

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045386**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.22

(21) Номер заявки
202191578

(22) Дата подачи заявки
2019.12.17

(51) Int. Cl. **C12P 17/16** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 239/24 (2006.01)
C07C 255/58 (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C12P 11/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**(31) **62/780,993; 62/859,259**(32) **2018.12.18; 2019.06.10**(33) **US**(43) **2021.10.26**(86) **PCT/EP2019/085568**(87) **WO 2020/127208 2020.06.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

**Грэхам Марк Эндрю, Джексон
Люсинда Виктория, Нунан Гэри
Майкл, Инглсби Филлип Энтони,
Дейв Дэвид Пранай, Купер Кейти
Грейс (GB)**

(74) Представитель:

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

(56) KEVIN M. FOOTE ET AL.: "Discovery and Characterization of AZD6738, a Potent Inhibitor of Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3 Related (ATR) Kinase with Application as an Anticancer Agent", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 61, no. 22, 21 November

2018 (2018-11-21), pages 9889-9907, XP055682123, US, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01187, Scheme 6; compounds 2, R-73, page 9891, left-hand column, last paragraph - page 9892, left-hand column, paragraph 1, Reference 20

WILLIAM R.F. GOUNDRY ET AL.: "Development and Scale-up of a Biocatalytic Process To Form a Chiral Sulfoxide", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 21, no. 1, 20 January 2017 (2017-01-20), pages 107-113, XP055682129, US, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/acs.oprd.6b00391, abstract, Scheme 2; page 107, right-hand column, paragraph 2 - page 109, right-hand column, paragraph 2; figures 2, 3; tables 1, 2; compounds 9-11

SANDIP MURARKA: "N-(Acyloxy)phthalimides as Redox-Active Esters in Cross-Coupling Reactions", ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 360, no. 9, 2 May 2018 (2018-05-02), pages 1735-1753, XP055682308, DE, ISSN: 1615-4150, DOI: 10.1002/adsc.201701615, the whole document

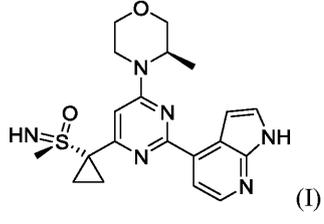
ALASTAIR J.J. LENNOX ET AL.: "Selection of boron reagents for Suzuki-Miyaura coupling", CHEMICAL SOCIETY REVIEWS, vol. 43, no. 1, 3 October 2013 (2013-10-03), pages 412-443, XP055349575, UK, ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/C3CS60197H, the whole document

WANDA MACZKA ET AL.: "Biotechnological Methods of Sulfoxidation: Yesterday, Today, Tomorrow", CATALYSTS, vol. 8, no. 12, 5 December 2018 (2018-12-05), page 624, XP055682502, CH, ISSN: 2073-4344, DOI: 10.3390/catal8120624, the whole document

(57) Изобретение относится к крупномасштабному изготовлению фармацевтических соединений и новых промежуточных соединений для применения в изготовлении. В международной заявке на патент WO2011154737 раскрыты морфолинопиримидины, пригодные для лечения рака, способы их получения и фармацевтические композиции на их основе. В частности, в WO 2011154737 в качестве экспериментального примера 2.02 на с. 60 раскрыто соединение 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(R)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин (далее называемое соединением формулы (I)). Структура соединения формулы (I) показана ниже. Способ синтеза соединения формулы (I) описан в WO 2011154737 на с. 51-57, 66 и 67 и кратко изложен ниже на схеме (I).

B1**045386****045386 B1**

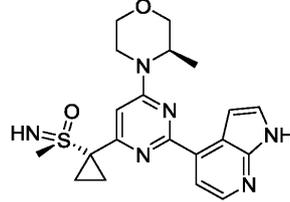
045386 B1



045386 B1

Настоящее изобретение относится к крупномасштабному изготовлению фармацевтических соединений и новых промежуточных соединений для применения в изготовлении.

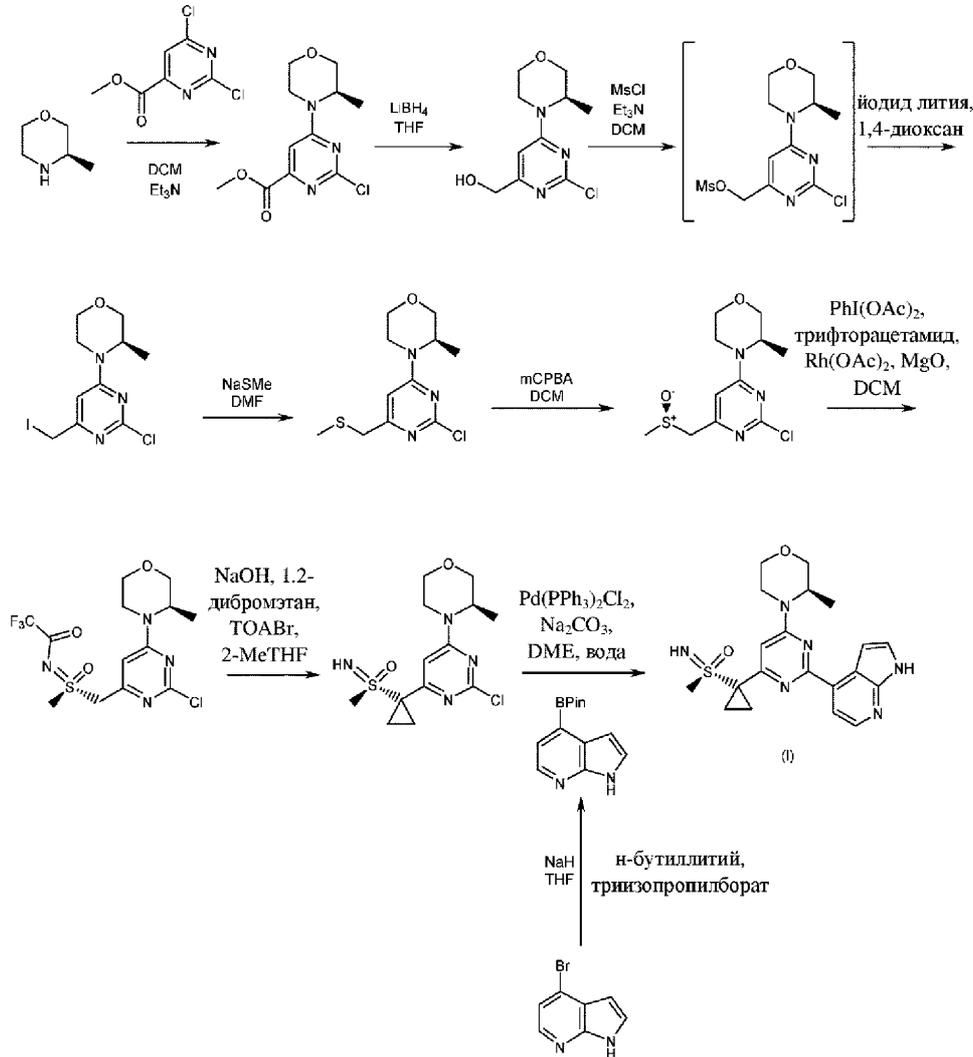
В международной заявке на патент WO2011154737 раскрыты морфолинопиримидины, пригодные для лечения рака, способы их получения и фармацевтические композиции на их основе. В частности, в WO 2011154737 в качестве экспериментального примера 2.02 на с. 60 раскрыто соединение 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (далее называемое соединением формулы (I)). Структура соединения формулы (I) показана ниже.



(I)

Способ синтеза соединения формулы (I) описан в WO 2011154737 на с. 51-57, 66 и 67 и кратко изложен ниже на схеме 1.

Схема 1

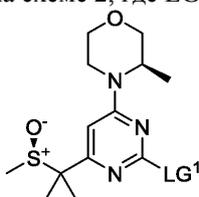


Путь получения соединения формулы (I), показанный на схеме 1, имеет ряд потенциальных недостатков. Например, схема 1 включает в целом 15 этапов (существует 5-стадийный синтез с получением исходного соединения (R)-3-метилморфолина, хотя данное соединение также является коммерчески доступным), и схема не является конвергентной, где самая длинная линейная последовательность состоит из 14 этапов, что в коммерческом масштабе может быть нежелательным. Кроме того, стадия циклопропанирования является очень сложной, и для нее требуется непрерывный способ с перемешиванием в резервуаре со сложной обработкой и только умеренным выходом с образованием большого количества примесей. Введение реакционно способного сульфоксимиона в ранней части схемы также вызывает значительные проблемы с последующим циклопропанированием и реакцией сочетания по Судзуки. Для дан-

ной схемы также требуется раннее введение дорогостоящего хирального морфолина. Кроме того, применение родия на этапе образования сульфоксимины может быть дорогостоящим. Взятые вместе или по отдельности, данные потенциальные недостатки могут сделать путь, показанный на схеме 1, непривлекательным для применения в промышленных масштабах по разумной цене.

Соединение формулы (I) разрабатывается в качестве активного фармацевтического соединения для лечения рака. Следовательно, могут требоваться соответствующие способы для безопасного, экономически эффективного и экологически безопасного изготовления соединения формулы (I). Учитывая потенциальные недостатки, обозначенные выше, желательно разработать более короткий способ, т. е. с меньшим количеством этапов, который является более эффективным и экономичным.

Авторы настоящего изобретения нашли путь синтеза ключевого промежуточного соединения циклопропила формулы (II), описанного ниже на схеме 2, где LG¹ представляет собой уходящую группу.



Формула (II)

Следовательно, в первом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (II), где LG¹ представляет собой уходящую группу, предусматривающий асимметричное окисление серой соединения формулы (III) путем осуществления реакции с окислительным ферментом (схема 2).

Схема 2



В контексте данного документа группа LG¹ выбрана из хлора, брома и трифлата (также известного как трифторметансульфонат). В одном варианте осуществления LG¹ представляет собой хлор. В одном варианте осуществления LG¹ представляет собой бром или трифлат.

Реакцию можно осуществлять с применением подходящего окислительного фермента, например, фермента монооксигеназы, такого как фермент монооксидаза Байера-Виллигера (BVMO) или циклогексанон-монооксигеназа (CHMO). Ферменты CHMO в данной области техники считаются подмножеством ферментов BVMO. В одном варианте осуществления окислительный фермент представляет собой циклогексанон-монооксигеназу. Реакцию осуществляют в присутствии кислорода.

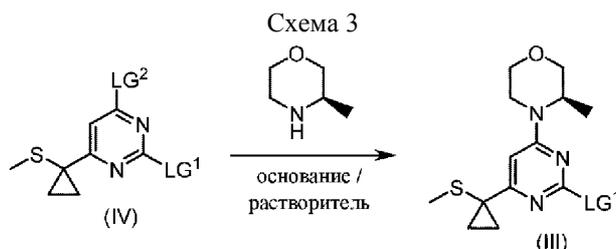
В данной реакции также можно применять кофактор фермента, например, никотинамидадениндинуклеотид (NAD) или никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP). В одном варианте осуществления кофактор фермента представляет собой никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Кофермент можно применять для рециркуляции кофактора, такого как кеторедуктаза, который известен специалисту в данной области техники.

Реакцию можно осуществлять в воде и в смешиваемом с водой органическом растворителе. Подходящие смешиваемые с водой органические растворители включают изопропиловый спирт или тетрагидрофуран. В одном варианте осуществления растворитель содержит изопропиловый спирт и воду.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например, от 10°C до 50°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 25°C до 35°C. Реакцию можно осуществлять в диапазоне pH, таком как от pH 7 до pH 10. В дополнительном варианте осуществления реакцию осуществляют при pH 8 с применением буфера на основе фосфата калия, например, бифосфата калия.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (III), где обе из LG¹ и LG² представляют собой уходящие группы, который предусматривает осуществление реакции соединения формулы (IV) с (R)-3-метилморфолином или его солью в присутствии основания и подходящего растворителя (схема 3).



Группы LG^1 и LG^2 независимо выбраны из хлора, брома и трифлата. В одном варианте осуществления обе из LG^1 и LG^2 представляют собой хлор.

(R)-3-Метилморфолин можно применять в качестве либо соли, либо свободного основания. В одном варианте осуществления применяют хлористоводородную соль (R)-3-метилморфолина.

Реакцию можно осуществлять в различных органических растворителях, таких как ацетонитрил, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран и толуол. В одном варианте осуществления растворитель содержит диметилсульфоксид.

Реакцию можно осуществлять с применением различных оснований, таких как карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин или их комбинации. В одном варианте осуществления основание содержит смесь карбоната калия и триэтиламина.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например от 0°C до 100°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 15°C до 25°C.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (IV), который предусматривает осуществление реакции соединения формулы (V) с подходящим активирующим реагентом в присутствии основания (схема 4).



Группы LG^1 и LG^2 независимо выбраны из хлора, брома и трифлата. В одном варианте осуществления обе из LG^1 и LG^2 представляют собой хлор.

Реакцию можно осуществлять с применением различных оснований, таких как N,N-диэтиланилин, N,N-диизопропилэтиламин и триэтиламин. В одном варианте осуществления основание представляет собой N,N-диэтиланилин.

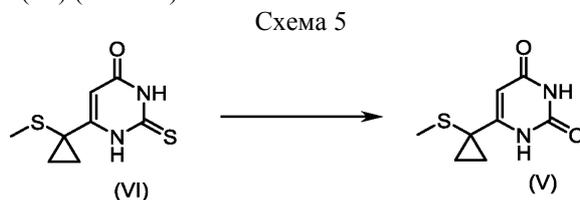
Активирующий реагент, применяемый для замещения, будет зависеть от группы, выбранной для LG^1 и LG^2 . Специалист в данной области техники сможет выбрать подходящий активирующий реагент в зависимости от природы LG^1 и LG^2 . Например, если обе из LG^1 и LG^2 представляют собой хлор, то активирующий реагент будет представлять собой хлорирующее средство. Подходящие хлорирующие средства включают фосфорилхлорид, фосфоновый дихлорид и пентахлорид фосфора, которые применяют в избытке. В одном варианте осуществления, если обе из LG^1 и LG^2 представляют собой хлор, то хлорирующее средство представляет собой фосфорилхлорид.

