

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390543 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.04

(22) Дата подачи заявки
2021.08.13

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A01N 43/58 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДАЗИНОНА

(31) 20191205.2; 21151742.0

(32) 2020.08.14; 2021.01.15

(33) EP

(86) PCT/EP2021/072566

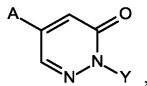
(87) WO 2022/034203 2022.02.17

(71) Заявитель:
СИНГЕНТА КРОП ПРОТЕКШН АГ
(CH)

(72) Изобретатель:
Дюмёнье Рафаэль, Смейкал Томаш,
Боденьи Рено (CH)

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

(57) Предусматривается, среди прочего, способ получения соединения формулы (I)



где заместители определены в п.1. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы получения указанных промежуточных соединений.

A1

202390543

202390543

A1

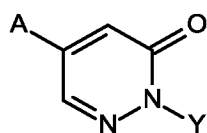
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДАЗИНОНА

5 Настоящее изобретение относится к новому способу синтеза определенных соединений на основе пиридазинона. Такие соединения являются пригодными в качестве промежуточных соединений в синтезе гербицидных соединений на основе пиридазина, например, таковых, описанных в WO 2019/034757. Такие соединения, как правило, получают посредством алкилирования промежуточного соединения на основе пиридазина.

Алкилирование промежуточных соединений на основе пиридазина известно (см., например, WO 2019/034757), однако, такой способ имеет ряд недостатков. Во-первых, данный подход часто приводит к неселективному алкилированию по любому атому азота пиридазина и, во-вторых, для получения необходимого продукта требуется дополнительная сложная стадия очистки. Таким образом, такой подход не является идеальным для крупномасштабного производства, и, следовательно, новый, более эффективный способ синтеза с использованием селективного алкилирования необходим для того, чтобы избежать возникновения нежелательных побочных продуктов.

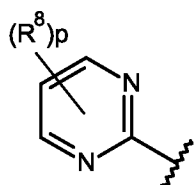
Неожиданно, на данный момент авторы настоящего изобретения обнаружили, что можно избежать потребности в таком неселективном алкилировании путем применения определенных промежуточных соединений на основе пиридазинона, которые, в свою очередь, можно превращать в необходимые гербицидные соединения на основе пиридазина. Такой способ является более конвергентным, что может быть более экономически эффективно и может приводить к образованию меньшего количества отходов производства.

30 Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением представлен способ получения соединения формулы (I):

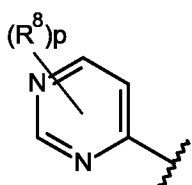


(I),

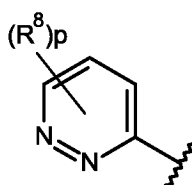
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I – A-VII, приведенных ниже,



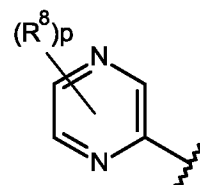
A-I



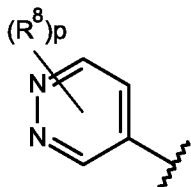
A-II



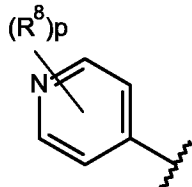
A-III



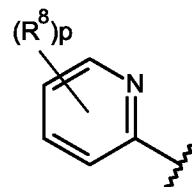
A-IV



A-V



A-VI

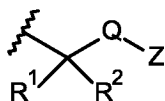


A-VII

5

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2; и

10 Y представляет собой водород или группу Y-I, приведенную ниже,



Y-I

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I); и

15 R¹ представляет собой водород или метил;

R² представляет собой водород или метил;

Q представляет собой (CR^{1a}R^{2b})_m;

20

m равняется 0, 1 или 2;

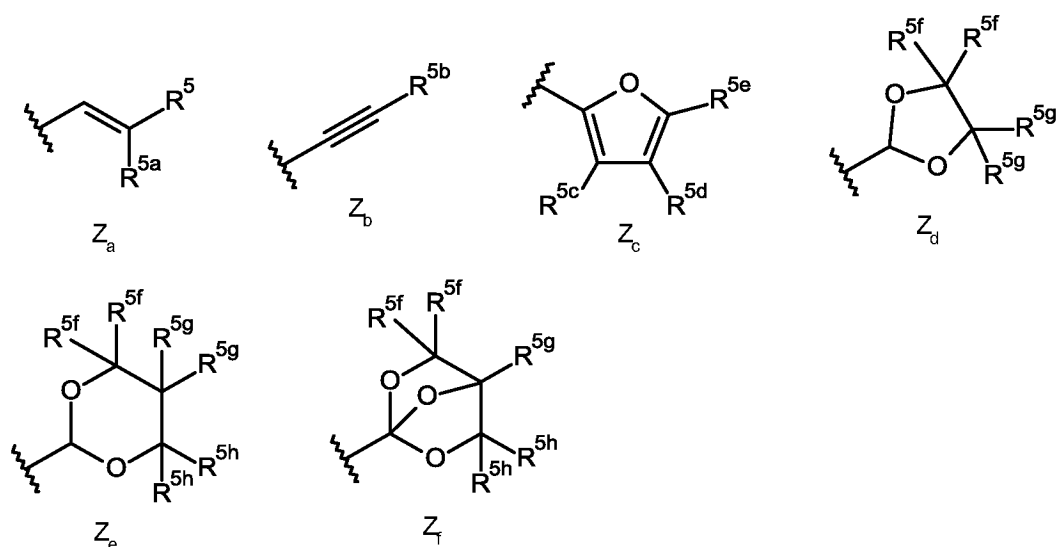
каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, –ОН и –NH₂;

5

Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OR³, –CH(OR⁴)(OR^{4a}), –C(OR⁴)(OR^{4a})(OR^{4b}), –C(O)OR¹⁰, –C(O)NR⁶R⁷ и –S(O)₂OR¹⁰; или

10

Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a, Z_b, Z_c, Z_d, Z_e и Z_f, приведенных ниже,



где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I); и

15 R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, –C(O)OR^{10a} и –C(O)R^{10a};

каждый из R^4 , R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

20

каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, метила и метокси;

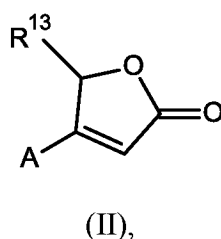
R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила; и

5

R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила;

при этом указанный способ предусматривает

10 осуществление реакции соединения формулы (II),



15 где A определен выше;

R^{13} выбран из группы, состоящей из галогена, $=O$, $-OR^{16}$ и $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или

R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный

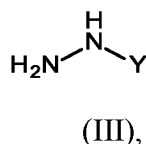
20 гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы; и

R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, $-C(O)OR^{10a}$ и $-C(O)R^{10a}$;

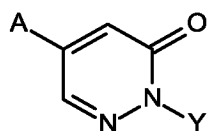
R^{10a} определен в данном документе;

с соединением формулы (III):

25



где Y определен в данном документе, с получением соединения формулы (I);

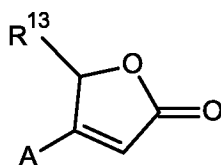


(I),

где A и Y определены в данном документе.

5

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предусматривается промежуточное соединение формулы (II):



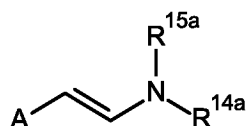
(II),

10

где A и R¹³ определены в данном документе.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения дополнительно предусматривается промежуточное соединение формулы (IV):

15



(IV),

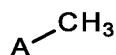
где A, R^{14a} и R^{15a} определены в данном документе.

20

В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (IV) для получения соединения формулы (I).

В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (VI) для получения соединения формулы (I),

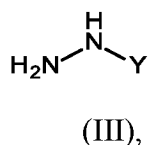
25



(VI),

где A определен в данном документе.

В соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения предусматривается
5 применение соединения формулы (III) для получения соединения формулы (I),



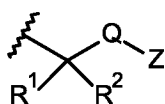
где Y определен в данном документе.

10

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆алкил" относится к углеводородному
радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов
углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных связей, содержащей от одного до
шести атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы с
15 помощью одинарной связи. C₁-C₄алкил и C₁-C₂алкил следует истолковывать
соответствующим образом. Примеры C₁-C₆алкила включают без ограничения метил,
этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил и 1-диметилэтил (*трет*-бутил).

При использовании в данном документе термин "C₁-C₆алкокси" означает радикал
20 формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁-C₆алкильный радикал, который в целом
определен выше. Примеры C₁-C₆алкокси включают без ограничения метокси, этокси,
пропокси, изопропокси и *трет*-бутокси.

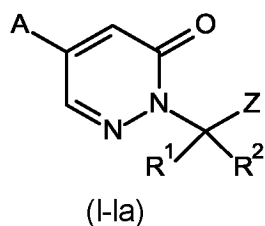
Соединения формулы (I), где Y представляет собой группу Y-I, приведенную ниже,



25

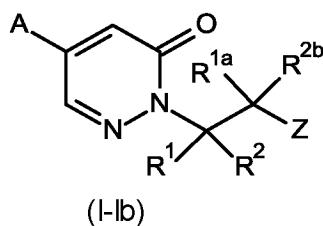
Y-I

и m равняется 0, могут быть представлены соединением формулы (I-Ia), показанной
ниже,



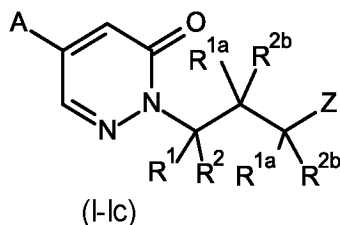
где R^1 , R^2 , A и Z определены для соединений формулы (I).

Соединения формулы (I), где Y представляет собой Y-I, и m равняется 1, могут быть
5 представлены соединением формулы (I-Ib), показанной ниже,



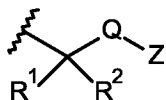
где R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , A и Z определены для соединений формулы (I).

Соединения формулы (I), где Y представляет собой Y-I, и m равняется 2, могут быть
10 представлены соединением формулы (I-Ic), показанной ниже,



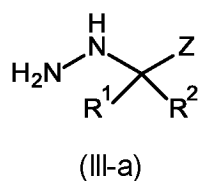
где R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , A и Z определены для соединений формулы (I).

