также



с) получение соединения формулы VIII путем восстановительного аминирования соединения формулы VII метил-2-оксоацетатом;



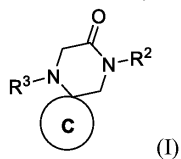
где представляет собой карбоцикл из 6 атомов углерода, связанный по спиро-типу с лактамным кольцом;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода.

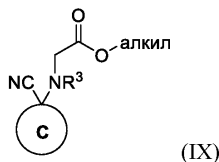
40. Способ получения C_1 - C_3 -алкил-2-(C_1 - C_3 -алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата, включающий:

а) нуклеофильную атаку в подходящем органическом растворителе с подходящим основанием C_1 - C_3 -алкил-4-галоген-2-(C_1 - C_3 -алкилтио)пиримидин-5-карбоксилата соединением формулы I с получением C_1 - C_3 -алкил-2-(C_1 - C_3 -алкилтио)-4-(лактам)пиримидин-5-карбоксилата;

б) получение соединения формулы I из соединения формулы IX восстановлением цианогруппы до амина с последующей внутримолекулярной циклизацией;



с) получение соединения формулы IX путем конденсации C_1 - C_3 -алкилглицината с циклогексаноном в присутствии TMSCN и основания;

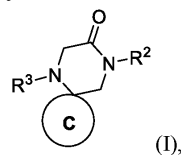


где представляет собой карбоцикл из 6 атомов углерода, связанный по спиро-типу с лактамным кольцом;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода;

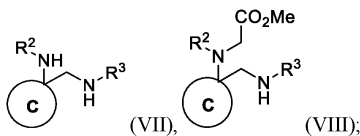
"алкил" в соединении формулы IX представляет собой C_1 - C_3 -алкил.

41. Способ получения соединения формулы I, включающий



а) внутримолекулярную циклизацию соединения формулы VIII с получением соединения формулы I;

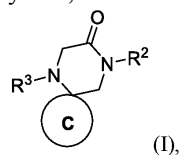
б) получение соединения формулы VIII путем восстановительного аминирования соединения формулы VII метил-2-оксоацетатом



где $\textcircled{C}$ представляет собой карбоцикл из 6 атомов углерода, связанный по спиро-типу с лактам-ным кольцом;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода.

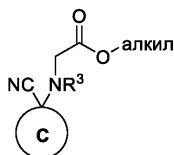
42. Способ получения соединения формулы I, включающий



(I),

а) восстановление соединения формулы IX с последующей внутримолекулярной циклизацией;

б) получение соединения формулы IX путем конденсации C_1 - C_3 -алкилглицината с циклогексаноном в присутствии TMSCN и основания

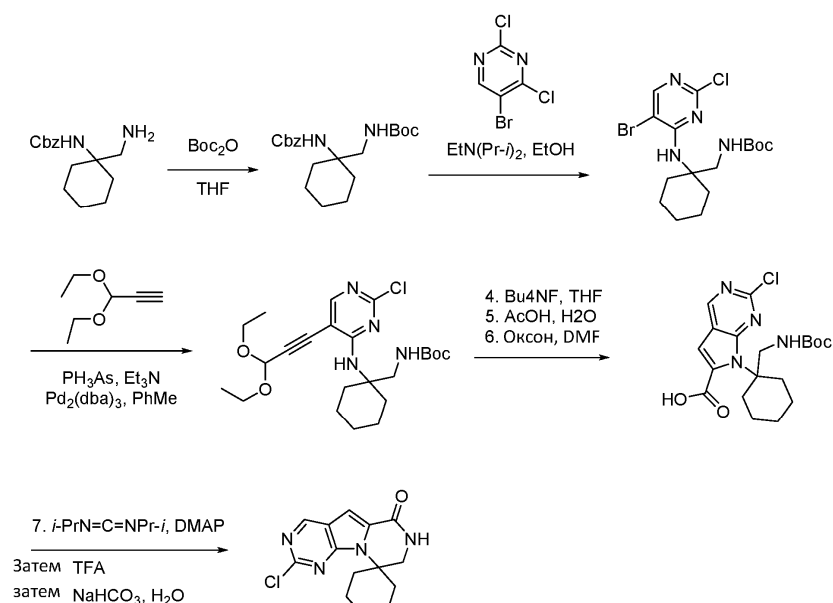


(IX);

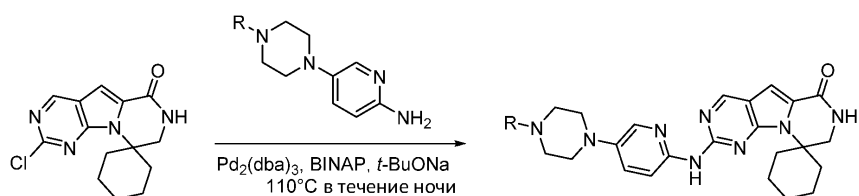
где $\textcircled{C}$ представляет собой карбоцикл из 6 атомов углерода, связанный по спиро-типу с лактам-ным кольцом;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода;

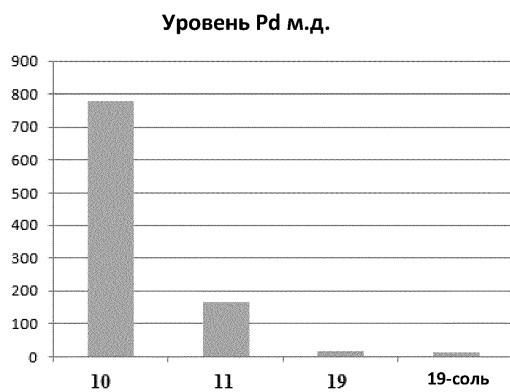
"алкил" в соединении формулы IX представляет собой C_1 - C_3 -алкил.



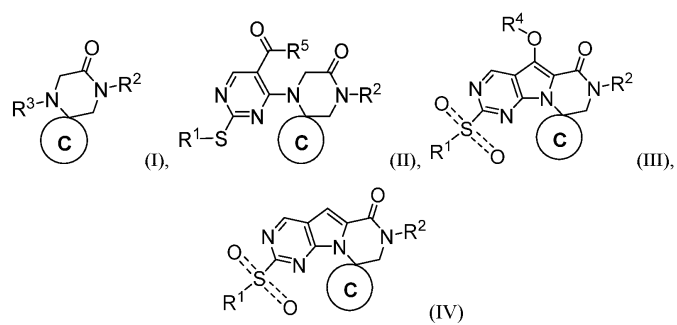
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