Реакцию можно осуществлять с применением различных соразтворителей, таких как толуол, ацетонитрил и хлорбензол. В качестве альтернативы, реакцию можно осуществлять в чистом хлорирующем реагенте в присутствии основания.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например от 50°C до 140°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 90°C до 110°C.

В ходе обработки какое-либо непрореагировавшее активирующее средство, такое как фосфорилхлорид, может быть погашено путем добавления в водный раствор. pH можно контролировать путем гашения реакционной смеси, например, в водном растворе ацетата натрия с одновременным добавлением гидроксида натрия. Поддержание pH в диапазоне от 5 до 7 имеет преимущество, состоящее в снижении разложения продукта формулы (IV).

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (V) из соединения формулы (VI) (схема 5).

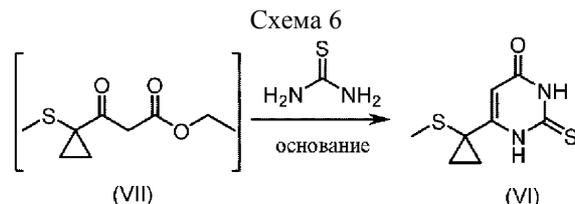


Реакцию можно осуществлять с применением различных реагентов. Подходящие реагенты для преобразования тиопиримидона в пириимидон известны специалисту в данной области техники и включают, например, хлоруксусную кислоту, йодозобензол или оксон. В одном варианте осуществления реагент представляет собой хлоруксусную кислоту.

Реакцию можно осуществлять в различных растворителях, таких как метанол, этанол, вода, 1,4-диоксан и тетрагидрофуран. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой воду. Для данного преобразования можно применять дополнительные кислоты, такие как хлористоводородная кислота или уксусная кислота.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например от 20°C до 120°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 90°C до 100°C.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (VI), который предусматривает осуществление реакции соединения формулы (VII) с тиомочевинной (схема 6).

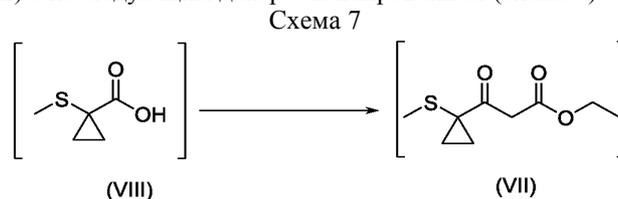


Реакцию с тиомочевинной можно осуществлять в присутствии основания. Основание может представлять собой неорганическое основание, например, гидроксид натрия или алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия или их калийные соли. В одном варианте осуществления основание содержит этоксид натрия. В другом варианте осуществления основание содержит трет-бутоксид калия. В еще одном варианте осуществления тиомочевина замещена мочевиной. По меньшей мере в одном варианте осуществления применяют тиомочевину.

Реакцию можно осуществлять в различных органических растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран и ацетонитрил. В одном варианте осуществления растворитель содержит этанол.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например, от 50°C до 120°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 70°C до 85°C, например, при 75-80°C.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (VII), предусматривающий ацилирование малонатного производного с помощью активированной формы соединения формулы (VIII) с последующим декарбоксилированием (схема 7).



Реакцию можно осуществлять в различных органических растворителях, таких как этилацетат, дихлорметан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран и ацетонитрил. В одном варианте осуществления растворитель содержит 2-метилтетрагидрофуран.

Реагенты для реакции сочетания, пригодные для образования активных молекул, известны специалисту в данной области техники и включают карбонилдиимдазол, тионилхлорид, оксалилхлорид или изобутилхлорформиат. В одном варианте осуществления в качестве реагента для реакции сочетания применяют карбонилдиимдазол.

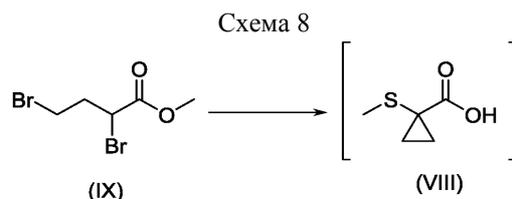
Подходящие реагенты для получения сложного бета-кетозфира известны специалисту в данной области техники и включают этилмалонат калия или кислоту Мельдрума. В одном варианте осуществления средство представляет собой этилмалонат калия.

Реакцию можно осуществлять с применением различных оснований, таких как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидроксид калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой триэтиламин.

Реакцию можно осуществлять с применением солевой добавки для усиления декарбоксилирования. В одном варианте осуществления добавка представляет собой хлорид магния.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например от 0°C до 80°C. В одном аспекте реакцию осуществляют при температуре от 10°C до 40°C.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (VII), который предусматривает тиометилирование и индуцированную основанием циклизацию соединения формулы (IX) с последующим гидролизом (схема 8).



Реакцию можно осуществлять в различных органических растворителях, таких как метанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, дихлорметан и ацетонитрил или смесь растворителей. В одном варианте осуществления растворитель содержит смесь 2-метилтетрагидрофурана и метанола.

Первый этап данной реакции включает нуклеофильное замещение брома тиометоксидом. Реакцию можно осуществлять с применением различных тиометоксидных солей. В одном варианте осуществления тиометоксидная соль представляет собой тиометоксид натрия.

Реакцию можно осуществлять с применением различных оснований, таких как гидроксид натрия или алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия или их калийные соли. В одном варианте осуществления основание представляет собой метоксид натрия.

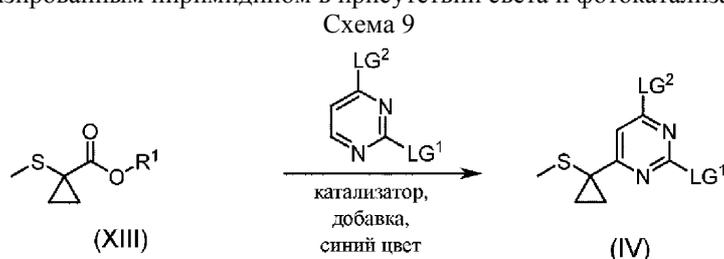
Этап гидролиза можно осуществлять с помощью способов, которые известны специалисту в данной области техники. Можно применять различные водные растворы оснований или кислот, таких как гидроксид натрия, гидроксид калия или хлористоводородная кислота. В одном варианте осуществления основание для гидролиза представляет собой гидроксид натрия.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например от 0°C до 80°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 10°C до 25°C.

Продукт может быть кристаллизован или перенесен на следующий этап телескопического синтеза в виде раствора в органическом растворителе. В одном варианте осуществления продукт переносят дальше в телескопическом синтезе в виде раствора 2-метилтетрагидрофурана.

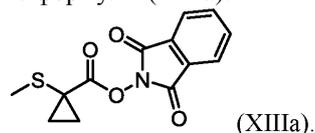
Помимо описанных выше путей синтеза, авторы настоящего изобретения обнаружили альтернативный путь синтеза соединения формулы (IV) из соединения формулы (VIII), который сокращает способ из четырех этапов, описанный выше (схемы 4-7), до двух этапов, которые представлены ниже на схемах 9 и 10. Включение данного альтернативного способа в изготовление соединения формулы (I) означает, что общая длительность составляет 8 этапов, где наибольшая линейная последовательность составляет только 7 этапов. Данный сокращенный способ изготовления дополнительно повышает эффективность и рентабельность изготовления соединения формулы (I) и является более экологически целесообразным вследствие уменьшения количества ресурсов и отходов.

Следовательно, в альтернативном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (IV), который предусматривает осуществление реакции соединения формулы (XIII) с 2,4-дифункционализированным пиримидином в присутствии света и фотокатализатора (схема 9).



Каждая из групп LG^1 и LG^2 независимо выбрана из хлора, брома и трифлата. В одном варианте осуществления обе из LG^1 и LG^2 представляют собой хлор.

Группа R^1 представляет собой группу, пригодную для фрагментации и декарбоксилирования в условиях окислительно-восстановительной реакции под действием света. Подходящие группы будут известны специалисту в данной области техники и включают фталиимид и тетрахлорфталиимид. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой фталиимид, и, следовательно, соединение формулы (XIII) может быть представлено как соединение формулы (XIIIa):



В одном варианте осуществления функционализированный пиримидин выбран из 2,4-дихлорпиримидина, 2,4-дибромпиримидина и 2,4-пиримидиндиил-бис-(трифторметансульфоната). В одном варианте осуществления 2,4-дифункционализированный пиримидин представляет собой 2,4-дихлорпиримидин.

Реакцию можно осуществлять с применением различных фотокатализаторов, таких как 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)-бис-[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат, бис-[2-(2,4-

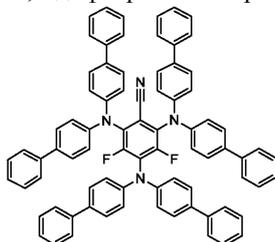
дифторфенил)-5-трифторметилпиридин][2-2'-бипиридил]иридия гексафторфосфат, 2,4,5,6-тетра(9Н-карбазол-9-ил)изофталонитрил, 2,4,6-трис-(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрил, 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрил и 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрил. В одном варианте осуществления фотокатализатор выбран из (4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)-бис-[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфата, бис-[2-(2,4-дифторфенил)-5-трифторметилпиридин][2-2'-бипиридил]иридия гексафторфосфата и 2,4,5,6-тетра(9Н-карбазол-9-ил)изофталонитрила. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой 2,4,5,6-тетра(9Н-карбазол-9-ил)изофталонитрил (4CzIPN).

В одном варианте осуществления катализатор представляет собой органический фотокатализатор на основе бензонитрила или изофталонитрила, такой как 2,4,5,6-тетра(9Н-карбазол-9-ил)изофталонитрил, 2,4,6-трис-(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрил, 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрил или 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрил.

В одном варианте осуществления катализатор представляет собой фотокатализатор на основе бензонитрила, выбранный из 2,4,6-трис-(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрила, 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрила и 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрила. Данные катализаторы на основе бензонитрила обладают определенными преимуществами по сравнению с другими фотокатализаторами, например, посредством обеспечения большей скорости реакции, что может улучшать производительность непрерывного способа, описанного в данном документе, и улучшения общего выхода. Кроме того, для катализаторов на основе бензонитрила, описанных в данном документе, не требуется применение N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) в качестве добавки для улучшения в отношении скорости реакции. Преимущества отказа от применения DIPEA в окислительно-восстановительных реакциях под действием света известны специалисту в данной области техники и включают значительно сниженное потемнение, а также обеспечение более эффективного масштабирования окислительно-восстановительной реакции под действием света.

В одном варианте осуществления катализатор представляет собой 2,4,6-трис-(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрил. В другом варианте осуществления катализатор представляет собой 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрил. В другом варианте осуществления катализатор представляет собой 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрил.

Авторы настоящего изобретения определили новое соединение, которое можно применять в качестве фотокатализатора. Следовательно, в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение 2,4,6-трис-(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрил:



Заявители также определили, что соединение 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрил, которое ранее считалось описанным только для применения в вариантах применения для LED-экранов (например, WO 2016202251), является пригодным в качестве фотокатализатора. Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрила в качестве катализатора в окислительно-восстановительных реакциях под действием света.

Кроме того, было обнаружено, что 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрил, который является известным как фотокатализатор, но который, как считается, не был ранее раскрыт как катализатор для реакции Минисци, является пригодным для реакции, показанной на схеме 9.

Для данной реакции (реакции, показанной на схеме 9) требуется источник света, обеспечивающий свет с подходящей длиной волны для фотокатализатора, например, светодиоды, работающие в голубой области видимого спектра (LED).

Реакцию можно осуществлять в различных растворителях, таких как N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид или толуол. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой диметилсульфоксид.

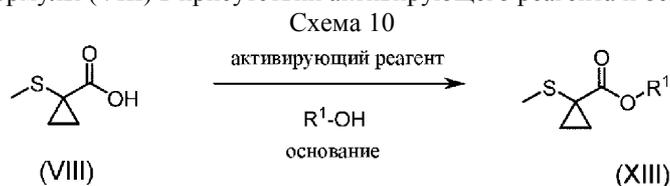
Реакцию можно осуществлять с применением различных добавок, таких как кислоты, кислоты Льюиса, аминовые основания или другие доноры радикалов. Примеры добавок включают трифторуксусную кислоту, малоновую кислоту, трифлат индия или N,N-диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления добавка представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например от 0°C до 100°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 25°C до 50°C.

Реакцию можно осуществлять в виде периодического способа или непрерывного способа в присут-

ствии света. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют в реакторе непрерывного действия с источником света, представляющим собой синий LED.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (XIII) из соединения формулы (VIII) в присутствии активирующего реагента и основания (схема 10).



R¹ представляет собой группу, которая является подходящей для фрагментации и декарбоксилирования в условиях окислительно-восстановительной реакции под действием света. Подходящие группы будут известны специалисту в данной области техники и включают фталимид и тетрахлорфталимид. В одном варианте осуществления R¹-OH представляет собой N-гидроксифталимид или N-гидрокситетрахлорфталимид. В одном варианте осуществления R представляет собой фталимидную или тетрахлорфталимидную группу. Если R¹-OH представляет собой N-гидроксифталимид, то R¹ представляет собой фталимидную группу и, следовательно, соединение формулы (XIII) представлено как соединение формулы (XIIIa).