Соединения формулы (III), где Y представляет собой группу Y-I, приведенную ниже,



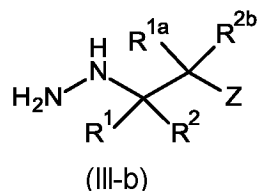
Y-I

и m равняется 0, могут быть представлены соединением формулы (III-a), показанной
ниже,



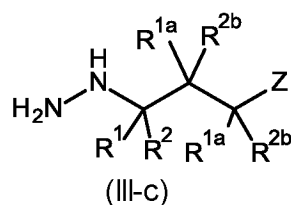
где R^1 , R^2 , A и Z определены в данном документе.

Соединения формулы (III), где Y представляет собой Y-I, и m равняется 1, могут быть представлены соединением формулы (III-b), показанной ниже,



где R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , A и Z определены в данном документе.

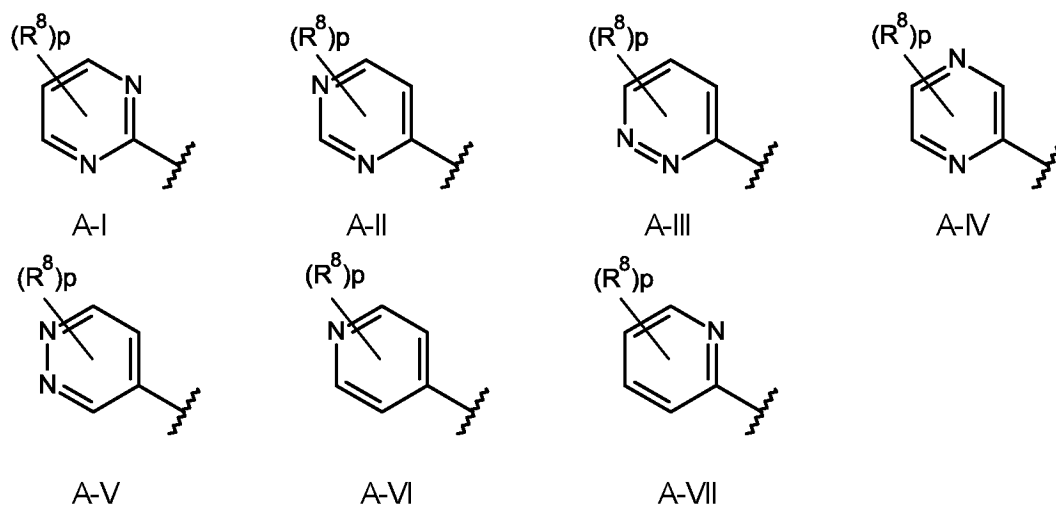
Соединения формулы (III), где Y представляет собой Y-I, и m равняется 2, могут быть представлены соединением формулы (III-c), показанной ниже,



где R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , A и Z определены в данном документе.

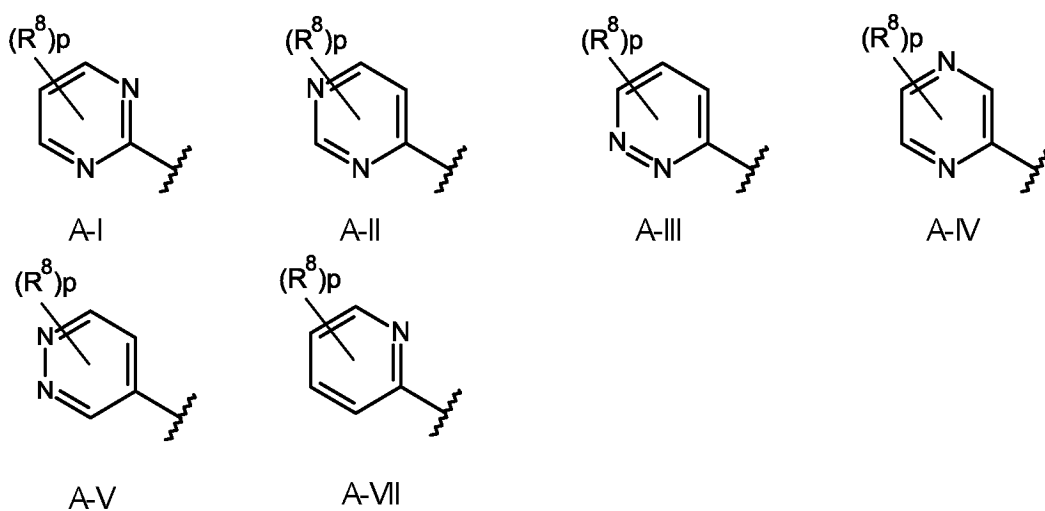
В следующем списке представлены определения, включающие предпочтительные определения для заместителей m, p, A, Q, Y, Z, Z^2 , R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{10a} , R^{13} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14} , R^{15} , R^{14a} , R^{15a} , R^{16} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} со ссылкой на способ в соответствии с настоящим изобретением. Применительно к любому из этих заместителей любое из определений, приведенных ниже, можно комбинировать с любым определением любого другого заместителя, приведенным ниже или в других частях данного документа.

A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I – A-VII, приведенных ниже,



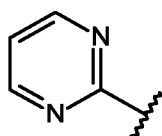
где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2 (предпочтительно p равняется 0 или 1, более предпочтительно p равняется 0).

Предпочтительно А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I, A-II, A-III, A-IV, A-V и A-VII, приведенных ниже,

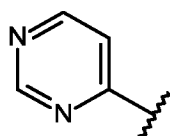


где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2 (предпочтительно p равняется 0 или 1, более предпочтительно p равняется 0).

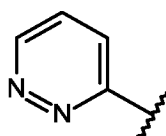
Более предпочтительно А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул А-Ia, А-IIa, А-IIIa, А-IVa, А-Va и А-VIIa, приведенных ниже,



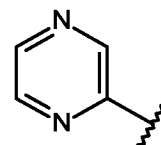
A-Ia



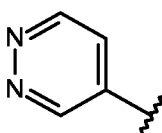
A-IIa



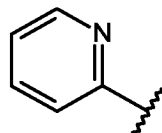
A-IIIa



A-IVa



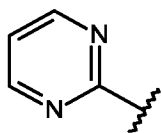
A-Va



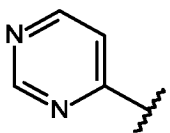
A-VIIa

5 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I).

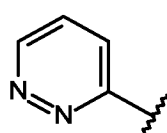
Еще более предпочтительно А выбран из группы, состоящей из формул А-Ia – А-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



A-IIIa

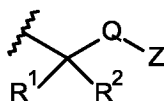
10

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I).

Наиболее предпочтительно А представляет собой группу А-Ia или А-IIIa.

15

Y представляет собой водород или группу Y-I, приведенную ниже,



Y-I

В одном варианте осуществления Y представляет собой водород.

20

В другом варианте осуществления Y представляет собой группу Y-I.

R^1 представляет собой водород или метил, предпочтительно R^1 представляет собой водород.

5 R^2 представляет собой водород или метил, предпочтительно R^2 представляет собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 и R^2 представляют собой водород.

10 Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$. Предпочтительно Q представляет собой CH_2 .

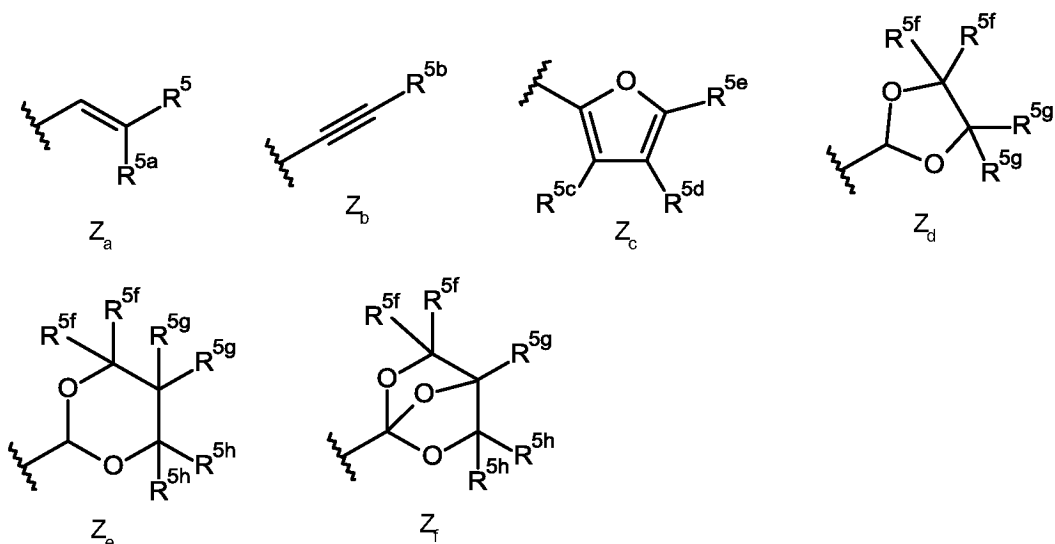
m равняется 0, 1 или 2, предпочтительно m равняется 1 или 2. Наиболее предпочтительно m равняется 1.

15 Каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, –ОН и –NH₂. Более предпочтительно каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила. Наиболее предпочтительно R^{1a} и R^{2b} представляют собой водород.

20 Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OR³, –CH(OR⁴)(OR^{4a}), –C(OR⁴)(OR^{4a})(OR^{4b}), –C(O)OR¹⁰, –C(O)NR⁶R⁷ и –S(O)₂OR¹⁰. Предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OR³, –C(O)OR¹⁰, –C(O)NR⁶R⁷ и –S(O)₂OR¹⁰. Более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OH, –C(O)OR¹⁰, –C(O)NH₂ и –S(O)₂OR¹⁰. Еще более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OH, –C(O)OR¹⁰ и –S(O)₂OR¹⁰. Даже более предпочтительно Z выбран из

25 группы, состоящей из –CN, –C(O)OR¹⁰ и –S(O)₂OR¹⁰. Даже более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –C(O)OCH₂CH₃, –C(O)OC(CH₃)₃, –C(O)OH, –S(O)₂OCH₂C(CH₃)₃ и –S(O)₂OH. При этом еще более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –C(O)OCH₂CH₃, –C(O)OC(CH₃)₃ и –C(O)OH.

30 В альтернативном варианте осуществления Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a, Z_b, Z_c, Z_d, Z_e и Z_f, приведенных ниже,



где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I). Предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_b , Z_d , Z_e и Z_f . Более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_d и Z_e .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой $-C(O)OR^{10}$, и R^{10} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно Z представляет собой $-C(O)OCH_2CH_3$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OR^{10}$ и $-S(O)_2OR^{10}$, или Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_d и Z_e . Предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2OR^{10}$ и $-CH=CH_2$.

