

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045257**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.09

(21) Номер заявки
202191356

(22) Дата подачи заявки
2019.11.11

(51) Int. Cl. **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 263/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

**(54) УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА ОРЕКСИНА**

(31) **62/760,995**

(32) **2018.11.14**

(33) **US**

(43) **2021.08.11**

(86) **PCT/IB2019/059677**

(87) **WO 2020/100011 2020.05.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Депре Доминик Поль Мишель, Матча
Киран, Хейгартс Анди Йосефина
Йоаннес, Мунс Люк Йозеф Рафаэль
(BE), Гала Динеш (US)**

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

(56) **OLDHAM, MD, 5-Oxazolidinones: Key
Intermediates to Peptidomimetics with Latent
Reactivity and Conformational Restriction, Doctoral
Thesis, University of Canterbury, pages 1-63, 1997;
page 10, second paragraph; page 11, scheme 1.21 -
1.20; page 12, scheme 1.01; page 32, first paragraph
& scheme 2.01**

**PUBCHEM CID 312674, pages 1-12, Create
Date: 2005-03-26; page 2**

**PUBCHEM CID 101510576, pages 1-6, Create
Date: 2015-12-18; page 2**

US-A1-20140171430

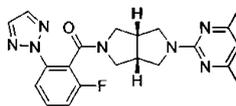
**PUBCHEM CID 59486002, pages 1-9, Create
Date: 2012-08-20; page 2**

**PUBCHEM CID 128564374, pages 1-7, Create
Date: 2017-06-18; page 2**

**PUBCHEM CID 21867682, pages 1-12, Create
Date: 2007-12-05; page 2**

**PUBCHEM CID 1514449, pages 1-11, Create
Date: 2005-07-11; page 2**

(57) Описаны способы получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона



используемые для промышленного производства. Указанное соединение представляет собой модулятор рецептора орексина и может быть использовано в фармацевтических композициях и способах лечения патологических состояний, расстройств и состояний, опосредованных активностью орексина, таких как бессонница и депрессия.

B1**045257****045257****B1**

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к способам синтеза, позволяющим получать соединение (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона, используемое для модуляции рецептора орексина и для лечения заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных активностью рецептора орексина.

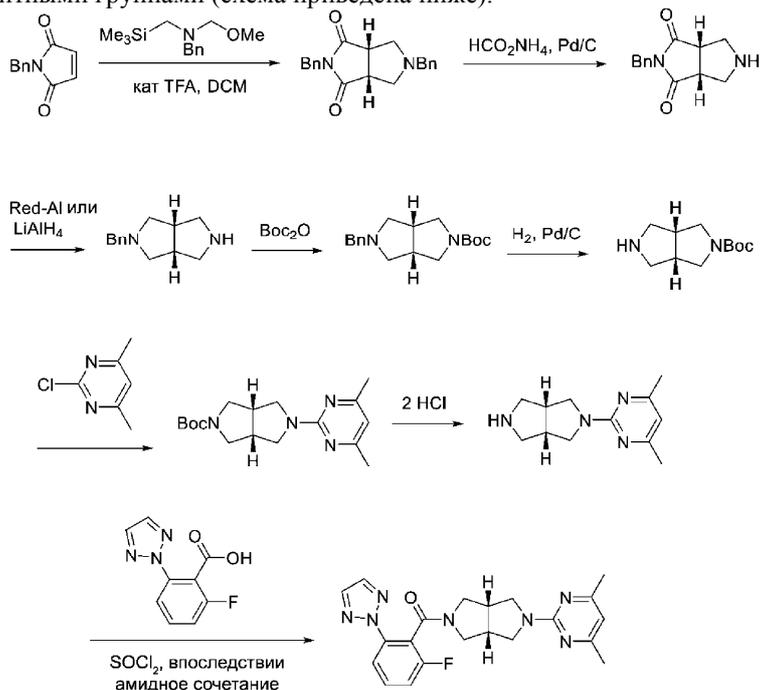
Предпосылки создания изобретения

Орексиновая (или гипокретиновая) сигнализация опосредована двумя рецепторами и двумя пептидными агонистами. Два пептида орексина (орексин А и орексин В), далее называемые в настоящем документе орексинами, связываются с двумя высокоаффинными рецепторами, называемыми рецепторами орексина-1 и орексина-2. Рецептор орексина-1 является селективным в сторону орексина А, тогда как рецептор орексина-2 связывает оба орексина со сходными значениями аффинности. Орексины являются продуктами расщепления одного и того же гена препроорексина. В нейронах центральной нервной системы, экспрессирующих предшественник препроорексина, из которого формируется орексин, обнаруживаются в перифорникальном ядре, дорсальной области гипоталамуса и латеральной области гипоталамуса (С. Peyron et al., J. Neurosci., 1998, 18(23), 9996-10015). Орексигенные клетки в этих ядрах проецируются на многие области головного мозга и распространяются при этом роstralно на обонятельные луковицы и каудально на спинной мозг (van den Pol, A.N. et al., J. Neuroscience., 1999, 19(8), 3171-3182).

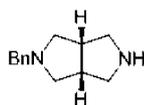
Цитирование ссылки в настоящем документе не следует истолковывать как признание того, что такая ссылка указывает на предшествующий уровень техники настоящего изобретения. Все публикации, ссылки на которые приведены в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

В качестве активных агентов центральной нервной системы описаны замещенные диазобикалические соединения (международная публикация № WO 2001081347, 1 ноября 2001 г.; US 2002/0019388, 14 февраля 2002 г.), а модуляторы 7 рецепторов ацетилхолина (US 2005/101602, 12 мая 2005 г.; US 2005/0065178, 24 марта 2005 г. и Frost et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(26), 7843-7853 г.), ингибиторы транспортера пролина для лечения нарушения когнитивных функций (WO 2008067121, 5 июня 2008 г.) и для улучшения когнитивных функций (WO 2006 124897, 23 ноября 2006 г. и US 20060258672, 16 ноября 2006 г.), в качестве лигандов андрогенового рецептора для лечения ассоциированных с андрогенным рецептором состояний, включая рак (WO 2009081197, 2 июля 2009 г.), и в качестве ингибиторов деацетилазы гистонов для лечения раковых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний и аутоиммунных заболеваний (WO 20060123121, 23 ноября 2006 г.).

Было обнаружено, что среди разработанных соединений (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон выступает в качестве ингибитора рецептора орексина-2 и его используют для лечения расстройств сна и больших депрессивных заболеваний (US 8,653,263 В2). Первоначальный синтез имел линейную последовательность из восьми стадий из имеющегося в продаже 1-бензил-1H-пиррол-2,5-диона, включая четыре стадии манипуляций с защитными группами (схема приведена ниже).



Описаны другие многостадийные усилия для получения промежуточного соединения (3aR,6aS)-2-

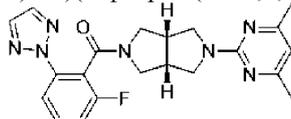


бензилокстагидропирроло[3,4-с]пиррола, (Org. Proc. Res. Dev. 2010, 18, 592 и J. Med. Chem. 2015, 55, 5620). Однако для экономичного промышленного получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола требовался усовершенствованный синтез.

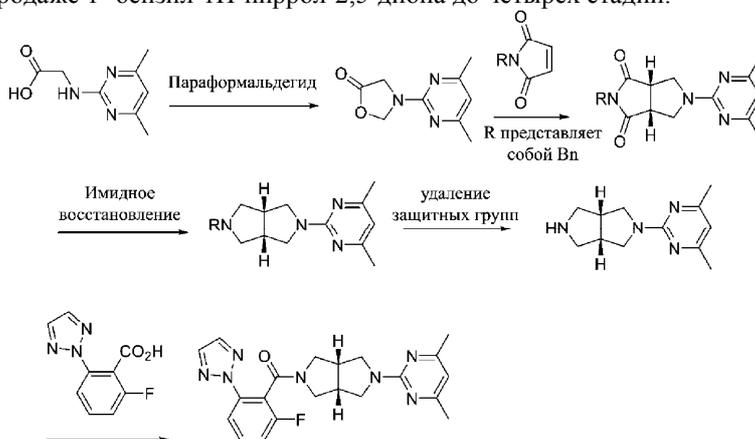
Целью изобретения является разработка способа получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола при меньшем количестве стадий с использованием защитных групп и более короткой общей последовательностью реакций, чтобы снизить стоимость производства.