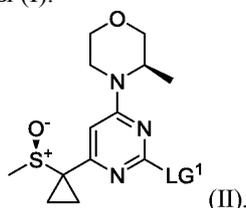
Реакцию можно осуществлять в ряде органических растворителей, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран и 2-метилтетрагидрофуран. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют в дихлорметане.

Реакцию можно осуществлять с применением ряда активирующих реагентов с образованием хлорангидрида кислоты, такого как тионилхлорид или оксалилхлорид. В одном варианте осуществления оксалилхлорид применяют в присутствии каталитического N,N-диметилформамида. В качестве альтернативы, активирующий реагент можно применять для образования активного сложного эфира, такого как дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид или карбонилдиимидазол.

Реакцию можно осуществлять с применением различных оснований, таких как триэтиламин, пиридин или карбонат калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой триэтиламин.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например от 0°C до 80°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 5°C до 25°C.

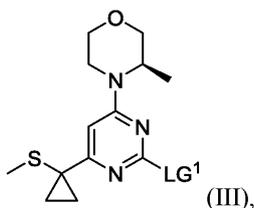
Промежуточное соединение на основе циклопропила формулы (II) или его соль, синтезированные посредством способов, описанных в данном документе, представляют собой ключевое промежуточное соединение в синтезе соединения формулы (I).



где LG¹ представляет собой уходящую группу, выбранную из хлора, брома и трифлата. В одном варианте осуществления LG¹ представляет собой уходящую группу, выбранную из брома и трифлата.

В конкретном аспекте предусмотрено соединение (3R)-4-(2-хлор-6-{1-[(R)-метилсульфинил]циклопропил}-4-пиримидинил)-3-метилморфолин или его соль. В дополнительном аспекте предусмотрено соединение (3R)-4-(2-хлор-6-{1-[(R)-метилсульфинил]циклопропил}-4-пиримидинил)-3-метилморфолин в форме свободного основания.

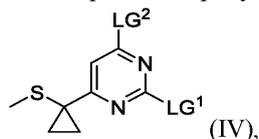
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (III) или его соль.



где LG¹ представляет собой уходящую группу, выбранную из хлора, брома и трифлата.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолин или его соль. В дополнительном аспекте предусмотрено соединение (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолин в форме свободного основания.

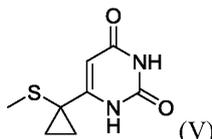
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (IV)



где каждая из LG¹ и LG² независимо выбрана из хлора, брома и трифлата.

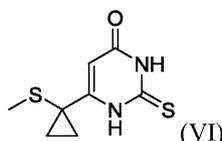
В дополнительном аспекте предусмотрено соединение 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидин.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (V) или его соль.



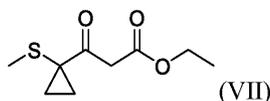
В дополнительном аспекте предусмотрено соединение 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2,4(1H,3H)-пиримидиндион или его соль. В дополнительном аспекте предусмотрено соединение 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2,4(1H,3H)-пиримидиндион в форме свободного основания.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (VI) или его соль.



В дополнительном аспекте предусмотрено соединение 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинион или его соль. В дополнительном аспекте предусмотрено соединение 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинион в форме свободного основания.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (VII) или его соль.



В дополнительном аспекте предусмотрено соединение метил-3-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-3-оксoproпаноат или его соль. В дополнительном аспекте предусмотрено соединение 3-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-3-оксoproпаноат в форме свободного основания.

Соединения, описанные в данном описании, могут образовывать соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. В целом, соль присоединения кислоты можно получать с применением различных неорганических или органических кислот. Такие соли, как правило, могут быть образованы, например, посредством смешивания соединения с кислотой (например, стехиометрического количества кислоты) с применением различных способов, известных из уровня техники. Данное смешивание может происходить в воде, органическом растворителе (например, простом эфире, этилацетате, этаноле, изопропаноле или ацетонитриле) или в водной/органической смеси. Например, соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганической кислоты, выбранной из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты.

Для соединений, которые могут образовывать соли присоединения основания, можно получать, например, соль щелочного металла (такого как натрий, калий или литий) или щелочноземельного металла (такого как кальций) посредством обработки соединения гидроксидом щелочного металла, или щелочноземельного металла, или алкоксидом (например, этокси́дом или метокси́дом), или подходящим основным органическим амином (например, холином или меглумином) в водной среде.

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

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его соль, которое представляет собой один оптический изомер, находящийся в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном варианте осуществления отдельный оптический изомер присутствует в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 99\%$.

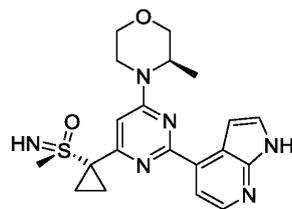
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (II) или его соль, которое представляет собой один оптический изомер, находящийся в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном варианте осуществления отдельный оптический изомер присутст-

вует в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 99\%$.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (III) или его соль, которое представляет собой один оптический изомер, находящийся в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном варианте осуществления отдельный оптический изомер присутствует в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 99\%$.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (X) или его соль, которое представляет собой один оптический изомер, находящийся в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном варианте осуществления отдельный оптический изомер присутствует в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 99\%$.

В еще одном дополнительном аспекте предусмотрено применение какого-либо из соединений формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IV) или (XIII) или их солей, где применимо, в качестве промежуточного соединения для изготовления соединения формулы (I).

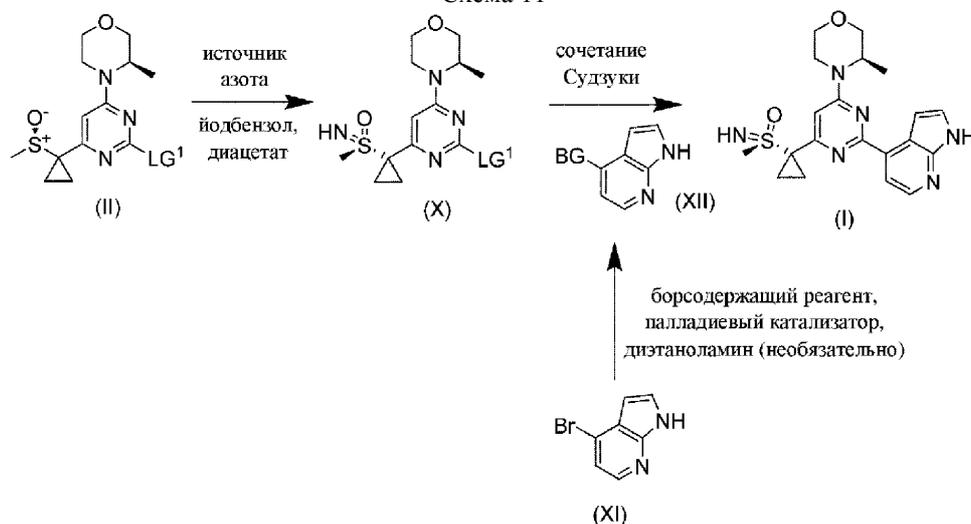


(I)

Способы, описанные в данном документе, обеспечивают альтернативный путь для соединения формулы (I), который может преодолевать ряд проблем с ранее раскрытыми способами. Например, уменьшение общего количества этапов, улучшение в отношении циклопропирования, частично посредством введения сульфоксимины в схему позже и устранение потребности в родии на этапе образования сульфоксимины.

Общий способ синтеза соединения формулы (I) из соединения формулы (II) изложен ниже на схеме 11, где LG^1 представляет собой уходящую группу, выбранную из хлора, брома и трифлата. В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой уходящую группу, выбранную из брома и трифлата.

Схема 11



Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (I), который предусматривает:

(a) осуществление реакции соединения формулы (II) с источником азота и диацетатом йодбензола с образованием соединения формулы (X);

(b) осуществление реакции соединения формулы (XI) с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора, или с последующим литий-галогеновым обменом и необязательным добавлением диэтанолamina с образованием соединения формулы (XII); и

(c) кросс-сочетание соединения формулы (X) с соединением формулы (XII) с образованием соединения формулы (I);

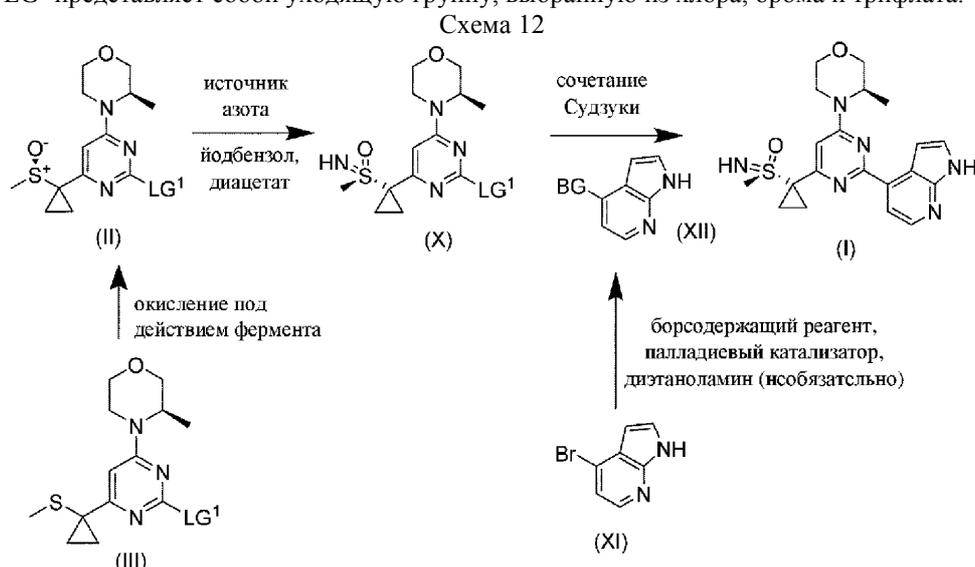
где LG^1 в соединениях формулы (II) и формулы (X) представляет собой уходящую группу,

выбранную из хлора, брома и трифлата; и BG представляет собой боронатный сложный эфир, такой как BPin, группа $B(OR)_2$, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил, или боронатный сложный эфир диэтанолamina (B(DEA)).

В дополнительном аспекте LG^1 в соединениях формулы (II) и формулы (X) представляет собой

хлор. В одном варианте осуществления LG^1 в соединении формулы (II) и формулы (X) представляет собой бром или трифлат. В дополнительном аспекте BG в соединении формулы (XII) представляет собой BPin. В дополнительном аспекте BG в соединении формулы (XII) представляет собой B(DEA).

Общий способ синтеза соединения формулы (I) из соединения формулы (III) изложен ниже на схеме 12, где LG^1 представляет собой уходящую группу, выбранную из хлора, брома и трифлата.



В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (I), который предусматривает:

(а) осуществление реакции соединения формулы (II) с источником азота и диацетатом йодбензола с образованием соединения формулы (X);

(б) осуществление реакции соединения формулы (XI) с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора, или с последующим литий-галогеновым обменом и необязательным добавлением диэтаноломина с образованием соединения формулы (XII); и

(с) кросс-сочетание соединения формулы (X) с соединением формулы (XII) с образованием соединения формулы (I);

где стадия (а) предшествует стадия осуществления реакции соединения формулы (III) с окислительным ферментом с образованием соединения формулы (II);

где LG^1 в соединениях формул (III), (II) и (X) представляет собой уходящую группу, выбранную из хлора, брома и трифлата; и BG представляет собой боронатный сложный эфир, такой как, BPin, группа $B(OR)_2$, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил, или боронатный сложный эфир диэтаноломина (B(DEA)).

В дополнительном аспекте LG^1 представляет собой хлор. В дополнительном аспекте BG в соединении формулы (XII) представляет собой BPin. В дополнительном аспекте BG в соединении формулы (XII) представляет собой B(DEA).

Используемый в данном документе термин " C_{1-4} алкил" представляет собой прямую или разветвленную цепь. Примерами C_{1-4} алкила являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, например, метил, этил, изопропил или трет-бутил.

Следующие варианты осуществления описаны относительно аспектов, касающихся схем 11 и 12, представленных выше.

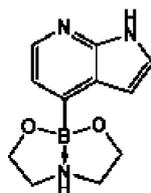
В одном варианте осуществления стадию (а) можно осуществлять с применением различных источников азота, таких как аммиак, карбамат аммония и ацетат аммония. В одном варианте осуществления источник азота на стадии (а) представляет собой карбамат аммония. В дополнительном варианте осуществления реакцию на стадии (а) можно осуществлять в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ацетонитрил или толуол или их комбинация. В одном варианте осуществления органический растворитель содержит метанол и толуол. В еще одном аспекте реакцию на стадии (а) осуществляют при температуре от 0°C до 50°C , например, от 0°C до 10°C . В еще одном дополнительном аспекте соединения формулы (X) выделяют в виде либо свободного основания, либо хлористоводородной соли. Альтернатива стадии (а), которая будет известна специалисту в данной области техники, состоит в осуществлении реакции посредством переноса трифторацетамида, сульфонида, карбамата или амида с применением катализа переходными металлами с последующим гидролизом. Особое преимущество стадии (а) заключается в том, что она позволяет избежать необходимости в дорогостоящем металлическом родии.