Специалист в данной области техники поймет, что Z^2 , приведенный ниже, представляет собой разновидность Z для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Z^2 представляет собой $-C(O)OH$ или $-S(O)_2OH$. Предпочтительно Z^2 представляет собой $-C(O)OH$.

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(O)OR^{10a}$ и $-C(O)R^{10a}$. Предпочтительно R^3 представляет собой водород или $-C(O)OR^{10a}$. Наиболее предпочтительно R^3 представляет собой водород.

- 5 Каждый из R^4 , R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила. Предпочтительно каждый из R^4 , R^{4a} и R^{4b} представляет собой метил.

- 10 Каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила. Наиболее предпочтительно каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} представляет собой водород.

- 15 Каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Предпочтительно каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или метил. Наиболее предпочтительно каждый из R^6 и R^7 представляет собой водород.

- 20 Каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, метила и метокси. Предпочтительно R^8 представляет собой галоген (предпочтительно хлор или бром) или метил. Более предпочтительно R^8 представляет собой хлор или бром.

- 25 R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила. Предпочтительно R^{10} представляет собой группу, состоящую из водорода и C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила, 2,2-диметилпропила и *трет*-бутила.

- 30 R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила. Предпочтительно R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и фенила. Более предпочтительно R^{10a} представляет собой группу, состоящую из водорода и C_1 - C_6 алкила.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{10} представляет собой этил или *трет*-бутил. Предпочтительно R^{10} представляет собой этил.

R^{13} выбран из группы, состоящей из галогена, $=O$, $-OR^{16}$ и $-NR^{14}R^{15}$. Предпочтительно R^{13} выбран из группы, состоящей из хлора, $-OR^{16}$ и $-NR^{14}R^{15}$. Более предпочтительно R^{13} выбран из группы, состоящей из хлора, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-N(Me)_2$, морфолина, пиперидинила и пирролидинила. Еще более предпочтительно R^{13} выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-N(Me)_2$, морфолина, пиперидинила и пирролидинила. Даже еще более предпочтительно R^{13} выбран из группы, состоящей из $-OH$, морфолина, пиперидинила и пирролидинила. Даже еще более предпочтительно R^{13} представляет собой $-OH$ или морфолинил. Наиболее предпочтительно R^{13} представляет собой морфолинил.

Каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^{16}$ и $-NR^{14}R^{15}$. Предпочтительно каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из хлора, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-N(Me)_2$, морфолина, пиперидинила и пирролидинила. Более предпочтительно каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, морфолина, пиперидинила и пирролидинила.

В качестве альтернативы R^{13a} и R^{13b} вместе представляют собой $=O$.

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Предпочтительно R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и этила. Еще более предпочтительно R^{14} и R^{15} независимо представляют собой водород или метил. Наиболее предпочтительно R^{14} и R^{15} представляют собой метил.

В качестве альтернативы R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы. Предпочтительно R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота и кислорода. Более предпочтительно R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота и кислорода. Еще более предпочтительно R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один

дополнительный атом кислорода. Наиболее предпочтительно R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную, пиперидинильную или пирролидинильную группу.

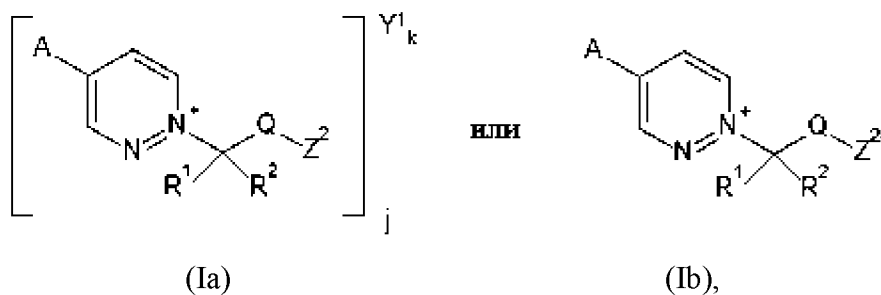
- 5 R^{14a} и R^{15a} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и фенила. Предпочтительно R^{14a} и R^{15a} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно R^{14a} и R^{15a} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и этила. Еще более предпочтительно R^{14a} и R^{15a} независимо представляют собой водород или метил.
- 10 Наиболее предпочтительно R^{14a} и R^{15a} представляют собой метил.

- В качестве альтернативы R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и
- 15 серы. Предпочтительно R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота и кислорода. Более предпочтительно R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно
- 20 содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота и кислорода. Еще более предпочтительно R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный атом кислорода. Еще более предпочтительно R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную,
- 25 пиперидинильную или пирролидинильную группу. Наиболее предпочтительно R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильную группу.

- R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, $-C(O)OR^{10a}$ и $-C(O)R^{10a}$.
- 30 Предпочтительно R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и $-C(O)OR^{10a}$. Более предпочтительно R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Еще более предпочтительно R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, метила и этила.

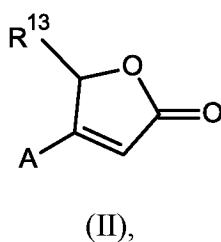
Предпочтительно соединение формулы (I) дополнительно подвергают сульфуризации, алкилированию (при необходимости), окислительной десульфуризации, гидролизу, окислению и/или солевому обмену (т. е. превращают) с получением агрономически приемлемой соли формулы (Ia) или цвиттер-иона формулы (Ib),

5



где Y^1 представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3 (предпочтительно Y^1 представляет собой Cl^- , и j и k равняются 1), и A , R^1 , R^2 и Q определены в данном документе, и Z^2 представляет собой $-C(O)OH$ или $-S(O)_2OH$ (специалист в данной области техники поймет, что Z^{2-} представляет собой $-C(O)O^-$ или $-S(O)_2O^-$).

15 Настоящее изобретение дополнительно предусматривает промежуточное соединение формулы (II),

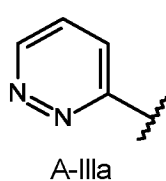
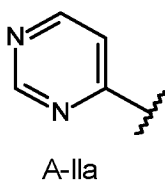
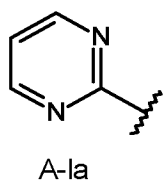


где A и R^{13} определены в данном документе.

20

Предпочтительно в промежуточном соединении формулы (II),

A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-Ia, A-IIa и A-IIIa, приведенных ниже,

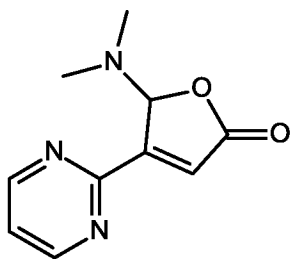


где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (II) (предпочтительно A представляет собой группу A-Ia или A-IIIa); и R^{13} выбран из группы, состоящей из хлора, -OH, -OMe, -OEt, -N(Me)₂, морфолина, пиперидинила и пирролидинила.

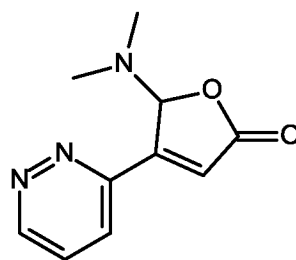
5

Более предпочтительно промежуточное соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (II-I), (II-II), (II-III), (II-IV), (II-V), (II-VI), (II-VII), (II-VIII), (II-IX), (II-X), (II-XI), (II-XII), (II-XIII), (II-XIV), (II-XV), (II-XVI), (II-XVII), (II-XVIII), (II-XIX), (II-XX), (II-XXI), (II-XXII), (II-XXIII) и (II-XXIV), приведенных ниже,

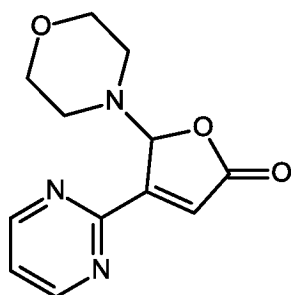
10



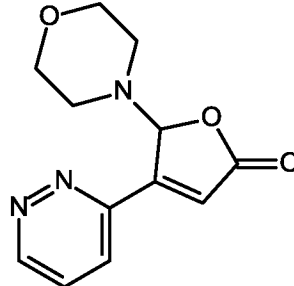
(II-I)



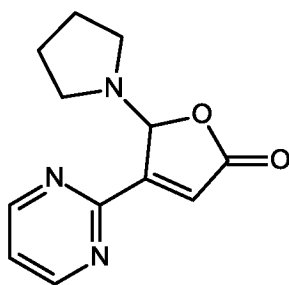
(II-II)



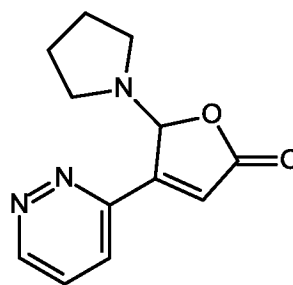
(II-III)



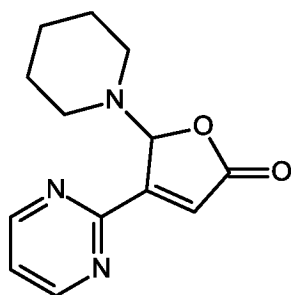
(II-IV)



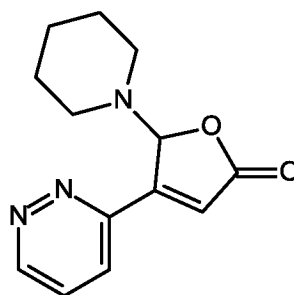
(II-V)



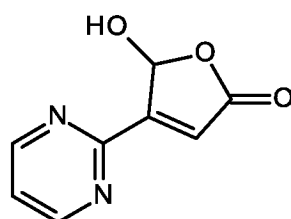
(II-VI)



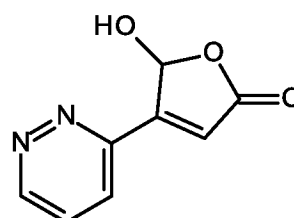
(II-VII)



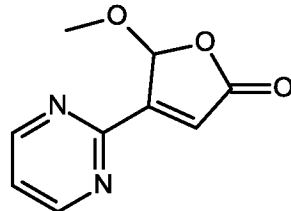
(II-VIII)



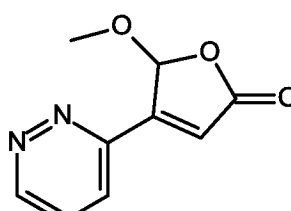
(II-IX)