Изложение сущности изобретения

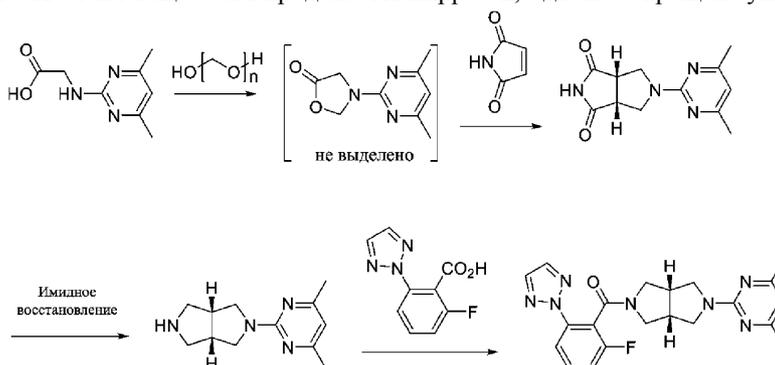
Изобретение включает способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола



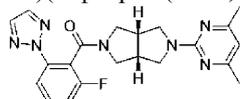
причем встраивание 4,6-диметилпиримид-2-ильной группы на раннем этапе устраняет необходимость в трех стадиях манипуляций с защитными группами, что сокращает линейную последовательность от имеющегося в продаже 1-бензил-1H-пиррол-2,5-диона до четырех стадий.



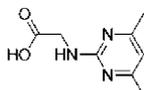
В других вариантах осуществления изобретения защитные группы полностью исключены, а линейная последовательность от имеющегося в продаже 1H-пиррол-2,5-диона сокращена уже до трех стадий.



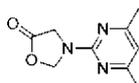
Изобретение включает способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола



причем указанный способ включает описанную ниже стадию: а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина

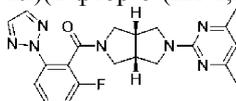


при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



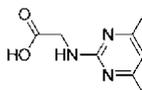
Подробное описание изобретения

Изобретение включает способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

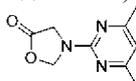


причем указанный способ включает описанную ниже стадию:

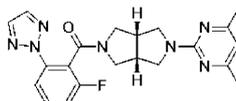
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она

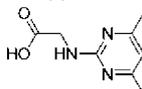


Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

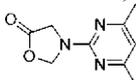


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

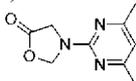
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



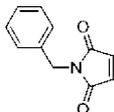
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



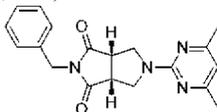
б) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



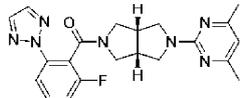
с 1-бензил-1H-пиррол-2,5-дионом



при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона

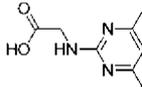


Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

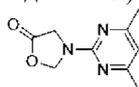


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

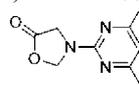
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



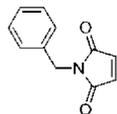
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



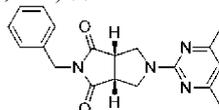
b) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



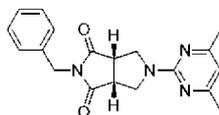
с 1-бензил-1Н-пиррол-2,5 -дионом



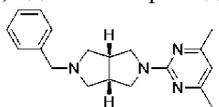
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



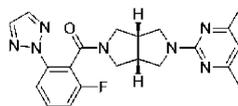
с) восстановление (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

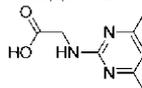


Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

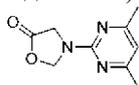


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

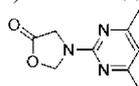
a) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



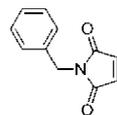
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



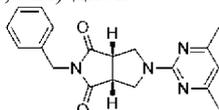
b) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



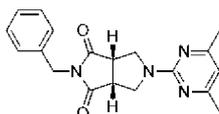
с 1-бензил-1Н-пиррол-2,5 -дионом



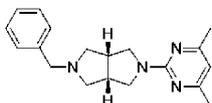
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



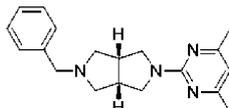
с) восстановление (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



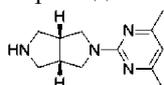
с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



d) удаление защитных групп (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

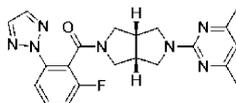


с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



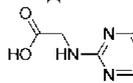
с использованием 10% (вес./вес.) Pd/C и формиата аммония.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола

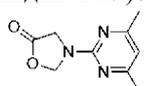


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

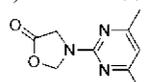
a) оксазолидирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



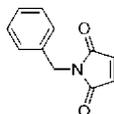
при этом указанное оксазолидирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



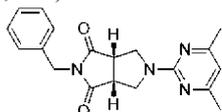
b) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



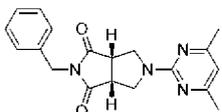
с 1-бензил-1H-пиррол-2,5-дионом



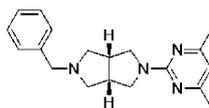
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



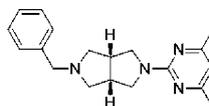
с) восстановление (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



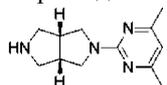
с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



d) удаление защитных групп (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

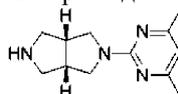


с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

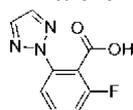


с использованием 10% (вес./вес.) Pd/C и формиата аммония;

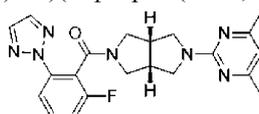
е) амидирование (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с] пиррола с



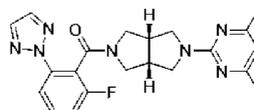
2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислотой



с использованием SOCl_2 с образованием (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

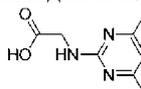


Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

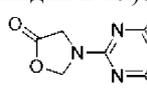


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

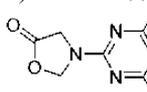
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



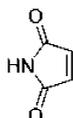
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



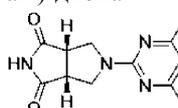
б) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



с 1H-пиррол-2,5-дионом

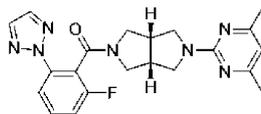


при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона

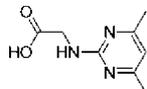


Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-

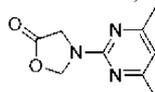
(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона



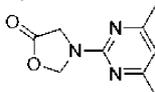
причем указанный способ включает описанные ниже стадии: а) оксазолидирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



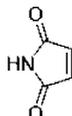
при этом указанное оксазолидирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



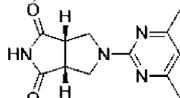
б) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



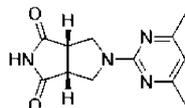
с 1H-пиррол-2,5-дионом



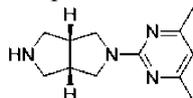
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



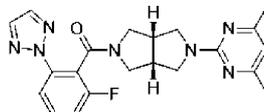
с) восстановление (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

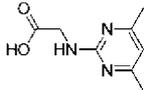


Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

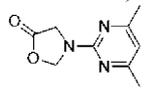


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

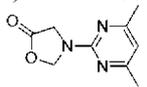
а) оксазолидирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



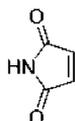
при этом указанное оксазолидирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



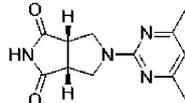
б) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



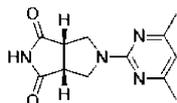
с 1Н-пиррол-2,5-дионом



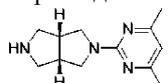
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



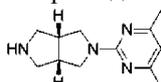
с) восстановление (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с] пиррол-1,3(2H,3aR)-диона



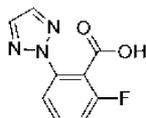
с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



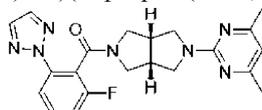
е) амидирование (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола с



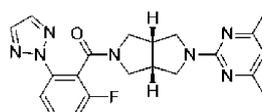
2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислотой



с использованием SOCl₂ с образованием (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

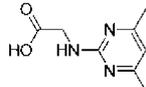


Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

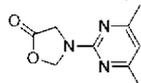


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

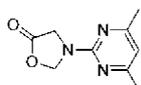
а) оксазолидирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