В дополнительном варианте осуществления стадию (б) можно осуществлять с применением различных палладиевых катализаторов, таких как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), трис-

(дибензилиденацетонил)-бис-палладий, бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид или ацетат палладия с трифенилфосфином. В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или трис-(дибензилиденацетонил)-бис-палладий. Другие подходящие катализаторы будут известны специалисту в данной области техники. В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0). В другом варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид. В одном варианте осуществления борсодержащий реагент выбран из бис-боронатного сложного эфира, такого как бис-(пинаколато)дибор (B_2Pin_2), или группа $B_2(OR)_4$, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления борсодержащий реагент представляет собой B_2Pin_2 . В дополнительном варианте осуществления реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или изопропилацетат. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой 1,4-диоксан. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой изопропилацетат. В еще одном варианте осуществления реакцию на стадии (b) можно осуществлять в присутствии основания, например, карбоната калия или ацетата калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой ацетат калия. В еще одном дополнительном варианте осуществления реакцию на стадии (b) осуществляют при температуре от 90°C до 100°C.

Как описано выше, в необязательном дополнительном варианте осуществления стадия (b) дополнительно предусматривает добавление диэтанолamina после реакции с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора. Добавление диэтанолamina приводит к замещению или переэтерификации сложного эфира формулы (XII), и его можно осуществлять двумя различными способами. Сначала в одном варианте осуществления диэтанолamin добавляют к соединению формулы (XII), где BG представляет собой $BPin$. В одном варианте осуществления стадию осуществления реакции, которая предусматривает добавление диэтанолamina, осуществляют в присутствии органического растворителя, такого как изопропанол или THF или их комбинация. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при комнатной температуре. Во-вторых, в альтернативном варианте осуществления стадию (b) осуществляют посредством телескопического синтеза из соединения формулы (XI). В данном втором варианте осуществления диэтанолamin добавляют в реакционную смесь после добавления борсодержащего реагента и палладиевого катализатора. В одном варианте осуществления добавление диэтанолamina осуществляют при температуре от 20°C до 80°C, например, 75°C. В одном варианте осуществления, если диэтанолamin добавляют в качестве части телескопического синтеза, то палладиевый катализатор представляет собой ацетат палладия.

Если стадия (b) включает дополнительную стадию добавления диэтанолamina, то соединение формулы (XII) представляет собой бороновый сложный эфир диэтанолamina, т. е. BG представляет собой $B(DEA)$. В одном варианте осуществления соединение формулы (XII) представляет собой соединение формулы (XIIb):



(XIIb).

В дополнительном аспекте стадию (c) можно осуществлять с применением различных палладиевых катализаторов, таких как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид или [1'1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II). В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой [1'1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II). В дополнительном варианте осуществления реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как этанол, 1-бутанол и 2-метилтетрагидрофуран. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этанол. В еще одном варианте осуществления реакцию на стадии (c) можно осуществлять в присутствии основания, например, карбоната калия, триэтиламина или фосфата калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой карбонат калия. В дополнительном варианте осуществления реакцию на стадии (c) осуществляют при температуре от 50°C до 100°C.

Как описано в отношении схемы 12, в одном аспекте перед стадией (a) проводят стадию осуществления реакции соединения формулы (III) с окислительным ферментом с образованием соединения формулы (II).

Реакцию можно осуществлять с применением подходящего окислительного фермента, например, фермента монооксигеназы, такого как фермент монооксидаза Байера-Виллигера (BVMO) или циклогек-

санон-монооксигеназа (СНМО). В одном варианте осуществления окислительный фермент представляет собой циклогексанон-монооксигеназу. Реакцию осуществляют в присутствии кислорода.

В данной реакции также можно применять кофактор фермента, например, никотинамидадениндинуклеотид (NAD) или никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP). В одном варианте осуществления кофактор фермента представляет собой никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Кофермент можно применять для рециркуляции кофактора, такого как кеторедуктаза, который известен специалисту в данной области техники.

Реакцию можно осуществлять в воде и в смешиваемом с водой органическом растворителе. Подходящие смешиваемые с водой органические растворители включают изопропиловый спирт или тетрагидрофуран. В одном варианте осуществления растворитель содержит изопропиловый спирт и воду.

Реакцию можно осуществлять в диапазоне значений температуры, например, от 10°C до 50°C. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют при температуре от 25°C до 35°C. Реакцию можно осуществлять в диапазоне pH, таком как от pH 7 до pH 10. В дополнительном варианте осуществления реакцию осуществляют при pH 8 с применением буфера на основе фосфата калия, например, бифосфата калия.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (I), который предусматривает стадию осуществления реакции соединения формулы (XI) с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора с последующим добавлением диэтанолamina с образованием соединения формулы (XIb).

Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (I), который предусматривает:

(a) циклопропанирование соединения формулы (IX) с последующим гидролизом с образованием соединения формулы (VIII);

(b) осуществление реакции активированной формы соединения формулы (VIII) с малонатным производным, затем декарбоксилирование с образованием соединения формулы (VII);

(c) осуществление реакции соединения формулы (VII) с мочевиной или тиомочевиной с образованием соединения формулы (VI);

(d) осуществление реакции соединения формулы (VI) с подходящим реагентом с образованием соединения формулы (V);

(e) осуществление реакции соединения формулы (V) с хлорирующим реагентом или другим активирующим реагентом с образованием соединения формулы (IV);

(f) осуществление реакции сочетания соединения формулы (IV) с (R)-3-метилморфолином или его солью с образованием соединения формулы (III);

(g) осуществление реакции соединения формулы (III) с окислительным ферментом с образованием соединения формулы (II);

(h) осуществление реакции соединения формулы (II) с источником азота с последующим добавлением диацетата йодбензола с образованием соединения формулы (X) или его соли;

(i) осуществление реакции соединения формулы (XI) с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора, или литий-галогеновый обмен, с последующим добавлением борсодержащего реагента с образованием соединения формулы (XII);

(j) осуществление реакции соединения формулы (X) или его соли с соединением формулы (XII) с образованием соединения формулы (I);

где каждая из LG^1 и LG^2 независимо представляет собой хлор, бром или трифлат.

В одном варианте осуществления обе из LG^1 и LG^2 представляют собой хлор.

В одном варианте осуществления каждая из LG^1 и LG^2 независимо представляет собой бром или трифлат.

В альтернативном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (I), который предусматривает:

(a) циклопропанирование соединения формулы (IX) с последующим гидролизом с образованием соединения формулы (VIII);

(b) осуществление реакции соединения формулы (VIII) с R^1 -ОН, где R^1 представляет собой фталимидную или тетрафторфталимидную группу, с образованием соединения формулы (XIII);

(c) осуществление реакции соединения формулы (XIII) с 2,4-дифункционализированным пиримидином в присутствии света и фотокатализатора с образованием соединения формулы (IV);

(d) осуществление реакции сочетания соединения формулы (IV) с (R)-3-метилморфолином или его солью с образованием соединения формулы (III);

(e) осуществление реакции соединения формулы (III) с окислительным ферментом с образованием соединения формулы (II);

(f) осуществление реакции соединения формулы (II) с источником азота с последующим добавлением диацетата йодбензола с образованием соединения формулы (X) или его соли;

(g) осуществление реакции соединения формулы (XI) с борсодержащим реагентом в присутствии

палладиевого катализатора, или металл-галогеновый обмен, с последующим реагентом на основе бора с образованием соединения формулы (XII);

(h) осуществление реакции соединения формулы (X) или его соли с соединением формулы (XII) с образованием соединения формулы (I);

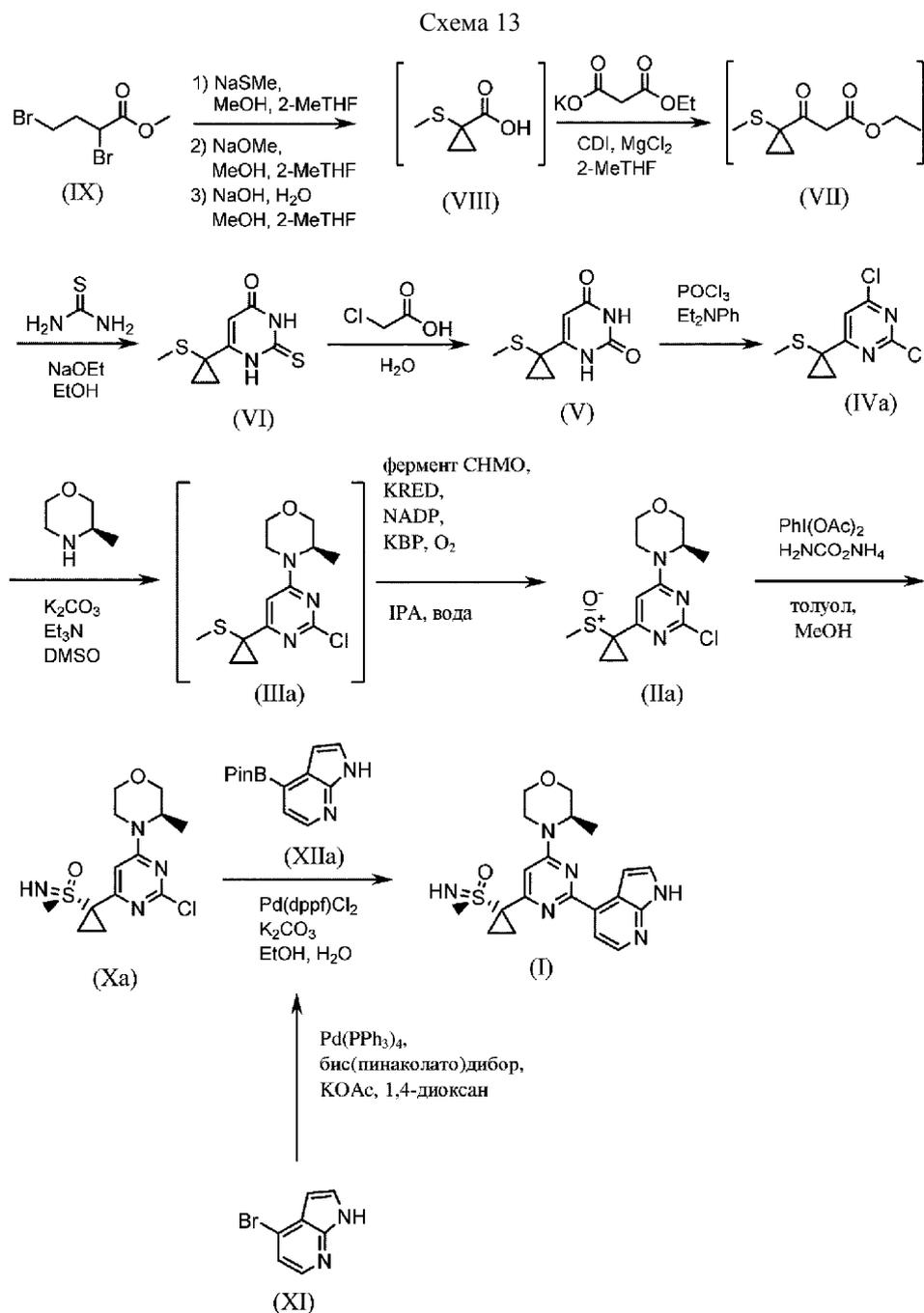
где LG^1 и LG^2 представляют собой хлор, бром или трифлат.

В одном варианте осуществления обе из LG^1 и LG^2 представляют собой хлор.

В одном варианте осуществления LG^1 и LG^2 представляют собой бром или трифлат.

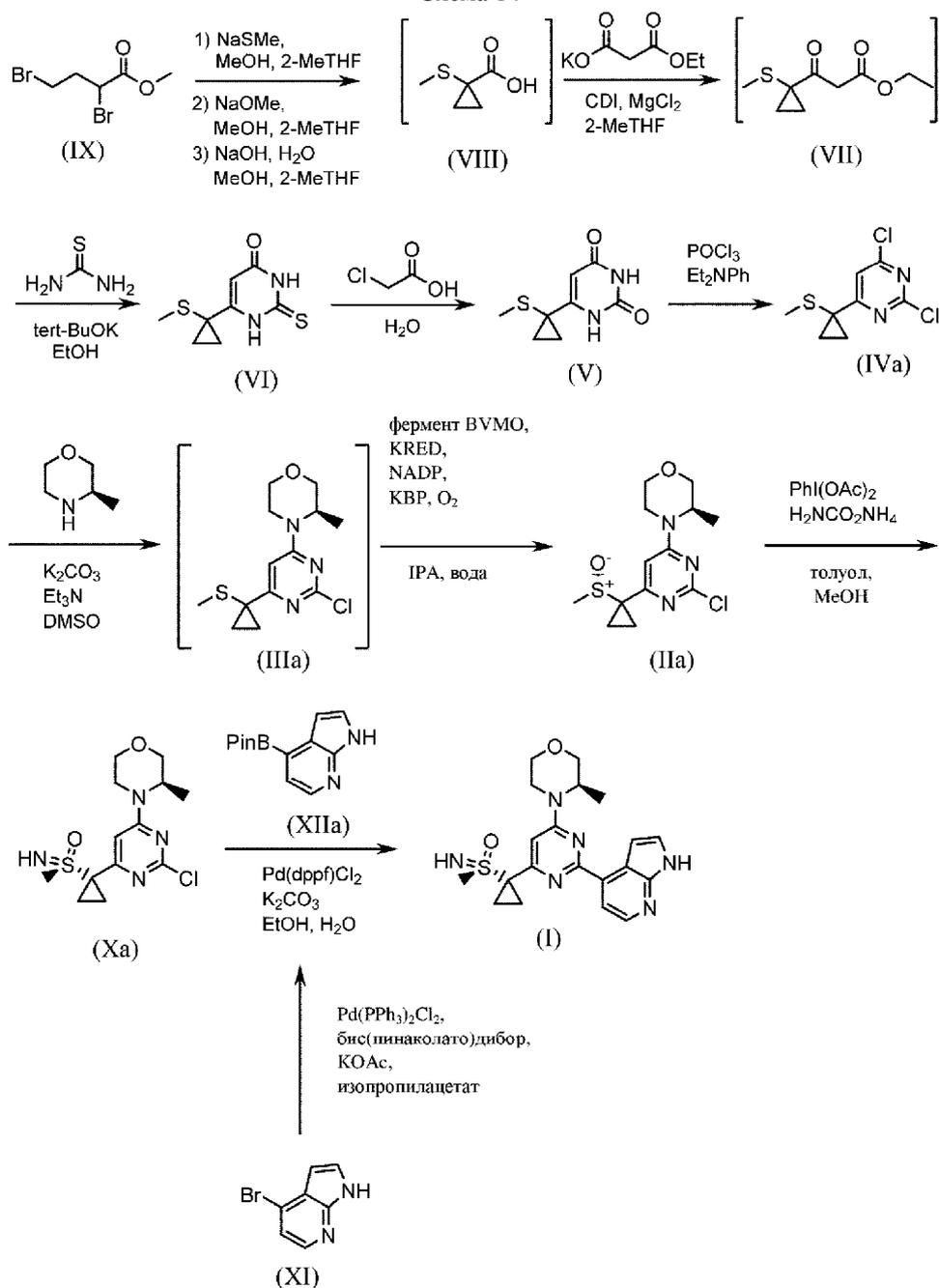
В одном аспекте предусмотрен способ получения соединения формулы (I) в соответствии со схемой

13.