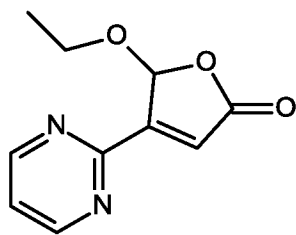
(II-X)



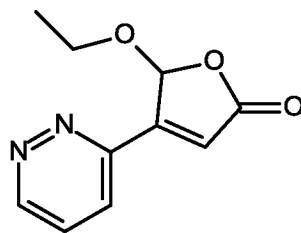
(II-XI)



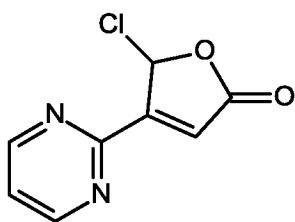
(II-XII)



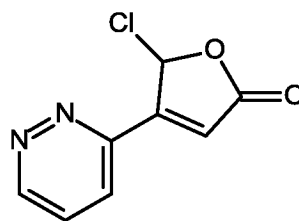
(II-XIII)



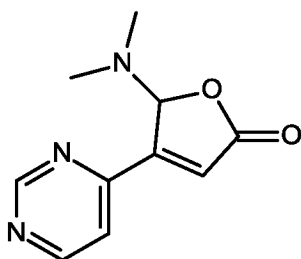
(II-XIV)



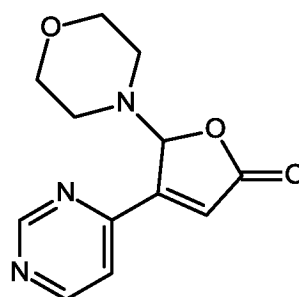
(II-XV)



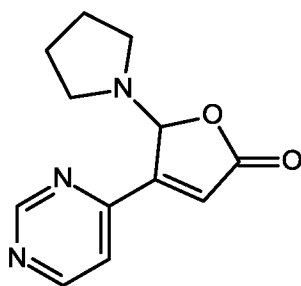
(II-XVI)



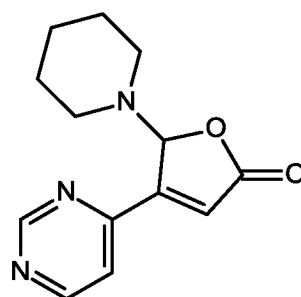
(II-XVII)



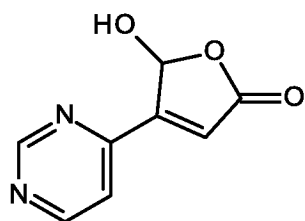
(II-XVIII)



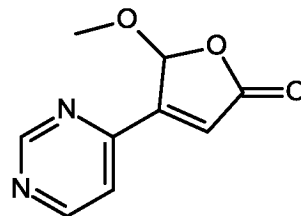
(II-XIX)



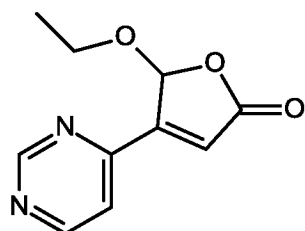
(II-XX)



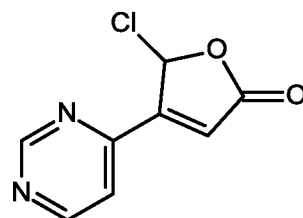
(II-XXI)



(II-XXII)



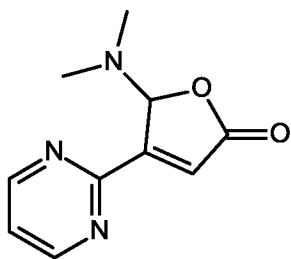
(II-XXIII)



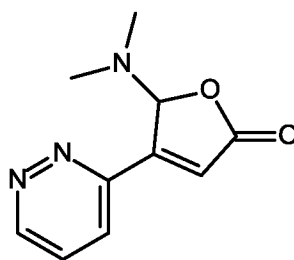
(II-XXIV)

Еще более предпочтительно промежуточное соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (II-I), (II-II), (II-III), (II-IV), (II-V), (II-VI), (II-VII), (II-VIII), (II-IX), (II-X), (II-XI), (II-XII), (II-XIII), (II-XIV), (II-XV) и (II-XVI),

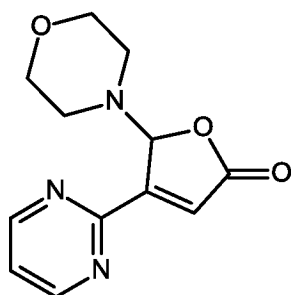
5 приведенных ниже,



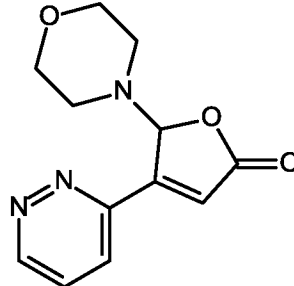
(II-I)



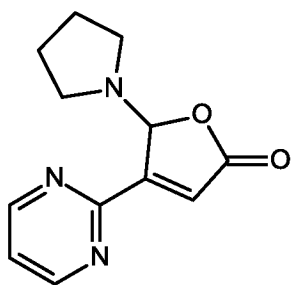
(II-II)



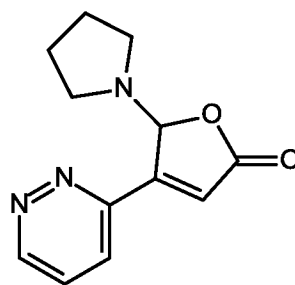
(II-III)



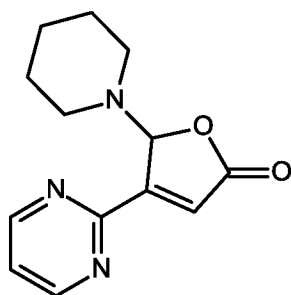
(II-IV)



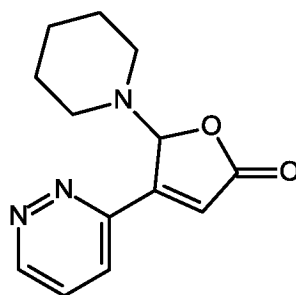
(II-V)



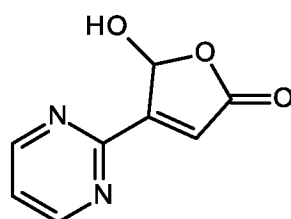
(II-VI)



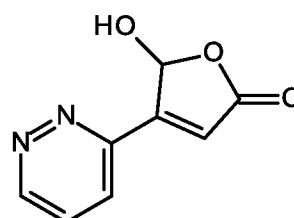
(II-VII)



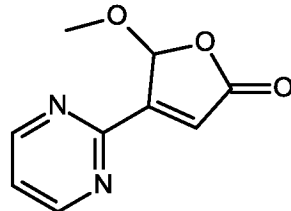
(II-VIII)



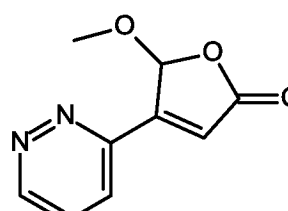
(II-IX)



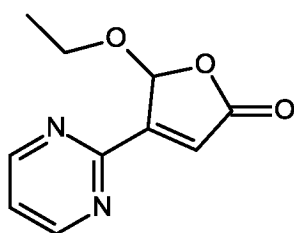
(II-X)



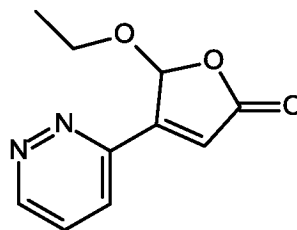
(II-XI)



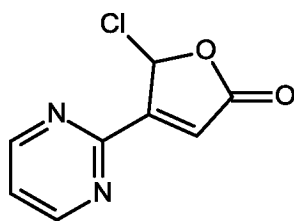
(II-XII)



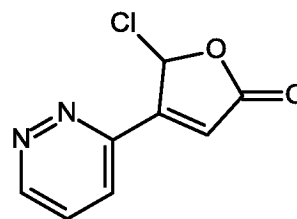
(II-XII)



(II-XIV)

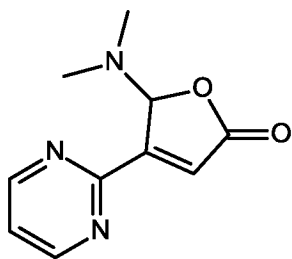


(II-XV)

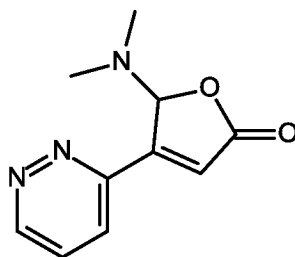


(II-XVI)

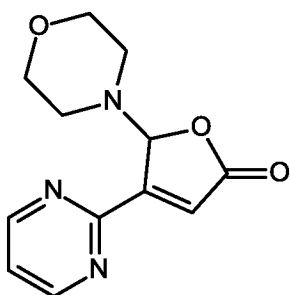
Еще более предпочтительно промежуточное соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (II-I), (II-II), (II-III), (II-IV), (II-V), (II-VI), (II-VII), (II-VIII), (II-IX) и (II-X), приведенных ниже,



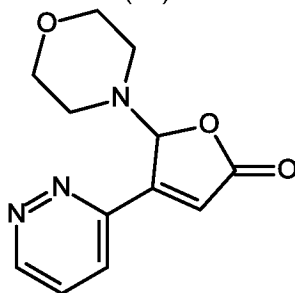
(II-I)



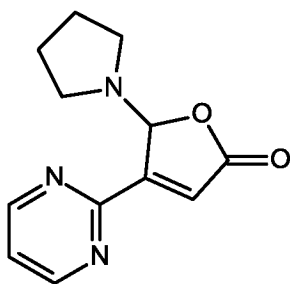
(II-II)



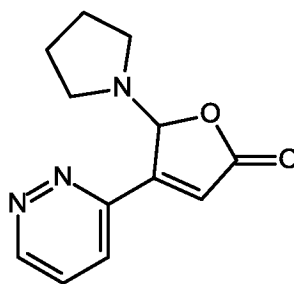
(II-III)



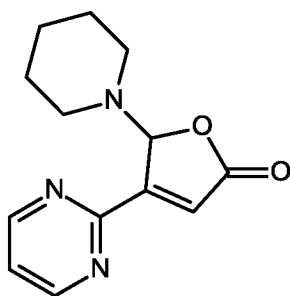
(II-IV)