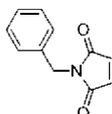
при этом указанное оксазолидирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



б) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она

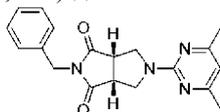


с 1-бензил-1Н-пиррол-2,5 -дионом



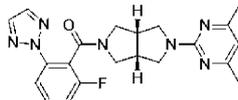
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-

ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2Н,3аН)-диона



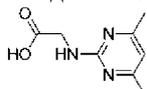
причем указанный 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он не выделен перед реакцией с указанным 1-бензил-1Н-пиррол-2,5-дионом.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3аR,6аS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

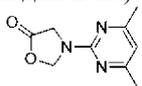


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

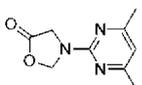
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



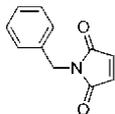
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



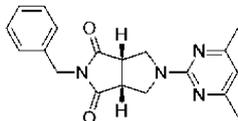
б) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



с 1-бензил-1Н-пиррол-2,5-дионом

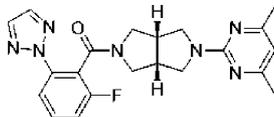


при температуре выше 250°C с образованием (3аR,6аS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2Н,3аН)-диона



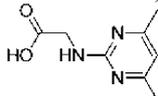
причем указанный 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он выделен перед реакцией с указанным 1-бензил-1Н-пиррол-2,5-дионом.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3аR,6аS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

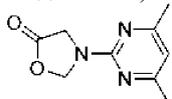


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

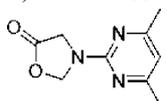
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



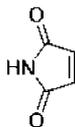
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



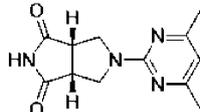
б) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



с 1Н-пиррол-2,5-дионом

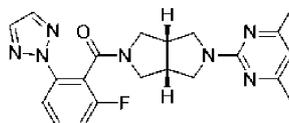


при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



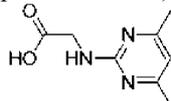
причем указанный 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он не выделен перед реакцией с указанным 1-бензил-1Н-пиррол-2,5-дионом.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

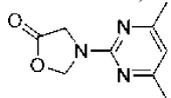


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

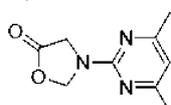
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



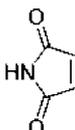
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



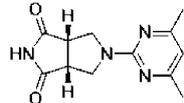
б) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



с 1Н-пиррол-2,5-дионом

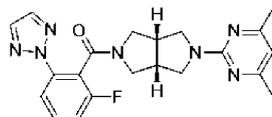


при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



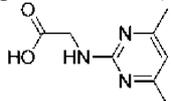
причем указанный 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он выделен перед реакцией с указанным 1-бензил-1Н-пиррол-2,5-дионом.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

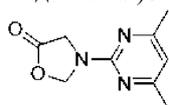


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

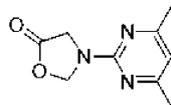
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



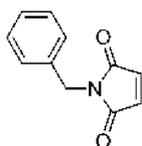
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



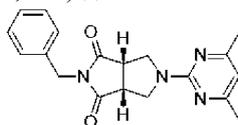
b) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



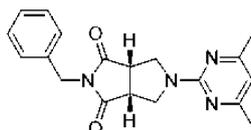
с 1-бензил-1Н-пиррол-2,5-дионом



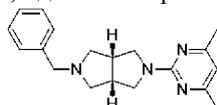
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



с) восстановление (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона

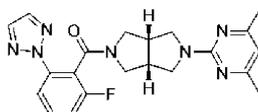


с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



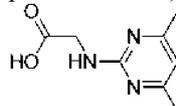
при этом указанное восстановление предусматривает применение одного или более реагентов, выбранных из группы, состоящей из NaBH₄, PMHS, TMDS, Et₃SiH, Red-Al и BH₃.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

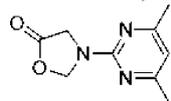


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

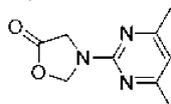
a) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



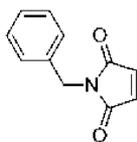
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



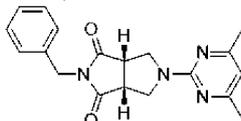
b) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



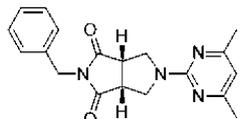
с 1-бензил-1Н-пиррол-2,5-дионом



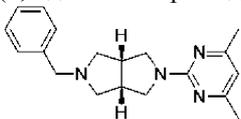
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



с) восстановление (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона

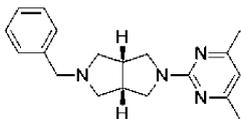


с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

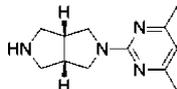


при этом указанное восстановление предусматривает применение одного или более реагентов, выбранных из группы, состоящей из NaBH₄, PMHS, TMDS, Et₃SiH, Red-Al и BH₃;

d) удаление защитных групп (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

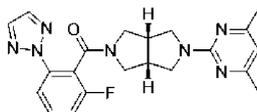


с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



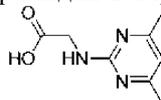
с использованием 10% (вес./вес.) Pd/C и формиата аммония.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола

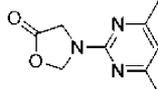


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

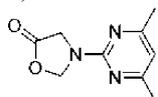
a) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



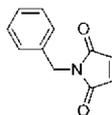
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



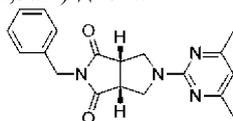
b) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



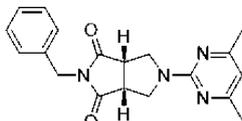
с 1-бензил-1H-пиррол-2,5-дионом



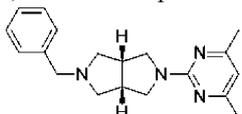
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



с) восстановление (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона

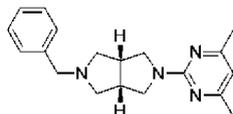


с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

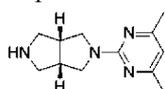


при этом указанное восстановление предусматривает применение одного или более реагентов, выбранных из группы, состоящей из NaBH₄, PMHS, TMSD, Et₃SiH, Red-Al и BH₃;

d) удаление защитных групп (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

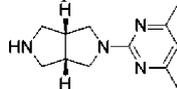


с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

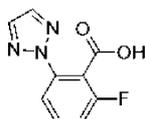


с использованием 10% (вес./вес.) Pd/C и формиата аммония;

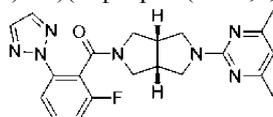
e) амидирование (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола с



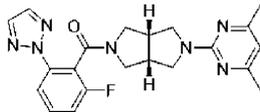
2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислотой



с использованием SOCl₂ с образованием (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

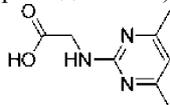


Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

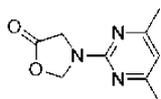


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

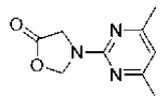
a) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



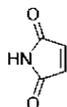
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



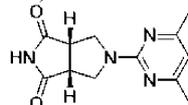
b) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



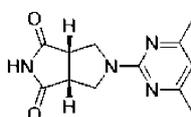
с 1H-пиррол-2,5-дионом



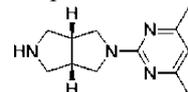
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



с) восстановление (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с] пиррол-1,3(2H,3aH)-диона

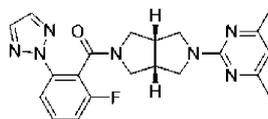


с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



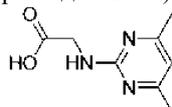
при этом указанное восстановление предусматривает применение одного или более реагентов, выбранных из группы, состоящей из NaBH₄, PMHS, TMDS, Et₃SiH, Red-Al и BH₃.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

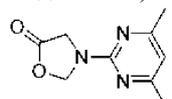


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

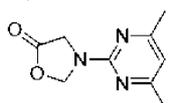
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



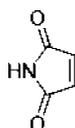
при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



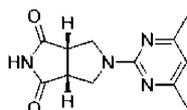
b) реакция 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



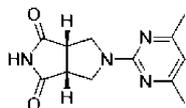
с 1H-пиррол-2,5-дионом



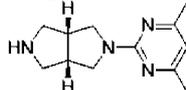
при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



с) восстановление (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с] пиррол-1,3(2H,3aH)-диона

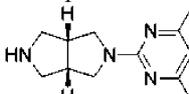


с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

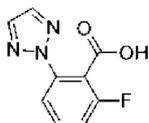


при этом указанное восстановление предусматривает применение одного или более реагентов, выбранных из группы, состоящей из NaBH₄, PMHS, TMDS, Et₃SiH, Red-Al и BH₃.