В другом аспекте представлен альтернативный способ получения соединения формулы (I) в соответствии со схемой 14.

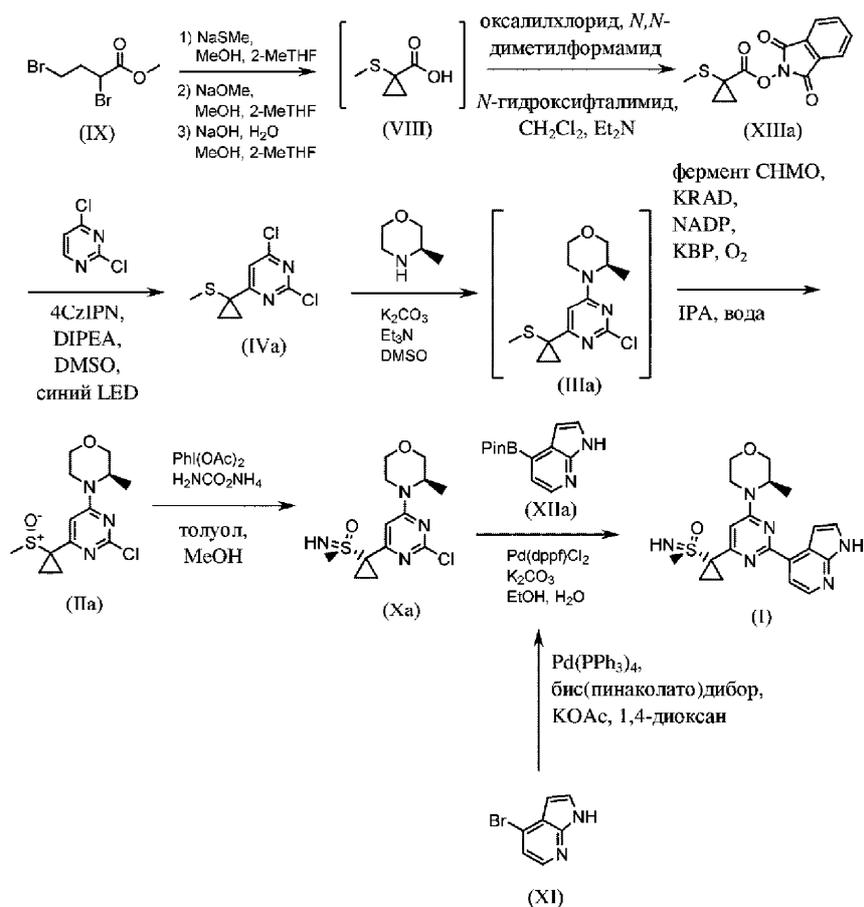
Схема 14



В альтернативном аспекте на стадии с образованием соединения формулы (XIIa) на схемах 13 и 14 стадия дополнительно предусматривает добавление диэтиламина, и, следовательно, соединение формулы (XIIa) представлено вместо соединения формулы (XIIb).

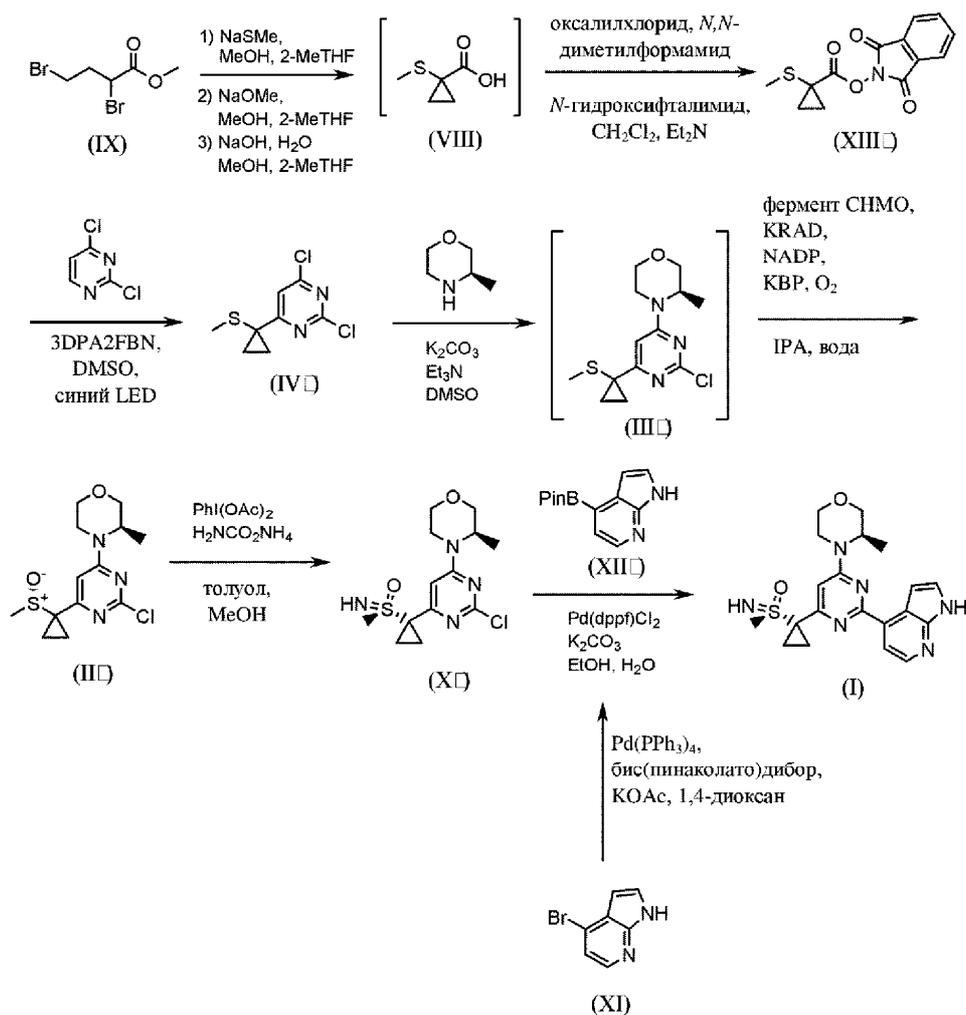
В альтернативном аспекте предусмотрен способ получения соединения формулы (I) в соответствии со схемой 15.

Схема 15



В другом аспекте представлен альтернативный способ получения соединения формулы (I) в соответствии со схемой 16.

Схема 16



В альтернативном аспекте на стадии с образованием соединения формулы (XIа) на схеме 15 и схеме 16 стадия дополнительно предусматривает добавление диэтанолamina, и, следовательно, соединение формулы (XIа) представлено вместо соединения формулы (XIб).

Сокращения.

BPin 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

CDI карбонилдиимидазол

CHMO циклогексанонмонооксигеназа

DCM метилендихлорид

DMF	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин;
Et ₂ N	триэтиламин
Et ₂ NPh	<i>N,N</i> -диэтиланилин
EtOH	этанол;
IPA	изопропиловый спирт
IPrOAc	изопропилацетат
KBP	бифосфат калия
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
KRED	кеторедуктаза
LiBH ₄	борогидрид лития
mCPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
MeOH	метанол
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
MgCl ₂	хлорид магния
MgO	оксид магния
MsCl	метансульфонилхлорид
NADP	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NaOEt	этоксид натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaSMe	тиометоксид натрия
NaOMe	метоксид натрия
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия
PhI(OAc) ₂	фенилдиацетат
POCl ₃	фосфорилхлорид
PPh ₃	трифенилфосфин
Rh(OAc) ₂	димер ацетата родия(II)
<i>tert</i> -BuOK	<i>tert</i> -бутоксид калия
THF	тетрагидрофуран

Общие способы.

Если не указано иное, исходные материалы были коммерчески доступными. Все растворители и коммерческие реагенты имели лабораторную степень чистоты, и их применяли в том виде, в котором они были получены. Если не указано иное, все операции проводили при температуре окружающей среды, т. е. в интервале значений температуры от 17 до 28°C, при необходимости, в атмосфере инертного газа, такого как азот.

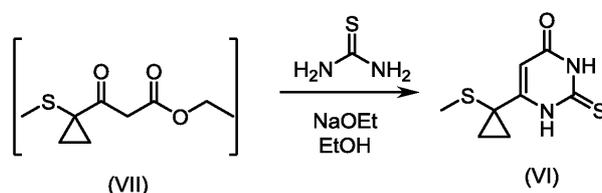
Реакции в большом масштабе проводили в реакторах из нержавеющей стали или в стальных реакторах с эмалевым покрытием, оборудованных рубашками для теплообмена и подходящим вспомогательным оборудованием.

Фото-реакции в потоке проводили в промышленном проточном реакторе Vapourtec UV-150® с применением синих LED.

Спектры ¹H ЯМР записывали на Bruker DRX 500 (500 МГц), Bruker 400 (400 МГц). В качестве

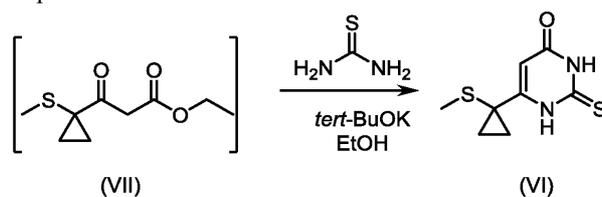
слой удаляли. Загружали воду (474 л) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 10 минут, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Загружали водный раствор бикарбоната натрия (8% вес./вес., 542 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Загружали водный раствор бикарбоната натрия (8% вес./вес., 510 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Загружали раствор хлорида натрия (118 кг) в воде (477 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Органический раствор концентрировали до 2-3 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. Загружали этанол (155 кг) в сосуд 2. Органический раствор концентрировали до 2-3 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. Загружали этанол (153 кг) в сосуд 2. Органический раствор концентрировали до 3-4 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении с получением метил-3-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-3-оксопропаноата в виде раствора в этаноле (473,8 кг, 23,8% вес./вес., 558 моль, 78% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,19 (3H, t), 1,23 - 1,32 (2H, m), 1,45 - 1,60 (2H, m), 2,14 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,10 (2H, q).

Пример 3. Получение 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинона



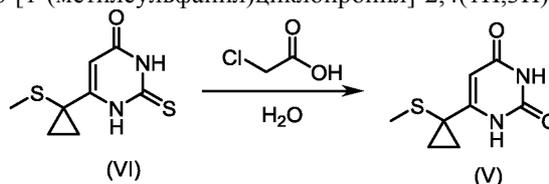
Загружали раствор этиоксида натрия в этаноле (20 вес. %, 454,5 кг, 1394 моль) в перемешиваемый раствор тиомочевины (60,2 кг, 781 моль) в этаноле (90 кг). Содержимое сосуда нагревали до примерно 78°C. В сосуд загружали раствор метил-3-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-3-оксопропаноата (112,7 кг, 557,7 моль) в этаноле (361 кг). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 78°C в течение 15 часов. Содержимое сосуда отгоняли до объема, составляющего примерно 5 относительных объемов, при пониженном давлении. Медленно добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (2 М, 1090 кг) при 15-25°C. Содержимое сосуда перемешивали в течение 1 часа. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали смесью этанола (178 кг) и 2-метилтетрагидрофурана (48 кг), затем высушивали с получением 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинона (77,6 кг, 96,4% вес./вес., 349,1 моль, выход 63%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 0,97 - 1,14 (2H, m), 1,22 - 1,31 (2H, m), 2,06 (3H, s), 5,72 (1H, s), 12,34 (1H, s), 12,52 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 215.

Также получали 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинон следующим образом.



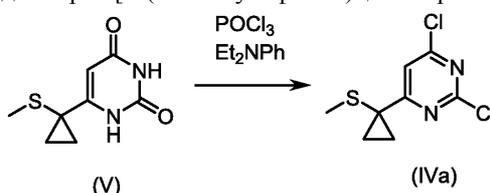
Загружали трет-бутоксид калия (108,6 кг) в тетрагидрофуран (451,2 кг) при перемешивании. Добавляли этанол (788,2 кг) и полученный раствор концентрировали до примерно 6 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В раствор загружали этанол (394,1 кг), затем полученный раствор концентрировали до примерно 6 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В раствор загружали этанол (394,1 кг), затем полученный раствор концентрировали до примерно 6 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В перемешиваемый раствор загружали тиомочевину (74,9 кг, 984,0 моль), и полученную смесь нагревали до примерно 78°C. В сосуд загружали раствор метил-3-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-3-оксопропаноата (166,5 кг, 824,0 моль) в этаноле (169 кг). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 78°C в течение 10 часов. Смесь охлаждали до примерно 20°C, затем загружали воду (666 кг). Медленно добавляли концентрированный раствор хлористоводородной кислоты (143,2 кг) при 15-25°C. Содержимое сосуда перемешивали в течение 2 часов. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали смесью этанола (262,7 кг) и воды (166,5 кг), затем высушивали с получением 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинона (138,4 кг, 95,0% вес./вес., 614,3 моль, выход 75%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 0,97-1,14 (2H, m), 1,22-1,31 (2H, m), 2,06 (3H, s), 5,72 (1H, s), 12,34 (1H, s), 12,52 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 215.