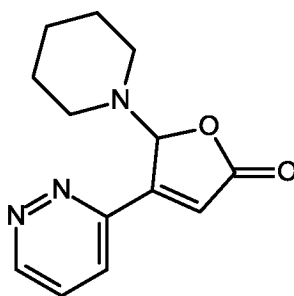
(II-V)



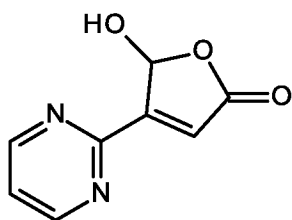
(II-VI)



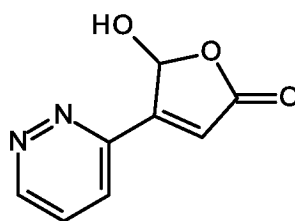
(II-VII)



(II-VIII)

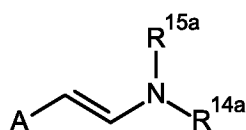


(II-IX)



(II-X)

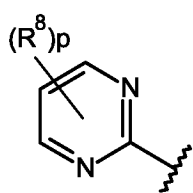
В настоящем изобретении дополнительно предусматривается промежуточное соединение формулы (IV):



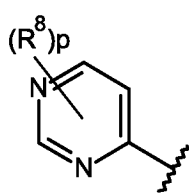
5

(IV),

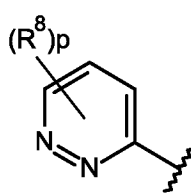
где А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул А-I, А-II, А-III, А-IV, А-V и А-VII, приведенных ниже,



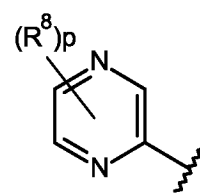
A-I



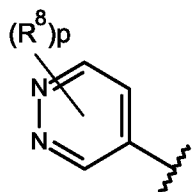
A-II



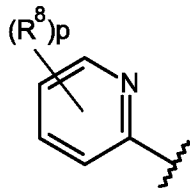
A-III



A-IV



A-V



A-VII

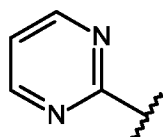
10 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), р и R⁸ определены; и

R^{14a} и R^{15a} независимо выбраны из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и фенила; или

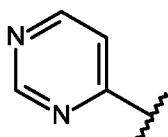
15 R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы.

Предпочтительно в промежуточном соединении формулы (IV),

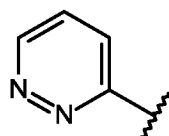
20 А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул А-Ia, А-IIa и А-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



A-IIIa

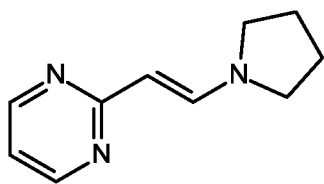
где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (IV) (предпочтительно А представляет собой группу А-Ia или А-IIIa); и

R^{14a} и R^{15a} независимо выбраны из C_2 - C_6 алкила; или

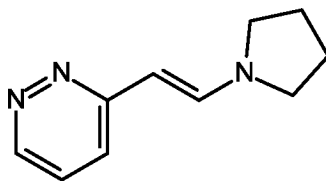
- 5 R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный атом кислорода (предпочтительно R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную, пиперидинильную или пирролидинильную группу).

10

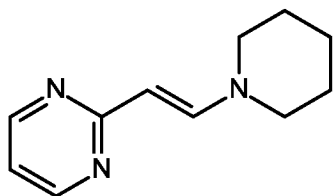
Более предпочтительно соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (IV-I), (IV-II), (IV-III), (IV-IV), (IV-V), (IV-VI), (IV-VII), (IV-VIII) и (IV-IX), приведенных ниже,



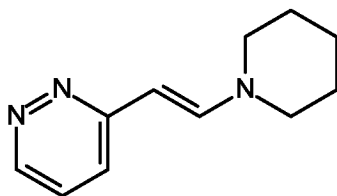
(IV-I)



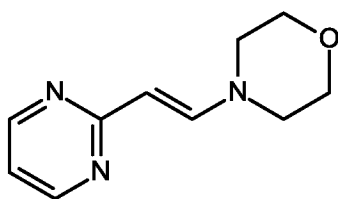
(IV-II)



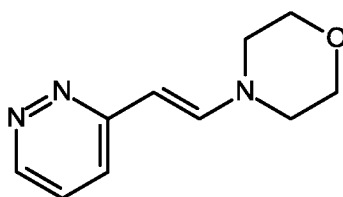
(IV-III)



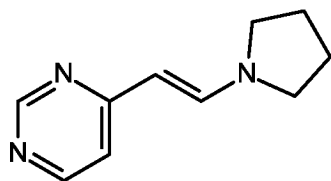
(IV-IV)



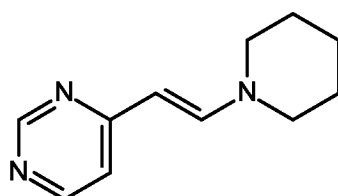
(IV-V)



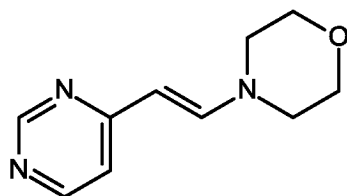
(IV-VI)



(IV-VII)

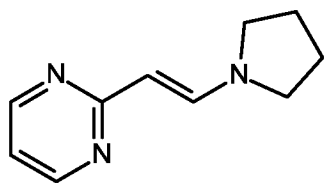


(IV-VIII)

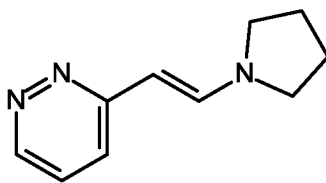


(IV-IX)

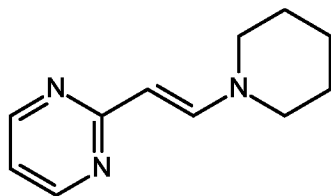
Еще более предпочтительно соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (IV-I), (IV-II), (IV-III), (IV-IV), (IV-V) и (IV-VI), приведенных ниже,



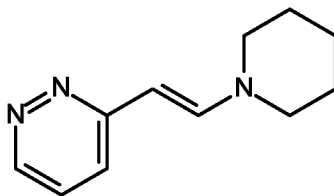
(IV-I)



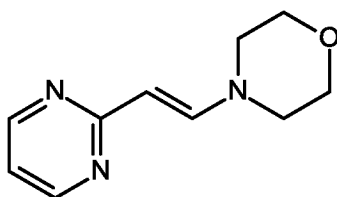
(IV-II)



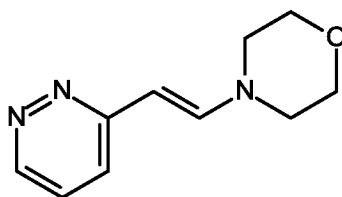
(IV-III)



(IV-IV)

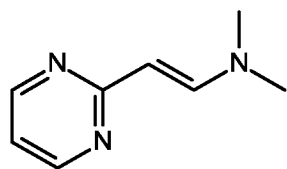


(IV-V)

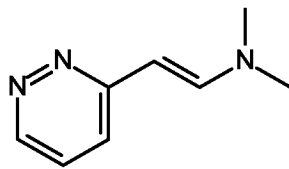


(IV-VI)

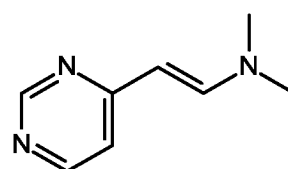
В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV-Ia), (IV-IIa) или (IV-IIIa),
5 приведенных ниже,



(IV-Ia)

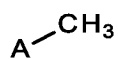


(IV-IIa)



(IV-IIIa)

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (VI) для получения соединения формулы (I),
10

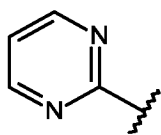


(VI),

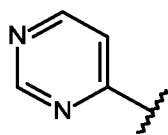
где А определен в данном документе.

Предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (VI) для получения соединения формулы (I), где

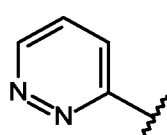
A выбран из группы, состоящей из формул A-Ia – A-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



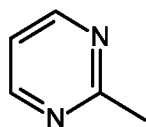
A-IIa



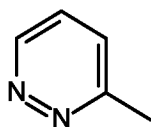
A-IIIa

- 5 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (VI).

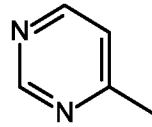
Более предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (VI-I), (VI-II) или соединения формулы (VI-III), приведенных ниже,



(VI-I)



(VI-II)



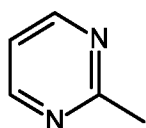
(VI-III)

10

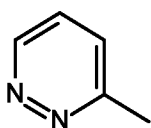
для получения соединения формулы (I).

Еще более предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (VI-I) или соединения формулы (VI-II), приведенных ниже,

15



(VI-I)

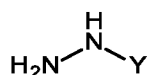


(VI-II)

для получения соединения формулы (I).

- 20 Соединения формулы (VI) либо являются известными в литературе, либо их можно получать с помощью известных из литературы способов.

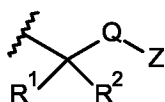
В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (III) для получения соединения формулы (I),



(III),

где Y определен в данном документе.

- 5 Предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (III), где Y представляет собой водород или группу Y-I, приведенную ниже,



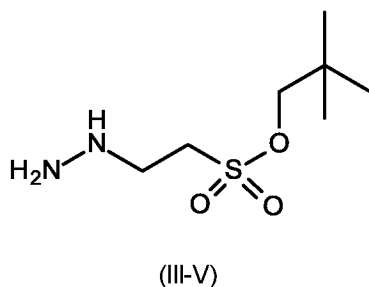
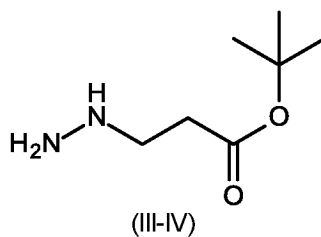
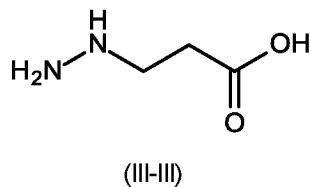
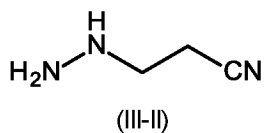
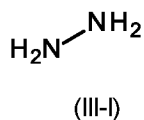
Y-I

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (III); и

- 10 R¹ представляет собой водород;
 R² представляет собой водород;
 Q представляет собой (CR^{1a}R^{2b})_m;
 m равняется 1;
 каждый из R^{1a} и R^{2b} представляет собой водород;
- 15 Z выбран из группы, состоящей из -CN, -CH₂OH, -C(O)OR¹⁰, и -S(O)₂OR¹⁰ (предпочтительно -CN, -C(O)OR¹⁰ и -S(O)₂OR¹⁰); и
 R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила (предпочтительно R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила, 2,2-диметилпропила и *трет*-бутила).