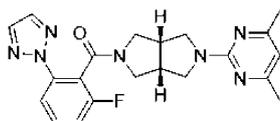
е) амидирование (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола с



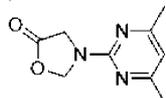
2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислотой



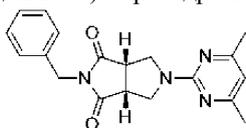
с использованием SOCl₂ с образованием (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона



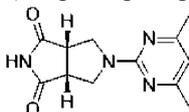
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, представляющее собой 3-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)оксазолидин-5-он



Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, представляющее собой (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион



Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, представляющее собой (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

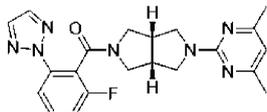


Изобретение можно в более полной мере оценивать с использованием ссылки на нижеследующее описание, включающее следующие определения терминов и заключительные примеры. Для краткости описания всех цитируемых в настоящем описании публикаций, включая патенты, включено в настоящее описание путем ссылки.

В настоящем документе термины "включающий в себя", "содержащий", "состоящий из" применяют в их открытом значении, не имеющем ограничительного характера.

Определения

Термин "(((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон" означает



Любая из приведенных в настоящем документе формул предназначена для представления как соединений со структурами, показанными данной структурной формулой, так и определенных вариаций или форм таких структур.

Продукты химических реакций, описанные в настоящем документе, можно непосредственно подвергать взаимодействию с дополнительными реагентами или разделять перед последующей реакцией. Термин "выделенный" означает частичное или полное отделение продукта реакции от других материалов в реакционном сосуде. Эти другие материалы включают, без ограничений, растворители, непрореагировавший исходный материал, реагенты, используемые при реакции, побочные продукты, примеси и продукты реагентов, применяемых в реакции.

Термин "получение" означает синтез с помощью химических процессов.

Кроме того, каждая приведенная в настоящем документе формула помимо собственно соединений также включает их гидраты, сольваты и полиморфы, а также их смеси, даже если такие формы не указаны явным образом.

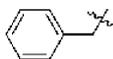
Любая из приведенных в настоящем документе формул также представляет как немеченые, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, при этом исключение заключается в замещении одного или более атомов атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. К примерам изотопов, которые могут входить в состав рассматриваемых в изобретении соединений, относятся изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O соответственно. Такие меченные изотопами соединения используют при исследованиях метаболизма (предпочтительно с применением C), кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), для методик детекции или получения изображений (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата по тканям, или при радиотерапии пациентов. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может дополнительно обеспечивать определенные лечебные преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозировки. Соединения настоящего изобретения, меченные изотопами, и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, которые описаны ниже, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с мечеными изотопами атомами.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения и реагенты, используемые в реакциях изобретения, могут существовать в виде солей. В настоящем изобретении рассматривается применение всех солей любого соединения, используемого в реакции, примеры которой приведены в настоящем документе.

Примеры солей включают, без ограничений, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцилаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Если соединение или реагент, используемые в реакции изобретения, содержат основной атом азота, соль можно получать любым приемлемым способом, доступным в данной области, например обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т. п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактурионовая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота, глутаровая кислота или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксibenзойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любой совместимой смесью кислот, такой как приведенные в примерах настоящего документа, и любой другой кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии.

Специалистам в данной области будет понятно, что для удаления бензильной защитной группы



можно использовать множество реагентов, и все реагенты, используемые при таком удалении, разнообразны и известны медработникам в данной области. Изобретение предусматривает применение всех распространенных средств удаления бензильных групп, включая средства, описанные в работе *Protective Groups in Organic Synthesis*, авторы T. W. Green, and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999, 579-580, 744-747.

Примеры реагентов для удаления защитной группы, без ограничений, включают формиат аммония в присутствии палладиевого катализатора, газообразный водород в присутствии палладиевого катализатора, муравьиной кислоты, смеси муравьиной кислоты и триэтиламина, формиата натрия, формиата калия, циклогексена или циклогексадиена.

Ниже описаны примеры реакций, используемых в способах изобретения, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам в данной области будет понятно, что реакции можно выполнять в любом приемлемом растворителе. Специалистам в данной области будет также понятно, что, за исключением конкретных ограничений, реакции можно выполнять в широком диапазоне температур. Реакции можно выполнять в диапазоне между температурой плавления и температурой кипения растворителя с обратным холодильником и предпочтительно между 0°C и температурой кипения растворителя с обратным холодильником. Реакционные смеси можно нагревать традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции можно также проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры кипения с обратным холодильником растворителя.

Сокращения.

Здесь и в остальном тексте описания могут применяться следующие сокращения.

Сокращение	Термин
асас	ацетилацетонат
Bn	бензил
BOC	трет-Бутилкарбамоил
DCM	дихлорметан
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc или EA	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₃ SiH	триэтилсилан
HOAc	уксусная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
KHMDS	гексаметилдисилиламид калия
MTBE	метил трет-бутиловый эфир
MeOH	метанол
OAc	ацетат
PMHS	поли(метилгидросилоксан)
Red-Al	бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMDS	1,1,3,3-тетраметилдисилоксан
СВЭЖХ	жидкостная хроматография сверхвысокого давления

Примеры

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре (кт) в атмосфере азота. Если смеси, растворы и экстракты "концентрировали", их, как правило, концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе CEM Discover.

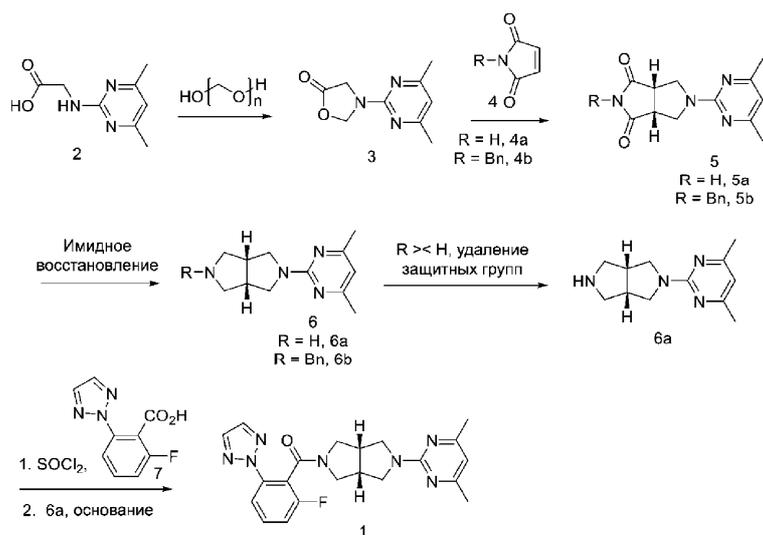
Нормально-фазовую колоночную флэш-хроматографию (FCC) выполняли на силикагеле (SiO_2) с использованием предварительно заполненных картриджей, элюируя указанными растворителями.

Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали либо на приборах Bruker QTOF, Waters QTOF Ultima с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в положительном режиме, либо на Waters GC-TOF с использованием электронного удара (ЭУ). Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

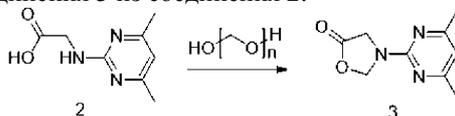
Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker. Ниже приведен формат представления данных ^1H ЯМР: химический сдвиг в м.д. в сторону слабого поля от сигнала, используемого в качестве стандарта тетраметилсилана (мультиплетность, константа спин-спинового взаимодействия J в Гц, интеграл).

Химические названия были составлены с помощью ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., г. Кембридж, штат Массачусетс, США) или ACD/Name версии 9 (Advanced Chemistry Development, г. Торонто, провинция Онтарио, Канада).

Общая схема.



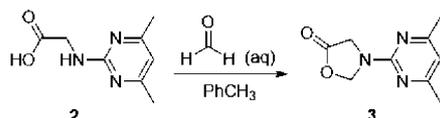
Пример 1. Образование соединения 3 из соединения 2.