Пример 4. Получение 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2,4(1H,3H)-пиримидиндиона



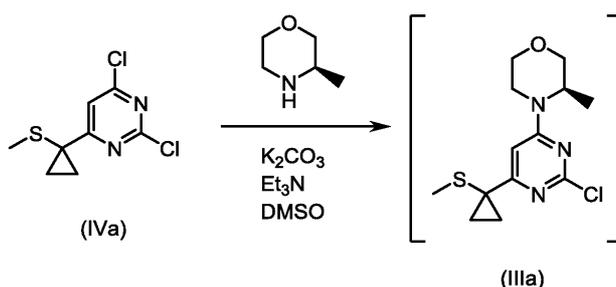
В сосуд загружали 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинон (76,8 кг, 345 моль) и воду (607 кг). Начинали встряхивание. В сосуд загружали хлоруксусную кислоту (162,5 кг, 1719 моль). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 95°C в течение 9 часов, затем охлаждали до примерно 5°C. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (4 молярн., 238 кг). Полученное твердое вещество высушивали при примерно 40°C с получением 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2,4(1H,3H)-пиримидиндиона (52,7 кг, 97,4% вес./вес., 259 моль, выход 75%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 27°C) 0,95-1,13 (2H, m), 1,19-1,32 (2H, m), 2,08 (3H, s), 5,41 (1H, t), 10,94 (2H, s). MS: (M+H)⁺ 199.

Пример 5. Получение 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидина



Загружали фосфорилхлорид (335 кг) в сосуд 1. Начинали перемешивание. Загружали 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинон (52,2 кг, 254 моль) в сосуд 1. Загружали N,N-диэтиланилин (96 кг, 636 моль, 2,5) в сосуд 1 при 15-25°C. В сосуд 1 медленно загружали воду (1,85 кг), при этом поддерживали температуру ниже 50°C. Содержимое сосуда 1 нагревали при 90-100°C в течение 7 часов. Содержимое сосуда 1 охлаждали до 15-25°C. Загружали раствор ацетата натрия (10,1 кг) в воде (306 кг) в сосуд 2. Добавляли содержимое сосуда 1 и водный раствор гидроксида натрия (25% вес./вес., 1157 кг) в сосуд 2 одновременно, при этом поддерживали внутреннюю температуру в диапазоне 15-30°C и pH в диапазоне 5-8. Полученную смесь перемешивали при 0-10°C в течение еще 2 часов. Добавляли раствор хлористоводородной кислоты (4M) для регулирования pH до pH 4. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой (407 кг), затем высушивали при 30-40°C с получением 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидина (51,4 кг, 92% вес./вес., 201 моль, выход 79%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,42-1,55 (2H, m), 1,61-1,77 (2H, m), 2,14 (3H, s), 8,03 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 235.

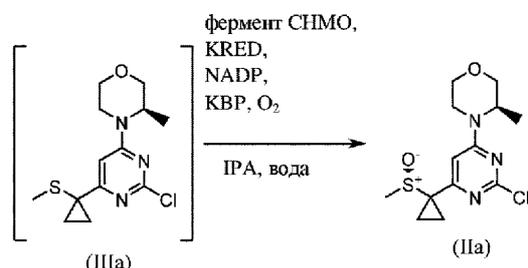
Пример 6. Получение (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина



Загружали диметилсульфоксид (261 кг) в сосуд 1. Начинали перемешивание. Загружали 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидин (51,0 кг, 200 моль) в сосуд 1. Загружали карбонат калия (72,5 кг) в сосуд 1. Загружали (R)-3-метилморфолина гидрохлорид (33,9 кг, 230 моль) в сосуд 1. Загружали триэтиламин (52,5 кг) в сосуд 1. Содержимое сосуда 1 перемешивали при примерно 20°C в течение 15 часов. Загружали гептан (324 кг) и воду (335 кг) в сосуд 1. Содержимое сосуда 1 перемешивали в течение 30 минут, затем небольшое количество твердого материала удаляли посредством фильтрации и слои разделяли. Органический слой загружали в сосуд 2 и промывали водой (189 кг). Водный слой удаляли. Загружали водный раствор хлористоводородной кислоты (4 M, 940 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 встряхивали в течение 30 минут, затем обеспечивали отстаивание слоев. Водный слой удаляли и перенесли в сосуд 3. Загружали водный раствор хлористоводородной кислоты (4 M, 141 л) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 встряхивали в течение 30 минут, затем обеспечивали отстаивание слоев. Водный слой удаляли и перенесли в сосуд 3. К перемешиваемому содержимому сосуда 3 добавляли трет-бутилметилловый эфир (350 кг). Медленно загружали водный раствор NaOH (50% вес./вес., 353 кг) в со-

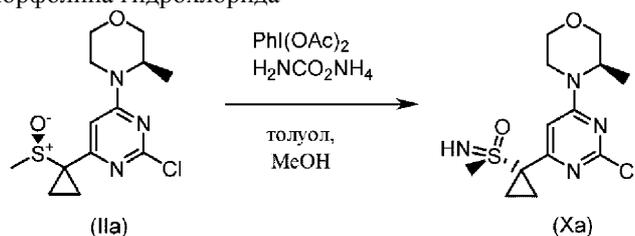
суд 3 до тех пор, пока pH содержимого не был отрегулирован до pH 14. Перемешивание останавливали и обеспечивали отстаивание слоев. Слои разделяли, затем водный слой повторно загружали в сосуд 3. Загружали трет-бутилметиловый эфир (104 кг) в сосуд 3. Смесь перемешивали в течение 20 минут, затем перемешивание останавливали и обеспечивали отстаивание слоев. Водный слой удаляли, затем оба раствора на основе трет-бутилметилового эфира объединяли в сосуде 3. Содержимое сосуда 3 концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до объема, составляющего примерно 3 относительных объема. Загружали изопропиловый спирт (150 кг) в сосуд 3, затем содержимое сосуда 3 концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 3 относительных объема. Загружали изопропиловый спирт (150 кг) в сосуд 3, затем содержимое сосуда 3 концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 3 относительных объема. Твердое вещество собирали путем фильтрации с получением (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина (27,6 кг, 96,7% вес./вес., 89,1 моль, выход 44%) в виде твердого вещества и (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина в виде раствора в изопропиловом спирте (106 кг, 11,13% вес./вес., 39,6 моль, выход 20%). Суммарный выход 64%. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,21 (3H, d), 1,28 (2H, d), 1,44-1,64 (2H, m), 2,12 (3H, s), 3,20 (1H, td), 3,45 (1H, td), 3,59 (1H, dd), 3,72 (1H, d), 3,86-4,12 (2H, m), 4,36 (1H, s), 7,10 (1H, s). MS (M+H)⁺ 300.

Пример 7. Получение (3R)-4-(2-хлор-6-{1-[(1H-метилсульфинил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина



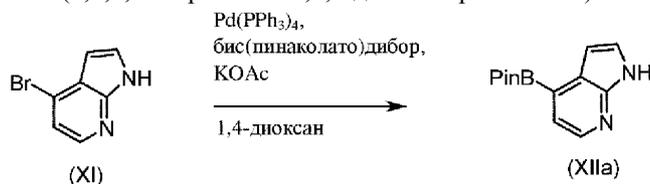
В сосуд загружали тригидрат гидрофосфата дикалия (39,1 кг) и воду (1712 кг). Начинали перемешивание, затем добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (2,1 кг). В сосуд загружали раствор (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина (35,36 кг, 117,9 моль) в изопропиловом спирте (109 кг). В сосуд загружали никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (0,68 кг). В сосуд загружали циклогексанонмонооксигеназу *Rhodococcus Ruber* (номер доступа AAL14233.1, неочищенный клеточный лизат, 277,3 кг, 8% вес./вес.). В сосуд загружали кеторедуктазу (*Asymchem* 6511, 69,5 кг). Через реакционную смесь продували смесь воздуха и азота (1:2) с применением барботера и содержимое сосуда перемешивали при примерно 30°C в течение 10 часов. Содержимое сосуда регулировали до pH 3 с применением 10% водного раствора хлористоводородной кислоты (40,6 кг). В сосуд загружали хлорид натрия (520 кг). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Твердое вещество удаляли посредством центрифугирования и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×310 кг). В чистый сосуд загружали объединенный фильтрат, затем добавляли воду (505 кг). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем водный слой удаляли. Органический слой концентрировали до общего объема, составляющего 1000 л, посредством дистилляции при пониженном давлении. Смесь фильтровали. Добавляли раствор гидроксида натрия (68,7 кг) в воде (276,3 кг) при 15-30°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×636 кг). Объединенные органические фазы промывали водой (689 кг). Полученный органический раствор концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 150 л. В сосуд загружали гептан (235 кг), затем содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 150 л. В сосуд загружали гептан (235 кг), затем содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 150 л. Содержимое сосуда перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем охлаждали до примерно 10°C и перемешивали в течение еще 4 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали гептаном (185 кг) и высушивали с получением (3R)-4-(2-хлор-6-{1-[(R)-метилсульфинил]циклопропил}-4-пиримидинил)-3-метилморфолина (28,5 кг, 95,2% вес./вес., 86,07 моль, выход 73%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 27°C) 1,20 (3H, d), 1,26-1,34 (2H, m), 1,40-1,52 (2H, m), 2,52 (3H, s), 3,17 (1H, td), 3,42 (1H, td), 3,57 (1H, dd), 3,71 (1H, d), 3,92 (1H, dd), 4,01 (1H, d), 4,36-4,40 (1H, m), 6,66 (1H, s). MS:(M+H)⁺ 316.

Пример 8. Получение (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина гидрохлорида



В сосуд загружали толуол (258 кг) и метанол (47,4 кг). Начинали перемешивание и содержимое охлаждали до 0-10°C. В сосуд загружали (3R)-4-(2-хлор-6-[1-(R)-метилсульфинил]циклопропил)-4-пиримидинил)-3-метилморфолин (31,7 кг, 94,26 моль) и (диацетоксид)бензол (65,0 кг, 197,9 моль) при 0-10°C. В сосуд загружали карбамат аммония (30 кг, 377,0 моль) при 0-10°C, затем содержимое сосуда перемешивали при 0-10°C в течение 20 часов. В сосуд загружали водный раствор лимонной кислоты (30% вес./вес.) до тех пор, пока pH не был отрегулирован до pH 2-3. Смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Перемешивание начинали повторно, затем в сосуд загружали водный раствор лимонной кислоты (30% вес./вес.) до тех пор, пока pH не был отрегулирован до pH 2. Перемешивание останавливали и слои разделяли. Водные фазы объединяли и начинали перемешивание. Загружали водный раствор гидроксида натрия (30% вес./вес.) до тех пор, пока pH не был отрегулирован до pH 8-9. Загружали хлорид натрия (96 кг). Загружали этилацетат (101 кг) и тетрагидрофуран (33 кг) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и слои разделяли. В сосуд повторно загружали водный слой и начинали перемешивание. Загружали этилацетат (89,1 л) и тетрагидрофуран (29,7 л) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и слои разделяли. В сосуд повторно загружали водный слой и начинали перемешивание. Загружали этилацетат (101 кг) и тетрагидрофуран (33 кг л) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и слои разделяли. В сосуд повторно загружали водный слой и начинали перемешивание. Загружали этилацетат (101 кг) и тетрагидрофуран (33 кг л) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и слои разделяли. Органические фазы объединяли в сосуде, затем концентрировали до примерно 59 л посредством дистилляции. Загружали изопропиловый спирт (48 кг), затем раствор концентрировали до примерно 59 л посредством дистилляции. Загружали изопропиловый спирт (48 кг), затем раствор концентрировали до примерно 59 л посредством дистилляции. Полученный раствор охлаждали до 0-5°C, затем в сосуд загружали раствор гидрохлорида в изопропиловом спирте (6 М, 21,7 кг). Полученную смесь перемешивали при 0-5°C в течение примерно 2 часов. В сосуд загружали метил-трет-бутиловый эфир (135 кг) и содержимое перемешивали в течение еще 2 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (45 кг). Твердое вещество повторно загружали в сосуд, затем добавляли метанол (54 кг). Суспензию перемешивали при 35-40°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 20-25°C. В сосуд загружали метил-трет-бутиловый эфир (103 кг) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество собирали путем фильтрации, затем осадок на фильтре промывали метил-трет-бутиловым эфиром (59 л) и высушивали с получением (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина гидрохлорида (30,2 кг, 78,2 моль, выход 83%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,23 (3H, d), 1,65-1,70 (1H, m), 1,85-1,89 (3H, m), 3,18-3,24 (1H, m), 3,42 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 3,80-3,87 (1H, m), 3,95 (1H, dd), 4,05-4,15 (1H, m), 4,34-4,46 (1H, m), 7,12 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 331.