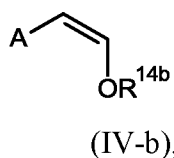
20

Более предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (III-I), (III-II), (III-III), (III-IV) или (III-V), приведенных ниже,



для получения соединения формулы (I).

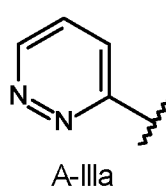
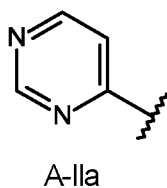
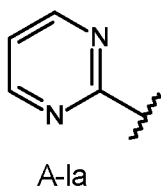
В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (IV-b) (или его соли) для получения соединения формулы (I),



где A определен в данном документе, и R^{14b} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

Предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (IV-b) (или его соли) для получения соединения формулы (I), где

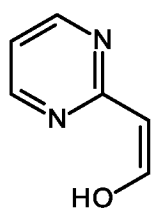
A выбран из группы, состоящей из формулы A-Ia – A-IIIa (предпочтительно A-Ia или A-IIIa), приведенных ниже,



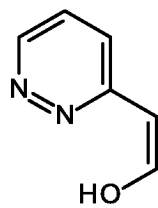
где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (IV-b); и

R^{14b} представляет собой водород.

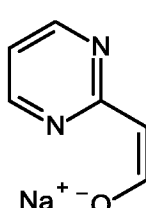
- 5 Более предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (IV-Ib), (IV-IIb), (IV-IIIb), (IV-IVb), (IV-Vb), (IV-VIb), (IV-VIIb), (IV-VIIIb) или (IV-IXb), приведенных ниже,



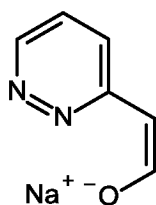
(IV-Ib)



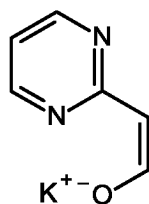
(IV-IIb)



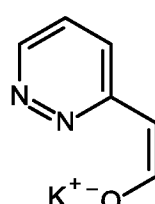
(IV-IIIb)



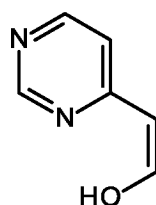
(IV-IVb)



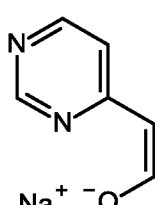
(IV-Vb)



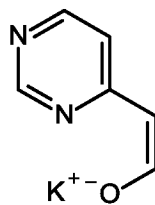
(IV-VIb)



(IV-VIIb)



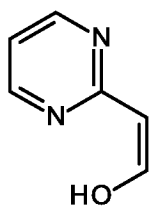
(IV-VIIIb)



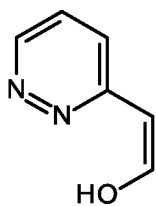
(IV-IXb)

- 10 для получения соединения формулы (I).

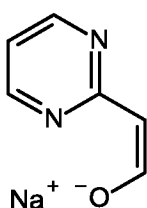
Еще более предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (IV-Ib), (IV-IIb), (IV-IIIb), (IV-IVb), (IV-Vb) или (IV-VIb), приведенных ниже,



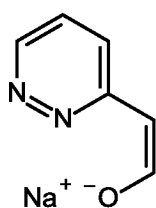
(IV-Ib)



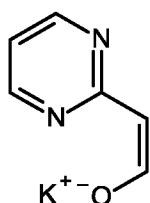
(IV-IIb)



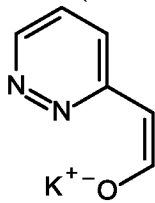
(IV-IIIb)



(IV-IVb)



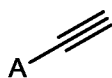
(IV-Vb)



(IV-VIb)

для получения соединения формулы (I).

- 5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (IV-с) для получения соединения формулы (I),

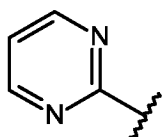


(IV-с),

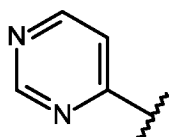
- 10 где A определен в данном документе.

Предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (IV-с) для получения соединения формулы (I), где

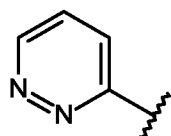
A выбран из группы, состоящей из формул A-Ia – A-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



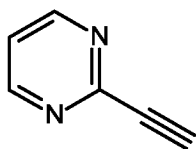
A-IIa



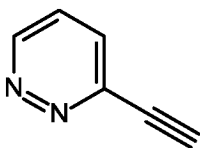
A-IIIa

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (IV-с).

- 5 Более предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (IV-Ic) или (IV-IIc), приведенных ниже,



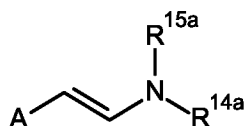
(IV-Ic)



(IV-IIc)

- 10 В настоящем изобретении дополнительно предусматривается способ, соответствующий указанному выше, где соединение формулы (II) получают путем

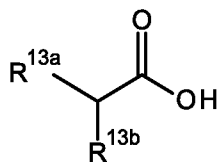
осуществления реакции соединения формулы (IV):



(IV),

где A, R^{14a} и R^{15a} определены в данном документе;

с соединением формулы (V):

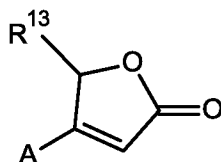


(V),

где каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OR¹⁶ и -NR¹⁴R¹⁵ (предпочтительно каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы,

состоящей из -ОН, морфолина, пиперидинила и пирролидинила); или R^{13a} и R^{13b} вместе представляют собой =O;

где R^{14} , R^{15} и R^{16} определены в данном документе, с получением соединения формулы (II):

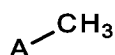


(II),

где A и R^{13} определены в данном документе.

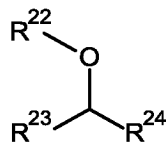
В настоящем изобретении также дополнительно предусматривается способ, где соединение формулы (IV) получают путем

осуществления реакции соединения формулы (VI):



(VI),

где A определен в данном документе, с соединением формулы (VII):



(VII),

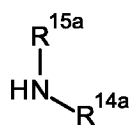
где R^{22} представляет собой C_1 - C_6 алкил (предпочтительно метил);

R^{23} и R^{24} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси и $-NR^{25}R^{26}$ (предпочтительно метокси и $N(Me)_2$);

R^{25} и R^{26} независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила; или

R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы;

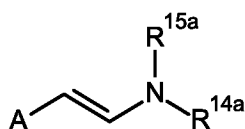
и соединением формулы (VIII):



(VIII),

где R^{14a} и R^{15a} определены в данном документе;

5 с получением соединения формулы (IV):

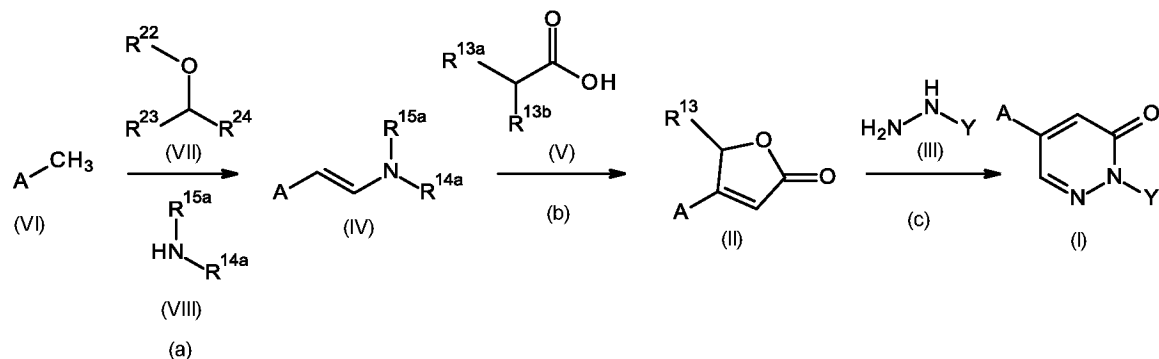


(IV),

где A, R^{14a} и R^{15a} определены в данном документе.

10 На схеме 1, приведенной ниже, более подробно описаны реакции по настоящему изобретению. Определения заместителей определены в данном документе.

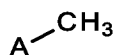
Схема 1.



15

Стадия (а). Формилирование

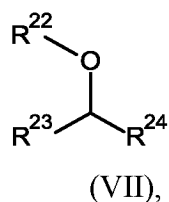
Соединения формулы (IV) можно получать путем осуществления реакции соединения формулы (VI),



(VI),

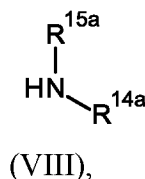
где A определен в данном документе, с соединением формулы (VII):

20



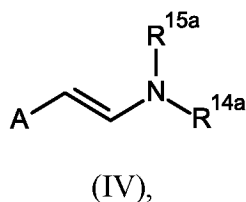
где R^{22} , R^{23} и R^{24} определены в данном документе;

5 и соединением формулы (VIII):



где R^{14a} и R^{15a} определены в данном документе;

10 с получением соединения формулы (IV):



где A, R^{14a} и R^{15a} определены в данном документе.

15 Как правило, способ, описанный на стадии (а), осуществляют в присутствии каталитического количества кислоты или каталитической смеси кислот, таких как без ограничения трифторуксусная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, пивалевая кислота, пропионовая кислота, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол, метансульфоновая кислота, 20 хлористоводородная кислота или серная кислота. Предпочтительно стадию (а) способа осуществляют в присутствии кислоты с неалкилируемым анионом, таким как без ограничения бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), 2,6-ди-*трет*-бутилфенол или 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол.

Количество кислоты, как правило, составляет от 0,05 до 40 мол. % (в пересчете на 25 соединение формулы (VI)), предпочтительно от 0,1 до 20 мол. %.