Пример 1a: периодический режим в толуоле с использованием параформальдегида с выделением.

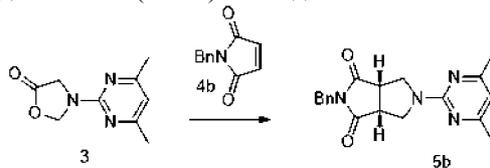
В реактор с рубашкой объемом 10 л добавляли соединение 2 (496,10 г) и толуол (7,44 л). Реакционную смесь нагревали до 65°C и впоследствии загружали параформальдегид (1,2 экв., 98,65 г). При перемешивании в сильном потоке азота за превращением следили с помощью Фурье-ИК. Через 23 часа реакция теряла скорость. Добавляли дополнительное количество параформальдегида (0,45 экв., 36,99 г). Через 20 часов реакция была завершена по данным Фурье-ИК. Реакционную смесь фильтровали для удаления непрореагировавшего соединения 2 и остатков параформальдегида. Маточный раствор перегоняли до сухого состояния с получением соединения 3 (528,97 г, выход: 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,48 (с, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,33 (с, 6H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171,5 (C), 167,95 (2 \times C), 158,76 (CO), 111,78 (CH), 80,29 (CH_2), 45,01 (CH_2), 24,0 (2 \times CH_3). МС высокого разрешения (ЭУ, m/z): масса, рассчитанная для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (M) $^{+0}$: 193,0851; измеренная: 193,0847, т. пл. $130\text{--}135^\circ\text{C}$ (разложение).

Пример 1b: альтернативный синтез - с водным раствором формальдегида.



В реактор объемом 25 мл загружали соединение 2 (500 мг), толуол (5 мл) и водный раствор формальдегида (13,31 моль/л, 4 экв.) при комнатной температуре. К реактору присоединяли аппарат Дина-Старка и нагревали раствор до 120°C . Через 1 ч реакционная смесь становилась однородным раствором из неоднородной смеси, и ее охлаждали до 25°C . Содержимое реактора переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором с последующим высушиванием на MgSO_4 . После удаления растворителя в вакууме получали продукт 3 с выходом 80%.

Пример 2. Получение соединения 5b (R=Vn) из соединения 3.



Пример 2а. Скрининг в толуоле в различных условиях режима потока Раствор соединения 3 и соединения 4b (по 1 экв. каждый) в толуоле (4 л/моль) доставляли в поток, заданный шприцевым насосом (Isco 250 D).

Раствор предварительно нагревали в змеевике с внутренним диаметром (ВД) 1,7 мм и проводили реакцию в змеевике с ВД 4 мм при длине и скорости потока для достижения времени пребывания 5 минут. Температуру реакции контролировали с помощью теплообменника. И блок предварительного нагрева, и змеевик реактора были изготовлены из нержавеющей стали и помещены в теплообменник для достижения однородной температуры реакции. Технологическое давление доводили до превышения давления пара толуола на 10 бар с помощью регулятора противодействия (Swagelock). На выходе реакционную смесь охлаждали в трубке из нержавеющей стали при температуре внутри трубки (ВД 1,7 мм) 60°C и сбрасывали давление до атмосферного давления, после чего проводили анализ методом сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ). Быстрый скрининг температуры показывает, что реакция не протекает до 200 °С, и для нее необходима температура выше 250°C (см. таблицу ниже). Кинетика является очень быстрой при 300°C (<2 мин), и продукт остается стабильным в течение по меньшей мере 5 мин.

°C	Выход in-situ в % (5b) или % неконвертированного (3, 4b)		
	3	4b	5b
25	98	2	-
200	97	2	1
250	74	2	21
300	5	-	78
350	5	-	80

Пример 2b. Кинетика реакции с 1,5 экв. соединения 4b.

Вторая серия экспериментов с использованием такого же устройства, как описано в примере 2а, показывает, что при 275°C реакция завершается приблизительно за 4 минуты, а при 300°C - менее чем за 2 минуты. Соединение 5b стабильно в этих условиях при 300°C в течение по меньшей мере 5 минут (см. графики ниже).

Температура: 275 °C			
мин	Выход in-situ в % (5b) или % неконвертированного (3, 4b)		
	3	4b	5b
0	100	100	0
1	46	50	54
1,5	27	35	66
2	17	28	77
2,5	11	23	83
3	7	19	85
4	3	15	89
5	2	13	90

Температура: 300 °C			
мин	Выход in-situ в % (5b) или % неконвертированного (3, 4b)		
	3	4b	5b
0	100	100	0
1	4	16	86
1,5	1	11	88
2	1	10	88
2,5	0	9	88
3	0	8	88
3,5	0	8	88
4	0	7	88

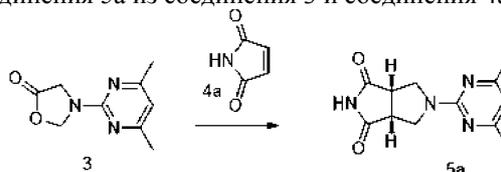
Пример 2с: режим потока в толуоле с выделением.

Раствор соединения 3 (1 моль) и соединения 4b (1,5 или 1,25 экв.) в толуоле (4 л/моль) пропускали через описанную в примере 2а проточную систему, так, чтобы достичь необходимого времени при необходимой температуре, как описано в таблице ниже. После охлаждения раствор собирали, частично выпаривали при пониженном давлении до конечной концентрации 0,8 л/моль и кристаллизовали при 0°C в течение 5 часов. Твердое вещество (соединение 5b) фильтровали, промывали и высушивали.

Температура (°C)	Продолжительность пребывания (мин)	Экв. 4b	Выход 5b , % in-situ	Выход выделенного продукта 5b , %
275	6	1,5	87,1	82,2
300	3,5	1,5	87,9	73,8
275	6	1,25	92,1	80,7
300	3,5	1,25	89,1	78,2

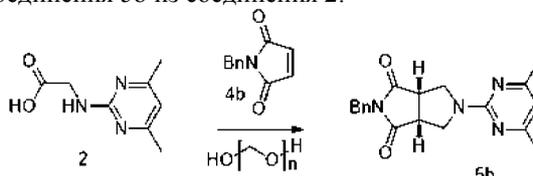
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27-7,29 (м, 2H), 7,22-7,26 (м, 3H), 6,35 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,41-4,44 (м, 2H), 3,56-3,62 (м, 2H), 3,42-3,44 (м, 2H), 2,288 (с, 6H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 178,18 (2 \times CO), 167,36 (2 \times C), 161,08 (C), 135,58 (C), 128,74 (2 \times CH), 128,55 (2 \times CH), 127,98 (CH), 110,47 (CH), 48,88 (2 \times CH_2), 44,61 (2 \times CH), 42,85 (CH_2), 24,08 (2 \times CH_3). Высокое разрешение МС (ЭС, m/z): масса, рассчитанная для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 337,1665; измеренная: 337,1666, т. пл. = 162°C.

Пример 3. Получение соединения **5a** из соединения **3** и соединения **4a**.



В виалу для микроволновой печи помещали 1,00 г (5,18 ммоль) соединения **3**, 777 мг (7,76 ммоль) соединения **4a** и 12 мл толуола- d_8 . Виалу запечатывали и нагревали до 250°C в течение около часа, после чего охлаждали до комнатной температуры. Анализ ЯМР реакционной смеси с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал, что соединение **5a** образовалось с выходом 45%. Соединение **5a** было выделено и очищено в виде твердого вещества методом флэш-хроматографии. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 6,47 (с, 1H), 4,83 (уш. с, 1H), 4,29 (д, J=10,1 Гц, 2H), 3,59-3,47 (м, 4H), 2,29 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 182,26 (2 \times C), 169,15 (2 \times C), 162,62 (C), 111,33 (CH), 50,04 (2 \times CH_2), 47,24 (2 \times CH), 23,91 (2 \times CH_3). Высокое разрешение МС (ЭС, m/z): масса, рассчитанная для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 247,1195; измеренная: 247,1189.

Пример 4. Получение соединения **5b** из соединения **2**.



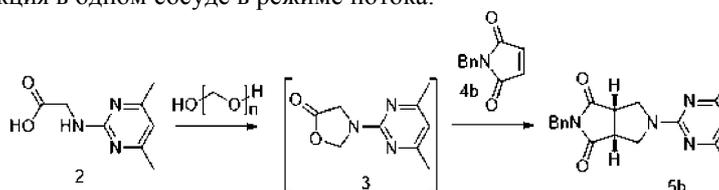
Пример 4a: реакция в одном сосуде в виале для микроволновой печи (MW).