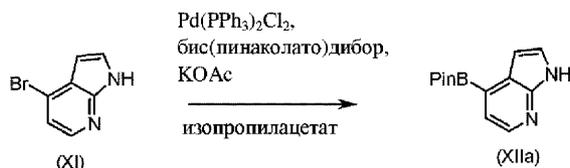
Пример 9. Получение 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина



В сосуд загружали 1,4-диоксан (938 кг). В сосуде создавали инертную атмосферу с применением азота и начинали перемешивание. В сосуд загружали 4-бром-7-азаиндол (62,6 кг, 304,5 моль). В сосуд загружали ацетат калия (62,3 кг, 615 моль). В сосуд загружали бис-(пинаколато)дибор (105,5 кг, 397,2 моль). В сосуд загружали тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (3,67 кг, 3,05 моль). Содержимое сосуда нагревали при 90-100°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали до 25-35°C и твердое вещество удаляли путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали с применением 1,4-диоксана (105 кг), затем объединенный фильтрат загружали в сосуд. Фильтрат концентрировали до объема, составляющего примерно 125 л, посредством дистилляции при пониженном давлении. Содержимое сосуда нагревали до 40°C, затем в сосуд загружали воду (189 кг). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 20°C в течение

12 часов, затем твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой (2×63 кг). В сосуд загружали твердое вещество и метил-трет-бутиловый эфир (237 кг) и смесь перемешивали при примерно 35°C в течение 30 минут. Смесь охлаждали до примерно 15°C и перемешивали в течение еще 4 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали метил-трет-бутиловым эфиром (46 кг), затем высушивали при примерно 40°C с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (57,5 кг, 96% вес./вес., 222,3 моль, выход 73%) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO) 1,35 (12Н, s), 6,67 (1Н, dd), 7,30 (1Н, d), 7,44-7,57 (1Н, m), 8,23 (1Н, d), 11,65 (1Н, s).

Также получали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин следующим образом.



В сосуд загружали изопропилацетат (387 кг). В сосуде создавали инертную атмосферу с применением азота и начинали перемешивание. В сосуд загружали 4-бром-7-азаиндол (41,5 кг, 211 моль). В сосуд загружали ацетат калия (43,1 кг, 439 моль). В сосуд загружали бис-(пинаколато)дибор (54,7 кг, 215,4 моль). В сосуд загружали бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (2,9 кг, 4,13 моль). Содержимое сосуда нагревали при 85-90°C в течение 22 часов. Смесь охлаждали до 50°C, затем промывали водой (4×218 кг). К органической фазе добавляли меркапто-диоксид кремния (27,8 кг) и смесь нагревали при 50°C в течение 8 часов. Твердое вещество удаляли путем фильтрации и осадок на фильтре промывали изопропилацетатом (98 кг). Объединенный фильтрат концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до объема, составляющего примерно 240 л. Смесь охлаждали до примерно 27°C, затем добавляли метил-трет-бутиловый эфир (200 кг). Смесь охлаждали до примерно 3°C и перемешивали в течение еще 7 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали метил-трет-бутиловым эфиром (40 кг), затем высушивали при примерно 40°C с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (39,7 кг, 98,9% вес./вес., 161,0 моль, выход 76%) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO) 1,35 (12Н, s), 6,67 (1Н, dd), 7,30 (1Н, d), 7,44-7,57 (1Н, m), 8,23 (1Н, d), 11,65 (1Н, s).

Пример 9а. Получение 4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина из 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина



Добавляли раствор диэтанолamina (1,420 г, 13,51 ммоль) в изопропанол (1,4 мл) и тетрагидрофуране (1,4 мл) в раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (3,354 г, 13,47 ммоль) в тетрагидрофуране (13,5 мл) при перемешивании. Через 20 минут твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество дважды промывали смесью изопропанола (0,7 мл) и тетрагидрофурана (6,8 мл), затем высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение 21 часа с получением 4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (2,494 г, 77%) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 27°C) 2,89 (2Н, ddt), 3,15 (2Н, ddt), 3,83-3,99 (4Н, m), 6,56 (1Н, dd), 6,97-7,04 (1Н, m), 7,08 (1Н, d), 7,22-7,26 (1Н, m), 8,02 (1Н, d), 11,11 (1Н, s). MS: (M+H)⁺ 232.

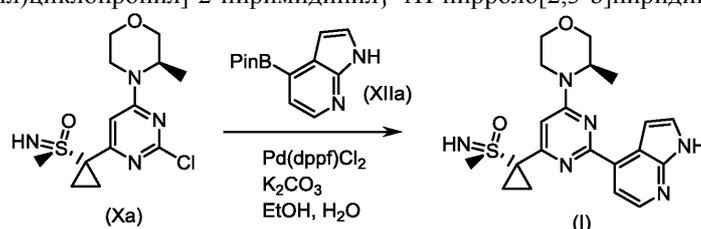
Пример 9б. Получение 4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина из 4-бром-7-азаиндола



Перемешивали смесь 4-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (8,00 г, 40,0 ммоль), ацетата калия (7,91 г, 80,6 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (13,25 г, 52,18 ммоль), ацетата палладия (182 мг, 0,811 ммоль) и трифенилфосфина (421 мг, 1,61 ммоль) в изопропилацетате (80 мл) при 90°C в течение 21 часа. Смесь

промывали водным солевым раствором (80 мл). Органический слой разбавляли изопропилацетатом (80 мл) и промывали водным солевым раствором (80 мл). Органический слой концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 40 мл. К оставшемуся раствору добавляли изопропилацетат (60 мл), затем органический слой концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 40 мл. К оставшемуся раствору добавляли изопропилацетат (60 мл), затем органический слой концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 40 мл. В перемешиваемый раствор вводили затравку 4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (0,08 г), полученного, например, в примере 9а выше. Добавляли по каплям раствор диэтанолamina (8,48 г, 80,7 ммоль) в изопропанол (30 мл, 186 ммоль) при 75°C. Смесь перемешивали при 75°C в течение еще 13 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Суспензию твердого вещества дважды промывали смесью изопропанола (2 мл) и 2-метилтетрагидрофурана (20 мл), затем высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение 21 часа с получением 4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (6,653 г, 69%) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 27°C) 2,89 (2H, ddt), 3,15 (2H, ddt), 3,83-3,99 (4H, m), 6,56 (1H, dd), 6,97-7,04 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,22-7,26 (1H, m), 8,02 (1H, d), 11,11 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 232.

Пример 10. Получение 4-{4-[(3R)-3-метил-4-морфолинил]-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-2-пиримидинил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина



В сосуд загружали безводный этанол (376 кг). В сосуд загружали (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина гидрохлорид (28,5 кг, 77,68 моль). Начинали перемешивание. В сосуд загружали раствор безводного карбоната калия (35,1 кг, 256 моль) в воде (136 кг). В сосуде создавали инертную атмосферу с применением азота. В сосуд загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (25,4 кг, 101,0 моль). В сосуд загружали [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,250 кг, 1,709 моль).

Содержимое сосуда нагревали до примерно 80°C в течение 4 часов. Содержимое сосуда охлаждали до примерно 25°C, затем в сосуд загружали смесь активированного угля (1,8 кг) и воды (24,8 кг). Содержимое сосуда перемешивали в течение 4 часов, затем твердое вещество удаляли путем фильтрации и осадок на фильтре промывали этанолом (39 кг). Фильтрат переносили в чистый сосуд. Содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 100 л. В сосуд загружали этилацетат (86 кг) и содержимое перемешивали в течение 1 часа при примерно 25°C, затем перемешивание останавливали и слои разделяли. В сосуд повторно загружали водный слой. В сосуд загружали этилацетат (86 кг) и содержимое перемешивали в течение 30 минут при примерно 25°C, затем перемешивание останавливали и слои разделяли. Органические слои объединяли в сосуде. В сосуд загружали воду (32 кг) и содержимое перемешивали в течение 30 минут при примерно 25°C, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. В сосуд загружали тиол-диоксид кремния (24,2 кг). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 25°C в течение 8 часов. Твердое вещество удаляли путем фильтрации и осадок на фильтре промывали этилацетатом (25 кг). Фильтрат переносили в чистый сосуд. Содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 65 л. В сосуд загружали 1-бутанол (40 кг), затем содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 65 л. В сосуд загружали бутанол (40 л), затем содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 65 л. Перемешиваемое содержимое сосуда нагревали до примерно 75°C, затем в сосуд загружали затравочный кристалл (17 г). Смесь перемешивали в течение 3 примерно 2 часов, затем смесь охлаждали до примерно 20°C. В сосуд загружали н-гептан (76 кг) и смесь перемешивали при примерно 20°C в течение еще 2 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали смесью 1-бутанола (5 кг) и н-гептана (23 кг) с получением 4-{4-[(3R)-3-метил-4-морфолинил]-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-2-пиримидинил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (25,5 кг, 97% вес./вес., 60,0 моль, выход 77%) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,29 (3H, d), 1,42 - 1,49 (1H, m), 1,55 (2H, ddt), 1,78 (1H, dq), 3,14 (3H, s), 3,29 (1H, td), 3,53 (1H, td), 3,68 (1H, dd), 3,81 (1H, d), 3,88 (1H, s), 4,02 (1H, dd), 4,20 (1H, d), 4,60 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,26 (1H, dd), 7,59 - 7,65 (1H, m), 7,98 (1H, d), 8,36 (1H, d), 11,83 (1H, s). MS:(M+H)⁺413.

В примерах 11 и 12 описан альтернативный способ синтеза 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидина из 1-(метилсульфанил)циклопропанкарбоновой кислоты

посредством окислительно-восстановительной реакции под действием света.

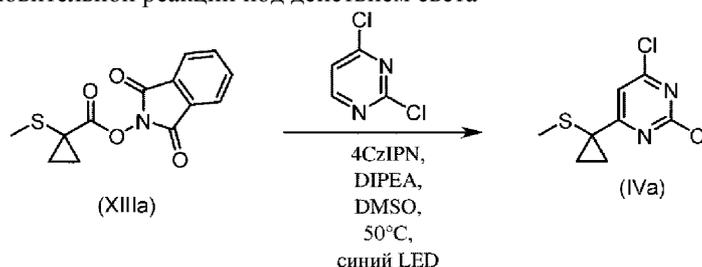
Пример 11. Получение (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилсульфанилциклопропанкарбоксилата



Добавляли оксалилхлорид (7,56 г, 59,0 ммоль) в перемешиваемый раствор 1-(метилсульфанил)циклопропанкарбоновой кислоты (7,08 г, 53,6 ммоль) в дихлорметане (142 мл) при примерно 20°C. В раствор добавляли диметилформамид (0,196 г, 2,68 ммоль). Полученный раствор нагревали до 25°C, затем перемешивали в течение еще 2 часов. Раствор концентрировали, затем повторно растворяли в DCM (142 мл). Полученный раствор охлаждали до примерно 5°C, затем медленно добавляли N-гидроксифталимид (9,92 г, 59,0 ммоль) при перемешивании. Добавляли триэтиламин (6,03 г, 59,0 ммоль), затем полученную смесь нагревали до примерно 20°C и перемешивали в течение 22 часов. В смесь загружали воду (142 мл), затем слой разделяли.

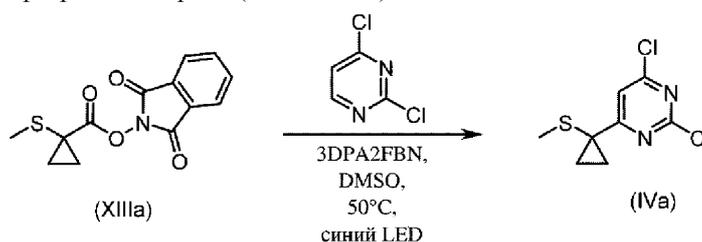
Органический слой концентрировали, затем остаток растворяли в этилацетате (53 мл). Раствор нагревали до примерно 45°C при перемешивании. В перемешиваемый раствор добавляли гептан (71 мл), затем смесь медленно охлаждали до 20°C. Полученное твердое вещество выделяли путем фильтрации и осадок на фильтре промывали гептаном (21 мл) с получением (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилсульфанилциклопропанкарбоксилата (8,15 г, 99% вес./вес., 29,2 ммоль, выход 55%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,46-1,65 (2H, m), 1,67-1,86 (2H, m), 2,32 (3H, s), 7,87-8,06 (4H, m). MS: (M+H)⁺ 278.

Пример 12. Получение 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидина посредством окислительно-восстановительной реакции под действием света



Растворяли (1,3-диоксоиндолин-2-ил)-1-метилсульфанилциклопропанкарбоксилат (3,00 г, 10,4 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин (4,76 г, 31,3 ммоль) и 2,4,5,6-тетра(9H-карбазол-9-ил)изофталонитрил (250 мг, 0,314 ммоль) в диметилсульфоксиде (120 мл). Раствор дегазировали в барботере с применением азота в течение 10 мин., затем в раствор добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,370 мл, 2,12 ммоль). Полученный раствор перекачивали через проточную кювету (нагретую до 50°C), которую облучали синим видимым светом. Когда условия реакции достигли устойчивого состояния, собирали образец неочищенной реакционной смеси (68,5 г). Полученный раствор добавляли по каплям в смесь воды (50 мл) и гептана (50 мл), затем добавляли дополнительную порцию гептана (50 мл) и смесь перемешивали при примерно 20°C в течение 30 мин. Полученный осадок удаляли посредством фильтрации. Двухфазный фильтрат переносили в разделительную воронку и органический слой разделяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси этилацетата в гептане с возрастающей полярностью в качестве элюента. Затем фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 2,4-дихлор-6-(1-метилсульфанилциклопропил)пиримидина в виде белого твердого вещества (470 мг, 97% вес./вес., 1,98 ммоль, выход 39%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,42-1,55 (2H, m), 1,61-1,77 (2H, m), 2,14 (3H, s), 8,03 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 235.