Способ, описанный на стадии (а), можно осуществлять при отсутствии растворителя, или в растворителе, или в смеси растворителей, таких как без ограничения

тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, *трет*-бутилметилловый эфир, *трет*-амилметилловый эфир, циклопентилметилловый эфир, диметоксиметан, диэтоксиметан, дипропоксиметан, 1,3-диоксолан, этилацетат, диметилкарбонат, дихлорметан, дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, бензонитрил, толуол, 1,4-диоксан или сульфолан.

Данную стадию можно осуществлять при температуре от 0°C до 230°C, предпочтительно от 150°C до 230°C, более предпочтительно от 180°C до 220°C.

В другом варианте осуществления данную стадию можно осуществлять при температуре от 50°C до 110°C.

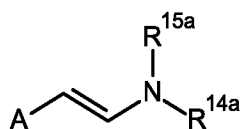
Специалисту в данной области техники будет понятно, что непрореагировавший исходный материал, соединение формулы (VI), (VII) или (VIII), можно извлекать и применять повторно.

Предпочтительно данную стадию проводят в закрытом сосуде (например, без ограничения в автоклаве).

Предпочтительно данную стадию проводят с непрерывным удалением (например, без ограничения посредством фракционной перегонки под давлением) побочных продуктов (например, метанола и/или этанола). Более предпочтительно, если соединение формулы (VII) представляет собой триметил-ортоформиат или триэтил-ортоформиат, то реакцию проводят с непрерывным удалением метанола (если применяют триметил-ортоформиат) или этанола (если применяют триэтил-ортоформиат).

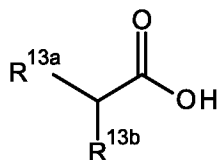
Стадия (b). Образование фуранона

Соединения формулы (II) можно получать путем осуществления реакции соединения формулы (IV):



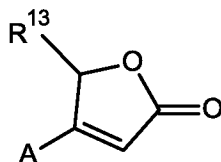
(IV),

где A, R^{14a} и R^{15a} определены в данном документе, с соединением формулы (V),



(V),

где каждый из R^{13a} и R^{13b} определен в данном документе, с получением соединения формулы (II):



(II),

где A и R¹³ определены в данном документе.

Как правило, способ, описанный на стадии (b), осуществляют в присутствии кислоты или смеси кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота, хлоруксусная кислота, трихлоруксусная кислота, пропионовая кислота, уксусная кислота, уксусный ангидрид, муравьиная кислота, н-бутановая кислота, н-пентановая кислота, н-гексановая кислота и пропионовый ангидрид. Более предпочтительно стадию (b) способа осуществляют в присутствии уксусной кислоты и/или муравьиной кислоты.

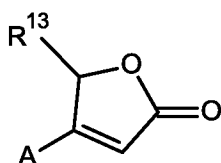
Как правило, способ, описанный на стадии (b), осуществляют в растворителе, или в смеси растворителей, таких как без ограничения вода, ацетонитрил, пропионитрил, метанол, изоамиловый спирт, изопропанол, трет-бутанол, трет-амиловый спирт, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон (NMP), уксусная кислота и пропионовая кислота.

Данную стадию реакции можно осуществлять при температуре от -78°C до 120°C , предпочтительно от -20°C до 60°C . Более предпочтительно от -10°C до 30°C .

Стадия (с). Расширение цикла

5

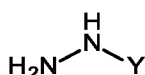
Соединение формулы (I) можно получать путем осуществления реакции соединения формулы (II):



(II),

10

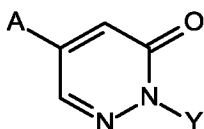
где A и R^{13} определены в данном документе, с соединением формулы (III),



(III),

15

где Y определен в данном документе, с получением соединения формулы (I):



(I),

20

где A и Y определены в данном документе.

25

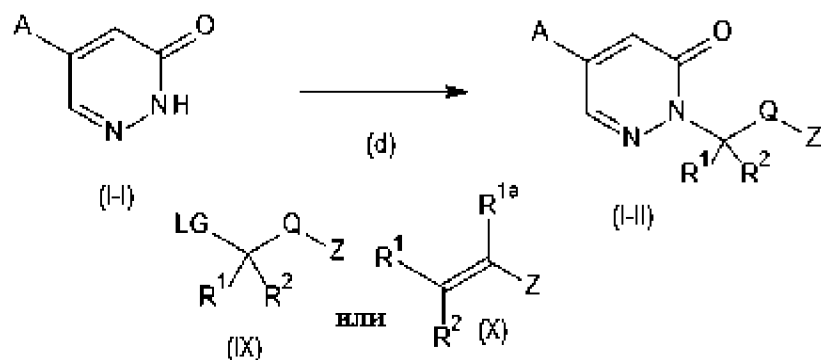
Как правило, в данном способе стадию (с) осуществляют в присутствии кислоты или смеси кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота, хлоруксусная кислота, трихлоруксусная кислота, пропионовая кислота, уксусная кислота, уксусный ангидрид, муравьиная кислота, н-бутановая кислота, н-пентановая кислота, н-гексановая кислота и пропионовый ангидрид. Более предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в присутствии уксусной кислоты и/или трифторуксусной кислоты.

- Как правило, способ, описанный на стадии (с), осуществляют в растворителе, или в смеси растворителей, таких как без ограничения спирты (такие как MeOH, iPrOH, EtOH, BuOH, tBuOH, трет-амиловый спирт), тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, *трет*-бутилметиловый эфир, *трет*-амилметиловый эфир, цикlopентилметиловый эфир, диметоксиметан, диэтоксиметан, дипропоксиметан, 1,3-диоксолан, этилацетат, диметилкарбонат, дихлорметан, дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, бензонитрил, 1,4-диоксан, сульфолан, уксусная кислота и пропионовая кислота. Предпочтительно способ, описанный на стадии (с), осуществляют в растворителе или в смеси растворителей, выбранных из группы, состоящей из MeOH, iPrOH, EtOH, BuOH, tBuOH и трет-амилового спирта.
- Данную стадию реакции можно осуществлять при температуре от -78°C до 120°C , предпочтительно от -20°C до 80°C . Более предпочтительно от -10°C до 60°C .

- Специалисту в данной области техники будет понятно, что температура способа в соответствии с настоящим изобретением может варьироваться на каждой из стадий (а), (b) и (с). Кроме того, данная вариабельность температуры также может отражать выбор применяемого растворителя.

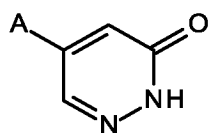
- Предпочтительно способ по настоящему изобретению осуществляют в инертной атмосфере, такой как атмосфера азота или аргона.

- На схеме 2, приведенной ниже, показана дополнительная стадия (d) алкилирования, которую можно осуществлять, если в соединении формулы (I) Y представляет собой водород.

Схема 2.Стадия (d). Алкилирование

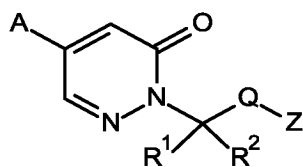
5

Соединения формулы (I-II) можно получать путем осуществления реакции соединения формулы (I-I):



(I-I),

10 где A определен в данном документе для соединения формулы (I), с подходящим алкилирующим средством с получением соединения формулы (I-II):



(I-II),

где A, R¹, R², Q и Z определены в данном документе для соединений формулы (I).

15

Как правило, в данном способе по настоящему изобретению такие подходящие алкилирующие средства могут содержать подходящую уходящую группу (соединения формулы (IX)), например, они могут включать без ограничения бромуксусную кислоту, метилбромацетат, 3-бромпропионовую кислоту, метил-3-бромпропионат, 2-
 20 бромэтансульфонат натрия, 2,2-диметилпропил-2-(трифторметилсульфонилокси)этансульфонат, 2-бром-N-метансульфонилацетамид, 3-бром-N-метансульфонилпропанамид и 3-хлор-2,2-диметилпропановую кислоту. В качестве альтернативы, алкилирующее средство, применяемое в способе по

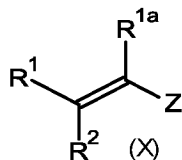
настоящему изобретению, может представлять собой соответствующим образом активированный электрофильный алкен (соединения формулы (X)), например, оно может включать без ограничения акриловую кислоту, метакриловую кислоту, акрилонитрил, кротоновую кислоту, 3,3-диметилакриловую кислоту, метилакрилат, этилакрилат, *трет*-бутилакрилат, этенсульфоновую кислоту, изопропилэтиленсульфонат и 2,2-диметилпропилэтенсульфонат.

Предпочтительно подходящее алкилирующее средство представляет собой либо соединение формулы (IX), либо соединение формулы (X),



где $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^{1a}, \text{Q}$ и Z определены в данном документе для соединений формулы (I), и LG представляет собой подходящую уходящую группу (предпочтительно хлор, бром или трифторметансульфонат).

Более предпочтительно подходящее алкилирующее средство представляет собой соединение формулы (X),

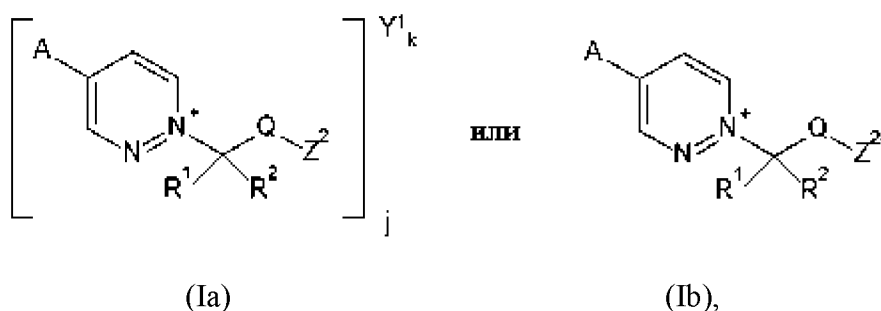


где, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^{1a}$ и Z определены выше для соединений формулы (I).

Еще более предпочтительно подходящее алкилирующее средство выбрано из группы, состоящей из акрилонитрила, этилакрилата и *трет*-бутилакрилата.

Как правило, стадию (d) данного способа осуществляют в присутствии основания или смеси оснований, таких как карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, триэтиламин, трипропиламин, трибутиламин, пиридин. Более предпочтительно стадию (d) способа осуществляют в присутствии карбоната калия.