В виалу для микроволновой печи (10 мл) добавляли соединение **2** (250 мг), соединение **4b**, параформальдегид, и толуол- d_8 , и 1,4-дихлорбензол (51 мг, 0,25 экв.); количества соединения **4b**, параформальдегида и толуола- d_8 приведены в таблице ниже.

Пробирку герметично закрывали крышкой, помещали в микроволновую печь Biotage и нагревали до 250°C в течение 1 ч при перемешивании. Через 1 ч реакционную виалу охлаждали до комнатной температуры и анализировали пробу методом ^1H ЯМР для расчета выхода in-situ. Ниже приведены результаты различных экспериментов.

№ п/п	Экв. 4b	Экв. параформальдегида	Толуол- d_8 (л/кг)	Выход 5b , % in-situ
1	1	1,5	16	81
2	1,25	1,5	16	84
3	1,5	1,5	16	91
4	1	1,5	12	69
5	1	1,5	8	58
6	1	1,2	16	71

Пример 4b: реакция в одном сосуде в режиме потока.



Смешанную суспензию соединения **2** (1 моль), параформальдегида (1,3 моль/моль) и соединения **4b**

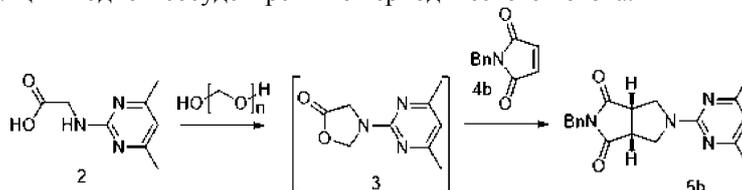
(1,4 моль/моль) в толуоле (4 л/моль) доставляли в проточную установку с помощью шприцевого насоса (Iscos 250 D).

Суспензию предварительно нагревали в змеевике (ВД 1,7 мм) и проводили телескопическую реакцию в змеевике (ВД 1,7 мм) с длиной, определяемой желаемым временем пребывания и скоростями потока. Температуру для первой реакции (образование соединения 3) контролировали с помощью первого теплообменника, а температуру для второй реакции образования соединения 5b) контролировали с помощью второго теплообменника. И блок предварительного нагрева, и змеевик реактора были изготовлены из нержавеющей стали и помещены в две нагревательных зоны теплообменника для получения однородной температуры реакции. Технологическое давление доводили до превышения давления пара толуола на 10 бар с помощью регулятора противодействия (Swagelock). На выходе реакционную смесь охлаждали в трубке из нержавеющей стали с ВД от 1,7 мм до температуры 60°C и сбрасывали давление до атмосферного. Продукт разбавляли и анализировали методом СВЭЖХ.

Превращение соединения 2 в соединение 5b представлено в таблице.

Стадия 1		Стадия 2		Выход, % относительно соединения 2		
T [°C]	мин	T [°C]	мин	Сравн. пр. 3	Сравн. пр. 2	Сравн. пр. 5b
180	8	300	3,4	0	0	54,2
180	6	300	2,6	0,2	0,2	54,9
180	4	300	1,7	1,1	2,9	42,0
160	8	300	3,4	0	0	62,1
160	6	300	2,6	0	0	62,6
160	4	300	1,7	1,1	0,8	53,3
200	4	300	2,6	0,1	0,1	60,8
200	6	300	1,7	1	0,8	50,7

Пример 4с: реакция в одном сосуде в режиме периодического потока.



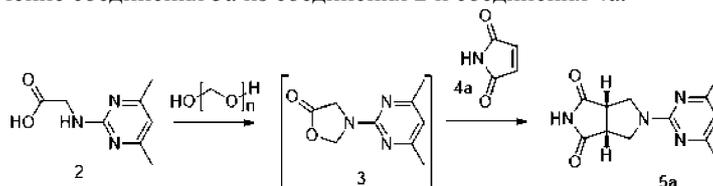
Суспензию соединения 2 (1 моль), параформальдегида (1,5 экв.) и соединения 4b (1,4 моль/моль) в толуоле (4 л/моль) нагревали в закрытом сосуде до 85°C (избыточное давление 0,5 бар) и перемешивали в течение двух часов до достижения полного превращения 2 в 3 (см. таблицу ниже). После охлаждения полученный раствор (25°C) высушивали над MgSO₄. Впоследствии его использовали на следующей стадии.

Условия	СВЭЖХ (мол. отн. / in situ Y)	
	Соединение 3	Соединение 2
0 мин при 85 °C	43 (44)	57 (58,9)
13 мин	91,9 (95,2)	5,7 (5,9)
80 мин	96,5 (102,2)	1,3 (1,4)
105 мин	96,4 (101,4)	1,2 (1,3)
высушенный MgSO ₄ раствор	91,4	1

Полученный раствор соединения 3 доставляли в проточную установку с помощью шприцевого насоса (Iscos 250D). Суспензию предварительно нагревали в змеевике (ВД 1,7 мм) и проводили реакцию в змеевике (ВД 1,7 мм) с длиной, определяемой требуемым временем пребывания в 3 минуты и скоростями потока. Температуру реакций контролировали на уровне 300°C с помощью теплообменника. И блок предварительного нагрева, и змеевик реактора были изготовлены из нержавеющей стали и помещены в теплообменник для достижения однородной температуры реакции. Технологическое давление доводили до превышения давления пара толуола на 10 бар с помощью регулятора противодействия (Swagelock). На выходе реакционную смесь охлаждали в трубке из нержавеющей стали (ВД 1,7 мм) до температуры в трубке 60°C и сбрасывали давление до атмосферного давления. Получали соединение 5b с выходом 66%.

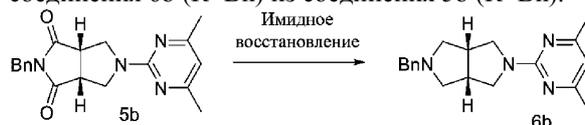
В результате реакции в хлорбензоле получали соединение 5b с выходом, аналогичным выходу в толуоле.

Пример 5. Получение соединения 5а из соединения 2 и соединения 4а.



В виалу для микроволновой печи помещали 250 мг (1,38 ммоль) соединения 2, 62 мг (2,07 ммоль) параформальдегида, 207 мг (2,07 ммоль) соединения 4а и 4 мл толуола-d₈. Виалу запечатывали и нагревали до 250°C в течение около часа, после чего охлаждали до комнатной температуры. Анализ ЯМР реакционной смеси с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал, что соединение 5а образовывалось с выходом 28%. Соединение 5а было выделено и очищено в виде твердого вещества методом флэш-хроматографии.

Пример 6. Получение соединения 6b (R=Bn) из соединения 5b (R=Bn).



Пример 6а: восстановление NaBH₄+BF₃·THF.

В реактор объемом 1 л помещали соединение 5b (75 г), NaBH₄ (19,4 г, 2,25 экв.) и THF (375 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C при перемешивании. К этой смеси добавляли BF₃·THF (78,1 мл, 3,1 экв.) в течение 2 ч (осторожно: сначала сильное экзотермическое воздействие и снижение его интенсивности с течением времени по мере добавления). После завершения добавления BF₃·THF реакцию продолжали в течение 1 ч. К реакционной смеси медленно добавляли метанол (108 мл, 12 экв.) в течение 2,5 ч. После перемешивания в течение дополнительных 12 часов растворители (THF и триметилборат) отгоняли для уменьшения объема до 1/3 и медленно добавляли воду (560 мл), а затем водный раствор NaOH (47,2 мл, 4 экв., 18,8 М) до достижения pH реакционной смеси ~9,6. К этой смеси добавляли МТВЕ (225 мл) и после разделения фаз удаляли водную фазу. Часть МТВЕ отгоняли (150 мл), и в реактор загружали этанол (203 мл) с последующей дополнительной дистилляцией для удаления большего количества МТВЕ. После дистилляции реакционную смесь охлаждали до 30°C, вносили в нее некоторое количество продукта и выдерживали в течение 30 мин, чтобы началась кристаллизация. После начала кристаллизации в течение 4 ч добавляли воду (450 мл), а впоследствии охлаждали реакционную смесь до 10°C. После перемешивания в течение дополнительных 6 ч твердые вещества фильтровали, используя воронку с фриттой, и влажный продукт высушивали в печи при 50°C в течение 12 ч. Получали продукт соединения 5 (63,3 г, выход 91%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,32-7,25 (м, 4H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 3,67 (дд, J=8,1, 11,5 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,38 (дд, J=3,4, 11,3 Гц, 2H), 2,88-2,81 (м, 2H), 2,60 (дд, J=7,0, 9,3 Гц, 2H), 2,43 (дд, J=3,0, 9,4 Гц, 2H), 2,21 (с, 6H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ: 166,4, 160,3, 139,1, 128,3, 128,1, 126,7, 108,3, 60,0, 58,8, 52,3, 41,0, 23,7, т. пл.: 80°C. МС высокого разрешения (ЭС, m/z): рассчитано для C₁₉H₂₅N₄ (M+H)⁺: 309,2079; измеренная: 309,2080.