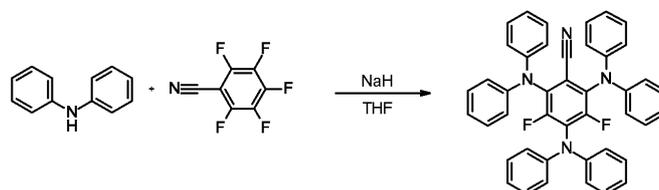
Альтернативный способ синтеза описан ниже с применением фотокатализатора 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрила (3DPA2FBN).



Растворяли (1,3-диоксоиндолин-2-ил)1-метилсульфанилциклопропанкарбоксилат (250 г, 1,0 экв.), 2,4-дихлорпиримидин (336,12 г, 2,50 экв.) и 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрил (3DPA2FBN) (5,77 г, 0,01 экв.) в DMSO (6,25 л). Раствор дегазировали в барботере с применением азота в течение 10 минут. Полученный раствор перекачивали через поршневую проточную ячейку (трубки FEP, внутренний диаметр 8 мм, нагревание до 50°C), которую облучали синим светом (450 нм). Выходящий раствор добавляли по каплям в перемешиваемую смесь воды (3,12 л) и гептана (6,25 л). Слои разделяли, затем органический слой 3 раза промывали смесью воды (3,75 л) и DMSO (5,625 л). Органический слой концентрировали с получением 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидина (118 г, выход 44%). Анализ 79% вес/вес. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,42-1,55 (2H, m), 1,61-1,77 (2H, m), 2,14 (3H, s), 8,03 (1H, s). MS:(M+H)⁺235.

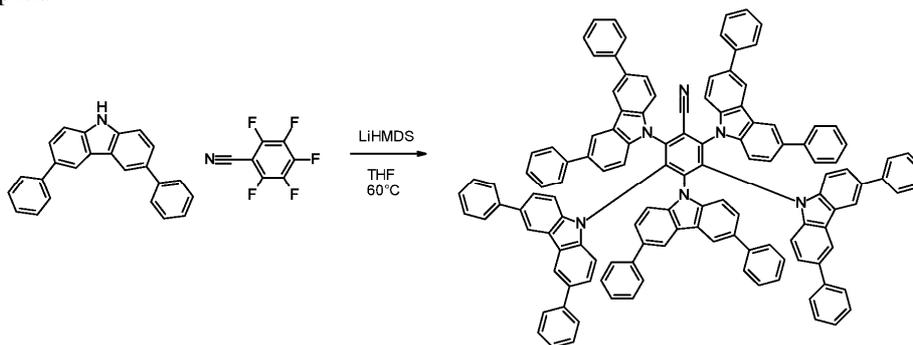
Альтернативные фотокатализаторы на основе бензонитрила, фотокатализаторы на основе изофта-лонитрила или другие фотокатализаторы можно применять вместо катализатора 3DPA2FBN, описанного выше, и специалист в данной области техники сможет соответственно адаптировать окислительно-восстановительную реакцию под действием света. Можно заменить фотокатализатор 3DPA2FBN в приведенной выше окислительно-восстановительной реакции под действием света на фотокатализатор 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрил или фотокатализатор 2,4,6-трис-(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрил. Синтез данных фотокатализаторов описан ниже.

Пример 13a. Получение фотокатализатора 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрила (3DPA2FBN)



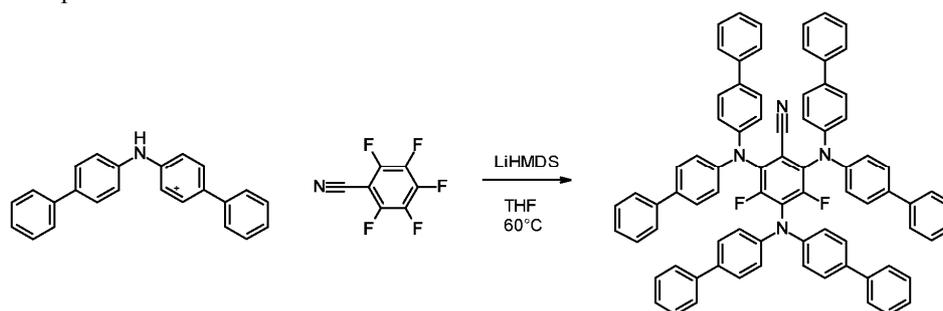
Добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 2,46 г) в перемешиваемый раствор дифениламина (6,57 г, 38,5 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при примерно 20°C. Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 1 часа. Добавляли пентафторбензонитрил (2,00 г, 10,3 ммоль) и полученную смесь нагревали при примерно 55°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали до примерно 25°C, затем добавляли по каплям воду (2 мл). Добавляли дихлорметан (200 мл) и воду (150 мл), затем слои разделяли. Органический слой промывали водой (150 мл), затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент изогексан/DCM). Продукт суспендировали в метаноле, затем охлаждали путем фильтрации и высушивали с получением 2,4,6-трис-(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрила (3,89 г, 6,01 ммоль, 59%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 6,88-7,17 (18H, m), 7,20-7,37 (12H, m). MS:(M+H)⁺641.

Пример 13b. Получение фотокатализатора 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрила



Добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,400 г) в перемешиваемый раствор 3,6-дифенил-9Н-карбазола (2,15 г, 6,73 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при примерно 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Добавляли пентафторбензонитрил (0,200 г, 1,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали при примерно 55°C в течение 3 часов. Добавляли воду (20 мл) и дихлорметан (100 мл), затем слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси гептан/DCM в качестве элюента с получением e2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрила (350 мг, 0,2071 ммоль, 20%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 7,04-7,11 (6H, m), 7,22-7,44 (42H, m), 7,54-7,57 (4H, m), 7,64-7,68 (8H, m), 7,82-7,52 (6H, m), 7,90-7,94 (4H, m), 7,96-7,99 (2H, m), 8,07-8,11(4H, m), 8,34 (4H, m).

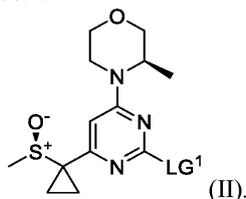
Пример 13с. Получение фотокатализатора 2,4,6-трис-(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрила



Добавляли бис-(триметилсилил)амид лития (1,0 М раствор в THF, 6,15 мл) в раствор бис-(4-бифенил)амина (1,77 г, 5,38 ммоль) в тетрагидрофуране (9,00 мл) при 20°C. Через 10 минут перемешивания при 20°C добавляли пентафторбензонитрил (0,300 г, 1,54 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали до 20°C, затем добавляли воду (1,5 мл), затем смесь концентрировали. Остаток хроматографировали с применением смеси дихлорметан/гептан в качестве элюента. Полученный продукт суспендировали в смеси этилацетат/гептан и выделяли путем фильтрации, затем высушивали с получением 2,4,6-трис-(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрила (0,303 г, 0,276 ммоль, 18%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 7,24-7,46 (30H, m), 7,55-7,72 (24H, m). MS: (M+H)⁺ 1098.

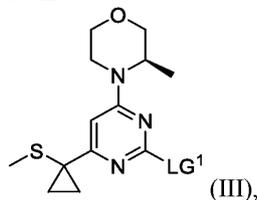
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II) или его соль



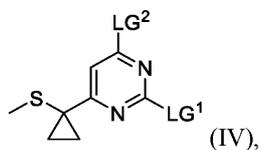
где LG₁ выбрана из брома или трифлата.

2. Соединение формулы (III) или его соль



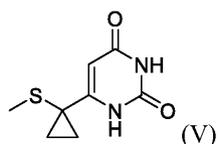
где LG₁ выбрана из хлора, брома или трифлата.

3. Соединение формулы (IV)

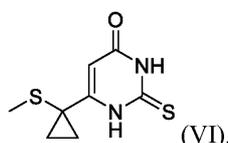


где LG¹ и LG² независимо выбраны из хлора, брома или трифлата.

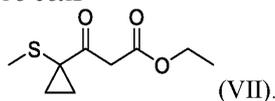
4. Соединение формулы (V) или его соль



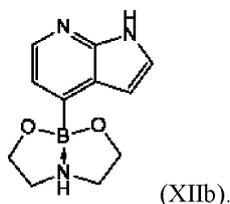
5. Соединение формулы (VI) или его соль



6. Соединение формулы (VII) или его соль

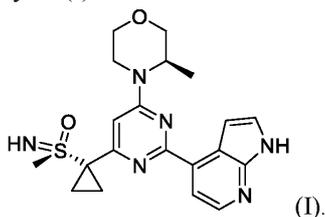


7. Соединение формулы (XIIb)

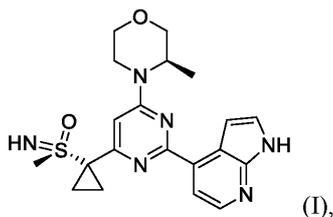


8. Соединение по любому из пп.2 или 3, где LG^1 представляет собой хлор, и LG^2 , если присутствует, представляет собой хлор.

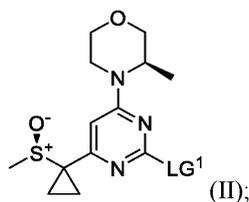
9. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его соли в качестве промежуточного соединения для изготовления соединения формулы (I)



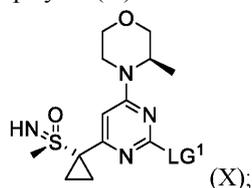
10. Способ получения соединения формулы (I), который предусматривает



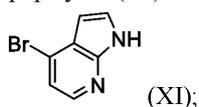
(g) осуществление реакции соединения формулы (III) по п.2 с окислительным ферментом с образованием соединения формулы (II)



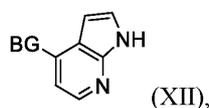
(h) осуществление реакции соединения формулы (II) с источником азота, где источник азота представляет собой аммиак, карбамат аммония или ацетат аммония, с последующим добавлением диацетата йодбензола с образованием соединения формулы (X) или его соли



(i) осуществление реакции соединения формулы (XI)



с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора с образованием соединения формулы (XII)



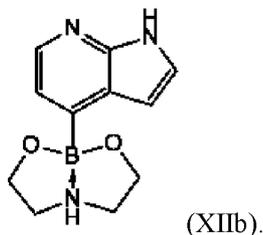
где BG представляет собой боронатный сложный эфир;

(j) осуществление реакции соединения формулы (X) или его соли с соединением формулы (XII) с образованием соединения формулы (I);

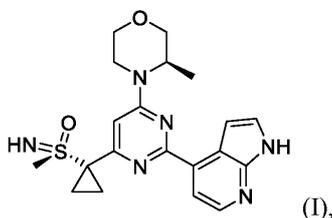
где LG^1 в формуле (II) и формуле (X) выбрана из хлора, брома и трифлата.

11. Способ получения соединения формулы (I) по п.10, где стадия (i) дополнительно предусматривает добавление диэтанолamina после реакции с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора.

12. Способ получения соединения формулы (I) по п.11, где соединение формулы (XII) представляет собой соединение формулы (XIIb)



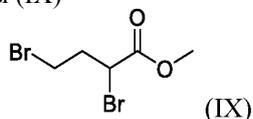
13. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.10-12, который предусматривает стадию



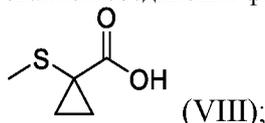
(i) осуществления реакции соединения формулы (XI) с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора с последующим добавлением диэтанолamina с образованием соединения формулы (XIIb).

14. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.10-12, который дополнительно предусматривает следующие стадии:

(a) циклизацию соединения формулы (IX)



с последующим гидролизом с образованием соединения формулы (VIII)



(b) осуществление реакции соединения формулы (VIII) с ацилирующим средством с образованием соединения формулы (VII), указанного в п.6;

(c) осуществление реакции соединения формулы (VII) с мочевиной или тиомочевиной с образованием соединения формулы (VI), указанного в п.5;

(d) осуществление реакции соединения формулы (VI) с подходящим реагентом с образованием соединения формулы (V), указанного в п.4;

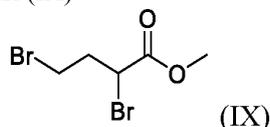
(e) осуществление реакции соединения формулы (V) с активирующим реагентом с образованием соединения формулы (IV), указанного в п.3;

(f) осуществление реакции сочетания соединения формулы (IV) с (R)-3-метилморфолином или его солью с образованием соединения формулы (III), указанного в п.2;

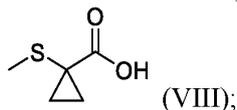
где каждая из LG^1 и LG^2 независимо представляет собой хлор, бром или трифлат.

15. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.10-12, который дополнительно предусматривает следующие стадии:

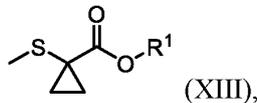
(a) циклизацию соединения формулы (IX)



с последующим гидролизом с образованием соединения формулы (VIII)



(b) осуществление реакции соединения формулы (VIII) с R¹-OH с образованием соединения формулы (XIII)



где R¹ представляет собой фталимидную или тетрахлорфталимидную группу;

(c) осуществление реакции соединения формулы (XIII) с 2,4-дифункционализированным пиримидином в присутствии света и фотокатализатора с образованием соединения формулы (IV), указанного в п.3;

(d) осуществление реакции сочетания соединения формулы (IV) с (R)-3-метилморфолином или его солью с образованием соединения формулы (III), указанного в п.2;

где LG¹ и LG² представляют собой хлор, бром или трифлат.

16. Способ получения соединения формулы (I) по п.14 или 15, где обе из LG¹ и LG² представляют собой хлор.