Пример 6б: восстановление NaBH₄+H₂SO₄.

В реактор объемом 500 мл помещали соединение 5b (30 г), NaBH₄ (14,5 г, 4,2 экв.) и THF (210 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C при перемешивании. К этой смеси добавляли H₂SO₄ (10,5 мл, 2,1 экв.) в течение 2 ч (осторожно: сначала сильное экзотермическое воздействие и снижение его интенсивности с течением времени по мере добавления). После завершения добавления H₂SO₄ реакцию продолжали в течение 0,5 ч. К реакционной смеси медленно добавляли метанол (73 мл, 20 экв.) в течение 2 ч. После перемешивания в течение дополнительных 12 ч растворители (THF и триметилборат) отгоняли для уменьшения объема до 1/3 и медленно добавляли воду (120 мл), а затем водный раствор NaOH (2,4 мл, 0,5 экв., 18,8 М) так, чтобы pH реакционной смеси достигал ~9,6. К этой смеси добавляли МТВЕ (210 мл) и после разделения фаз удаляли водную фазу. Часть МТВЕ отгоняли (150 мл), и в реактор загружали этанол (69 мл) с последующей дополнительной дистилляцией для удаления большего количества МТВЕ. После дистилляции реакционную смесь охлаждали до 30°C, вносили в нее некоторое количество продукта и выдерживали в течение 30 мин, чтобы началась кристаллизация. Сразу после начала кристаллизации добавляли воду (207 мл) в течение 4 ч, а впоследствии охлаждали реакционную смесь до 10°C. После перемешивания дополнительно в течение 6 ч твердые вещества фильтровали с помощью воронки с фриттой и высушивали влажный продукт в печи при 50°C в течение 12 ч. Получали продукт соединения 6b (23,7 г, выход 82%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 6с: восстановление BH₃·THF.

В реактор объемом 100 мл загружали соединение 5b (10 г) и THF (60 мл). Реакционную смесь охлаждали до 10°C при перемешивании. К полученной смеси добавляли BH₃·THF (89,2 мл, 3 экв., 1М в THF) в течение 1 ч. После перемешивания в течение 3 дней при этой температуре в течение 2 ч добавля-

ли метанол (60 мл), а впоследствии повышали температуру до 40°C и перемешивали в течение 24 ч. Все растворители удаляли в вакууме и растворяли неочищенный материал в смеси этилацетата и воды. После разделения фаз органический слой концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта 6b (9 г, выход 98%).

Пример 6d: восстановление с помощью Red-Al.

В реактор объемом 25 мл загружали соединение 5b (500 мг) и толуол (4 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C при перемешивании. В другом реакторе нагревали и Red-Al (1,45 мл, 3 экв., 60% раствор в толуоле), и толуол (5 мл) до 60°C при перемешивании. Впоследствии горячий раствор Red-Al в течение 5 мин добавляли к вышеуказанному горячему раствору соединения 5b. Затем температуру реакционной смеси повышали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения до 20°C по каплям добавляли водный раствор NaOH и перемешивали в течение 2 ч. Далее выполняли разделение фаз с удалением растворителя в вакууме с получением соединения 6b (480 мг, 56,7 масс.% по данным количественного определения, выход 59%).

Пример 6e: восстановление силаном (таблица).

Восстановление с помощью методики BfCfvFVh/TMDS.

В реактор объемом 50 мл загружали соединение 5b (2 г), 1,1,3,3-тетраметилдисилоксан (TMDS - 6,3 мл, 6 экв.) и толуол (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C при перемешивании. К смеси добавляли раствор $B(C_6F_5)_3$ (152 мг, 5 мол.%) в толуоле (1 мл) и повышали температуру до 100°C. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до 25°C и переносили содержимое в круглодонную колбу. После удаления растворителей в вакууме получали неочищенное соединение 6b (2,07 г, количественное определение 88,6%, выход 95%).

Восстановление с помощью просеивания силанов (катализатор/источник гидрида).

В соответствии с описанной выше методикой для восстановления соединения 5b (500 мг) до 6b использовали различные катализаторы и силановые реагенты.

№ п/п	Катализатор (мол.%)	Силан (экв.)	6b (относительная площадь пика ЖХ, %)
1	$B(C_6F_5)_3$ (1)	TMDS (5)	0
2	$B(C_6F_5)_3$ (2)	TMDS (5)	42
3	$B(C_6F_5)_3$ (3)	TMDS (5)	89
4	$B(C_6F_5)_3$ (4)	TMDS (5)	99
5	$B(C_6F_5)_3$ (5)	TMDS (5)	99
6	$Fe_3(CO)_{12}$ (5)	TMDS (5)	38
7	H_2PtCl_6 (1)	TMDS (5)	25
8	$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (5)	TMDS (5)	0
9	TBAF (1 М в THF) (5)	TMDS (5)	0
10	$Fe(acac)_3$ (5)	TMDS (5)	0
11	$Ni(acac)_2$ (5)	TMDS (5)	0
12	$Co(acac)_3$ (5)	TMDS (5)	0
13	$Mn(acac)_3$ (5)	TMDS (5)	0
14	$AlCl_3$ (5)	TMDS (5)	0
15	KHMDS (1 М в THF) (5)	TMDS (5)	0
16	$B(C_6F_5)_3$ (5)	PMHS (6)	55
17	$Fe_3(CO)_{12}$ (5)	PMHS (6)	57
18	H_2PtCl_6 (1)	PMHS (6)	64
19	H_2PtCl_6 (4)	PMHS (6)	76
20	$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (5)	PMHS (6)	0
21	$B(C_6F_5)_3$ (5)	Et_3SiH (8)	60

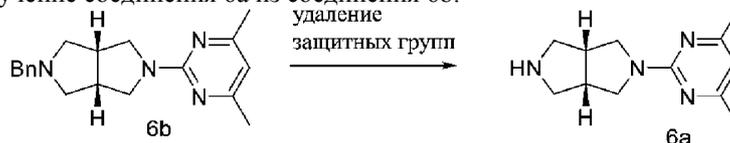
Пример 7. Получение соединения 6a из соединения 5a, в котором R представляет собой H.



В трубчатый реактор объемом 10 мл загружали соединение 5a (75 мг) и THF (2 мл). Реакционную

смесь охлаждали до 0°C при перемешивании. К этой смеси медленно добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0,91 мл, 3 экв., 1М в THF). Реакционную смесь медленно нагревали до 50°C при перемешивании и оставляли на 4 ч при этой температуре. К этой смеси медленно добавляли метанол (0,3 мл) и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенную смесь концентрировали в вакууме и остаток повторно растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл) и нагревали до 50°C с последующим добавлением водного раствора H_2SO_4 (0,5 мл, 4 экв., 2,28 М в воде). Через 2 ч раствор нейтрализовали добавлением водн. NaOH (0,35 мл, 4,5 экв., 12,5 масс.% в воде) с последующим разделением фаз и концентрированием в вакууме с получением продукта 6а (60 мг, количественное определение 80%, выход 72%).

Пример 8. Получение соединения 6а из соединения 6б.



5,8 г Pd/C с концентрацией 10% (влажный) добавляли к раствору 58 г (188 ммоль) соединения 6б в 406 мл метанола. Полученную суспензию нагревали до 60°C, после чего в течение часа добавляли 13 г (206 ммоль) формиата аммония в 174 мл метанола. Впоследствии реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Катализатор фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме с получением 40,7 г соединения 6а в виде желтоватого твердого вещества. Выход: 97%. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 6,35 (с, 1H), 3,68 (дд, $J=11,3, 7,9$ Гц, 2H), 3,32 (дд, $J=11,3, 3,4$ Гц, 2H), 2,93 (уш. дд, $J=10,2, 6,0$ Гц, 2H), 2,76 (уш. с, 2H), 2,61 (уш. д, $J=9,4$ Гц, 2H), 2,21 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6) δ : 166,1, 160,2, 107,9, 53,1, 51,6, 42,9, 23,4. Высокое разрешение МС (ЭС, m/z): масса, рассчитанная для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 219,1610; измеренная: 219,1624. т. пл.: 99-100°C.

Пример 9. Получение (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона (1) из соединения 6а и соединения 7



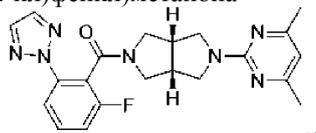
4,3 мл (60 ммоль) хлорида тионила добавляли к суспензии 9,5 г (46 ммоль) соединения 7 в 110 мл толуола, после чего нагревали до температуры 55°C в течение 2,5 часов, впоследствии концентрировали в вакууме до достижения остаточного объема около 100 мл (около 20 мл перегнанного растворителя). Полученный раствор промежуточного хлорида ацила в толуоле добавляли к хорошо перемешанной двухфазной смеси 10,2 г (45,7 ммоль) соединения 6а в 44 мл толуола и 7,26 г (68,5 ммоль) карбоната натрия в 44 мл воды. Полученную в результате двухфазную смесь нагревали при 30°C в течение 3,5 часа, а затем нагревали до 70°C. Водный слой отбрасывали и дважды промывали органическую фазу 57 мл воды и концентрировали в вакууме до получения остаточного объема около 64 мл. Концентрированную смесь нагревали до 90°C с получением раствора, после чего охлаждали до комнатной температуры и добавляли 64 мл циклогексана. Полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Получали 18,1 г (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона (1) в виде твердого вещества после фильтрования, промывания 12 мл циклогексана и 11 мл воды и высушивания в вакууме. Выход: 97%. ^1H ЯМР (400 МГц, пиридин- d_5) δ м.д. 2,33 (с, 12H), 2,81-2,97 (м, 4H), 3,27 (дд, $J=10,6, 5,0$ Гц, 1H), 3,33 (дд, $J=10,5, 4,7$ Гц, 1H), 3,57 (уш. т, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,59 (уш. т, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,67 (дд, $J=11,7, 4,5$ Гц, 1H), 3,70-3,75 (м, 1H), 3,75-3,82 (м, 2H), 3,82-3,98 (м, 7H), 4,11 (дд, $J=12,4, 7,6$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 7,19 (тд, $J=8,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,26 (тд, $J=8,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,46 (тд, $J=8,3, 6,2$ Гц, 1H), 7,46 (тд, $J=8,3, 6,0$ Гц, 1H), 7,90 (дт, $J=8,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,98 (дт, $J=8,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,04 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, пиридин- d_5) δ м.д. 24,47, 24,48, 41,74, 41,82, 42,71, 42,93, 50,76, 50,82, 50,90, 51,03, 51,43, 51,62, 51,87, 52,06, 109,27, 109,44, 115,88 (уш. д, $J=22,4$ Гц), 115,89 (уш. д, $J=22,4$ Гц), 118,82 (уш. д, $J=3,3$ Гц), 118,97 (уш. д, $J=3,3$ Гц), 120,48 (д, $J=24,9$ Гц), 120,55 (д, $J=24,6$ Гц), 131,53 (уш. д, $J=9,2$ Гц), 131,54 (д, $J=9,2$ Гц), 137,33, 137,47, 138,04 (д, $J=7,0$ Гц), 138,07 (уш. д, $J=7,0$ Гц), 159,71 (д, $J=245,8$ Гц), 159,81 (д, $J=245,4$ Гц), 161,53, 161,61, 162,99 (д, $J=7,3$ Гц), 162,99 (д, $J=7,3$ Гц), 167,61, 167,63. МС высокого разрешения (ЭС, m/z): рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 408,1943; измеренная: 408,1946.

Хотя приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными для иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

Все процитированные здесь документы включены путем ссылки.

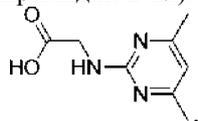
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метано

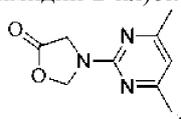


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

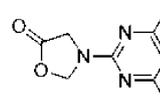
а) оксазолидинирование (4,6-диметилпиримидин-2-ил)глицина



при этом указанное оксазолидинирование отличается применением формальдегида или параформальдегида с получением 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



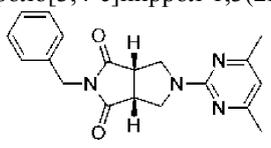
б) реакцию 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



с 1-бензил-1H-

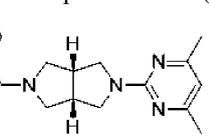
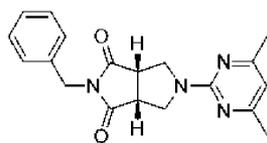
пиррол-2,5-дионом

при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)диона



с) восстановление (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-

1,3(2H,3aH)диона



ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

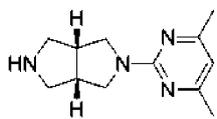
где указанное восстановление включает применение одного или более реагентов, выбранных из группы, состоящей из NaBH₄, PMHS, TMDS, Et₃SiH, Red-Al и BH₃;

д) удаление защитных групп (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-

с]пиррола

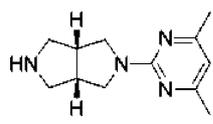
роло[3,4-с]пиррола

с образованием (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

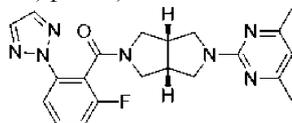
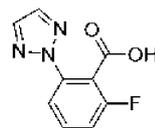


с использованием 10% (вес./вес.) Pd/C и формиата аммония; и

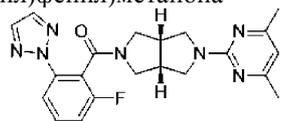
е) амидирование (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



с 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислотой с использованием SOCl_2 с образованием (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола

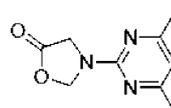


2. Способ получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола

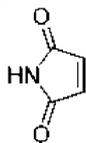


причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

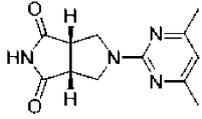
а) реакцию 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-она



с 1H-пиррол-2,5-

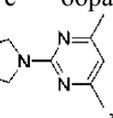
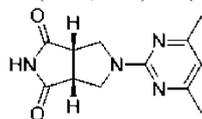


дионом при температуре выше 250°C с образованием (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



б) восстановление (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-

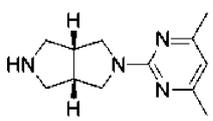
1,3(2H,3aH)-диона



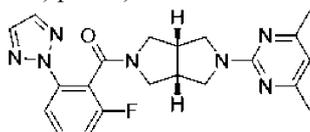
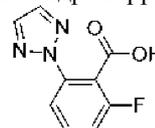
ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола

где указанное восстановление включает применение одного или более реагентов, выбранных из группы, состоящей из NaBH_4 , PMHS, TMSD, Et_3SiH , Red-Al и BH_3 ; и

с) амидирование (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола



с 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислотой с использованием SOCl_2 с образованием (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола



3. Способ по п.1, в котором указанный 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он не выделен перед реакцией с указанным 1-бензил-1H-пиррол-2,5-дионом.

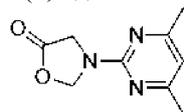
4. Способ по п.1, в котором указанный 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он выделен перед реакцией с указанным 1-бензил-1H-пиррол-2,5-дионом.

5. Способ по п.2, в котором указанный 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он не выделен перед реакцией с указанным 1H-пиррол-2,5-дионом.

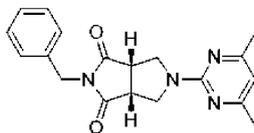
6. Способ по п.2, в котором указанный 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он выделен

перед реакцией с указанным 1Н-пиррол-2,5-дионом.

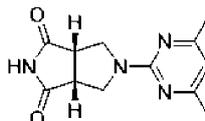
7. Соединение, представляющее собой 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)оксазолидин-5-он



8. Соединение, представляющее собой (3aR,6aS)-2-бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)дион



9. Соединение, представляющее собой (3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)дион



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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