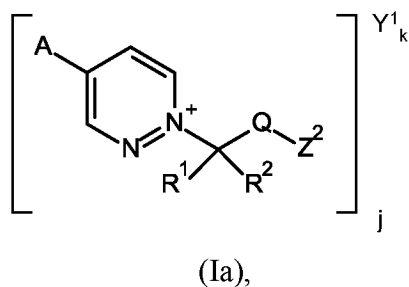
- Как правило, стадию (d) данного способа осуществляют в присутствии катализатора фазового переноса, такого как хлорид трикаприлметиламмония, бромид бензилтрибутиламмония, хлорид бензилтрибутиламмония, бромид бензилтриэтиламмония, хлорид бензилтриэтиламмония, хлорид
- 5 бензилтриметиламмония, бромид цетилпиридиния, хлорид цетилпиридиния, бромид цетилтриметиламмония, хлорид дидецилдиметиламмония, хлорид диметилдистеариламмония, бромид додецилтриметиламмония, хлорид додецилтриметиламмония, хлорид гексадецилтриметиламмония, хлорид метилтрибутиламмония, хлорид метилтрикаприлиламмония, хлорид
- 10 метилтриоктиламмония, хлорид фенилтриметиламмония, бромид тетрабутиламмония, хлорид тетрабутиламмония, фторид тетрабутиламмония, гидросульфат тетрабутиламмония, гидроксид тетрабутиламмония, йодид тетрабутиламмония, бромид тетраэтиламмония, хлорид тетраэтиламмония, гидроксид тетраэтиламмония, бромид тетраметиламмония, хлорид тетраметиламмония, бромид тетраоктиламмония, бромид тетрапропиламмония, гидроксид тетрапропиламмония, хлорид триэтилбензиламмония.
- 15 Предпочтительно стадию (d) способа осуществляют в присутствии хлорида триэтилбензиламмония, бромида бензилтриэтиламмония или бромида тетрабутиламмония.
- 20 Как правило, способ, описанный на стадии (d), осуществляют путем перемешивания соединения формулы (I-I) с алкилирующим средством формулы (IX) или (X) в растворителе или в смеси растворителей, таких как ацетон, дихлорметан, дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, вода, уксусная кислота или трифторуксусная кислота.
- 25 Реакцию можно осуществлять при температуре от $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, предпочтительно от $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 30 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) (которое может быть изображено как соединение формулы (I-I) или (I-II)) дополнительно превращают (например посредством сульфуризации, десульфуризации, гидролиза и/или солевого обмена, как показано на схеме 3, приведенной ниже) с получением агрономически приемлемой соли формулы (Ia) или цвиттер-иона формулы (Ib):



5 где Y^1 представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3 (предпочтительно Y^1 представляет собой Cl^- , и j и k равняются 1), и A , R^1 , R^2 и Q определены в данном документе, и Z^2 представляет собой $-C(O)OH$ или $-S(O)_2OH$ (специалист в данной области техники поймет, что Z^{2-} представляет собой $-C(O)O^-$ или $-S(O)_2O^-$).

10

Более предпочтительно соединение формулы (I) дополнительно превращают с получением соединения формулы (Ia):



15

где Y^1 представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3 (предпочтительно Y^1 представляет собой Cl^- , и j и k равняются 1), и A , R^1 , R^2 и Q определены в данном документе, и Z^2 представляет собой $-C(O)OH$.

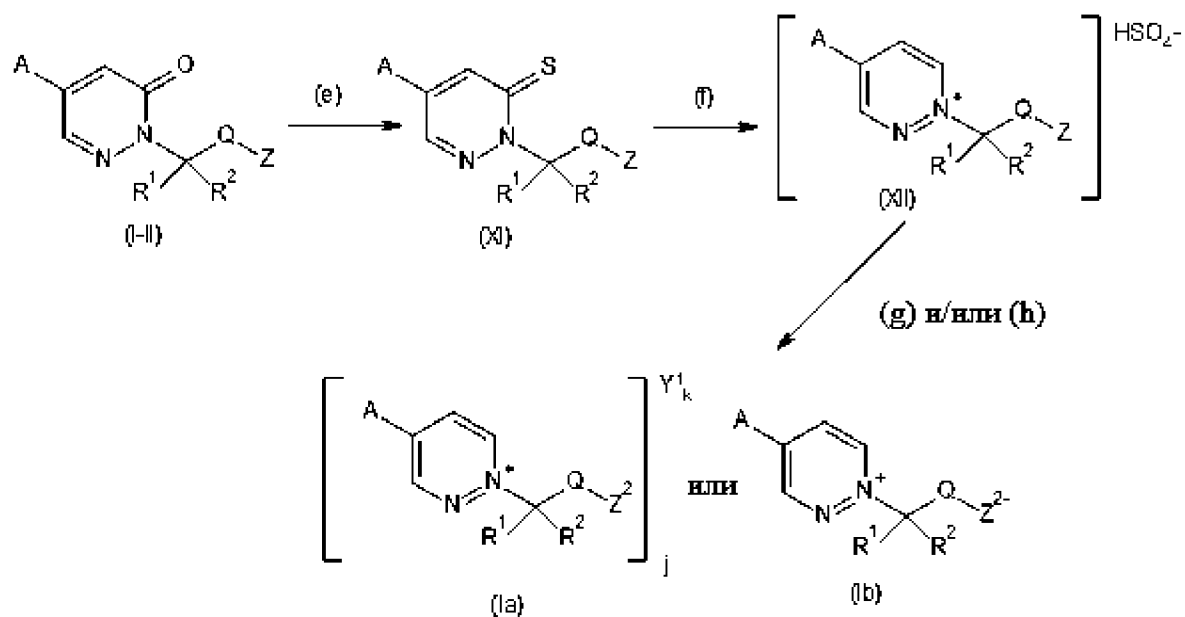
20

Предпочтительно в соединении формулы (Ia) Y^1 представляет собой хлорид, бромид, йодид, гидроксид, бикарбонат, ацетат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат, бензоат и нитрат, где j и k равняются 1. Более предпочтительно в соединении формулы (Ia) Y^1 представляет собой Cl^- , и j и k равняются 1.

25

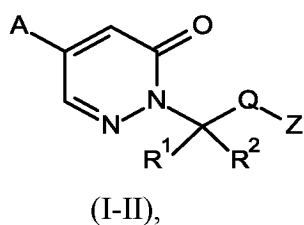
На схеме 3, приведенной ниже, показано, как соединение формулы (I) дополнительно превращают в соединение формулы (Ia) или (Ib).

Схема 3.

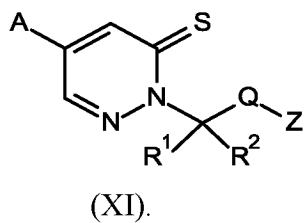


5 Стадия (е). Сульфуризация

Соединение формулы (XI) можно получать путем осуществления реакции соединения формулы (I-II):



где A, R¹, R², Q и Z определены в данном документе, с сульфурирующим средством с получением соединения формулы (XI):



Как правило, на стадии (е) данного способа примеры таких сульфорирующих средств включают без ограничения пентасульфид фосфора (P_2S_5) и реагент Лавессона (2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан). Предпочтительно сульфорирующее средство представляет собой пентасульфид фосфора.

5

Как правило, способ, описанный на стадии (е), осуществляют путем перемешивания соединения формулы (I-II) с сульфорирующим средством в растворителе или в смеси растворителей, таких как хлорбензол или пиридин.

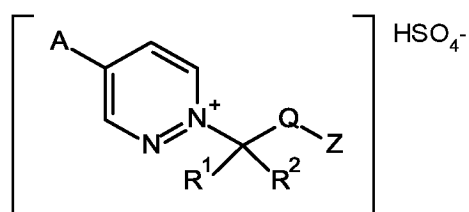
10 Реакцию можно осуществлять при температуре от 20°C до 150°C , предпочтительно от 60°C до 120°C .

Предпочтительно стадию (с) способа по настоящему изобретению осуществляют в инертной атмосфере, такой как атмосфера азота или аргона.

15

Стадия (f). Десульфуризация

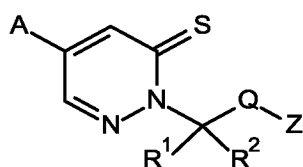
Соединения формулы (XII):



20

(XII),

где A, R^1 , R^2 , Q и Z определены выше, можно получать путем осуществления реакции соединения формулы (XI):



25

(XI),

где A, R¹, R², Q и Z определены выше для соединения формулы (I), в подходящей реакционной среде, содержащей средство для десульфуризации, с получением соединения формулы (XII).

- 5 Стадию (f) способа, как правило, осуществляют в подходящей реакционной среде, которая может представлять собой растворитель, который, в принципе, представляет собой любой растворитель или смесь растворителей, которые являются инертными при условиях реакции.
- 10 Стадию (f) способа, как правило, осуществляют в растворителе или в смеси растворителей, таких как без ограничения, например, вода, ацетонитрил, пропаннитрил, формамид, диметилформамид, N-метилформамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон (NMP), диметилацетамид, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, сульфолан, N-бутилпирролидон (NBP), N-октилпирролидон, циклогексан, пентан, 2-метилпентан, н-гексан, изооктан, метилциклогексан, гептан, метилциклопентан, 15 петролейный эфир, цис-декалин, н-октан, нонан, декан, лимонен, трифтортолуол, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,1-дихлорэтан, 1,1,1-трихлорэтан, трихлорэтилен, бромбензол, 1-хлорбутан, перфторметилциклогексан, йодбензол, дихлорметан, хлороформ, перфторгексан, 1,2-дихлорэтан, перфтортолуол, 20 перфторциклогексан, хлоруксусная кислота, трихлоруксусная кислота, пропионовая кислота, уксусная кислота, уксусный ангидрид, муравьиная кислота, н-бутановая кислота, н-пентановая кислота, н-гексановая кислота, пропионовый ангидрид, метилацетат, диметилкарбонат, этилацетат, этилформиат, изопропилацетат, пропилацетат, метиллактат, этилпропионат, трет-бутилацетат, этиленкарбонат, 25 пропиленкарбонат, бутилацетат, этиллактат, н-оксилацетат, диэтилкарбонат, изобутилацетат, метиловый сложный эфир муравьиной кислоты, бутиролактон, метилбензоат, диметилфталат, этилбензоат, изопентилацетат, метилпропионат, бутиронитрил, N,N-диэтилацетамид, тетраэтилмочевину, N,N-диэтилпропионамид, валеронитрил, малононитрил, тетраметилмочевину, N,N-диметилтрифторацетамид, 30 N,N-диметилхлорацетамид, ди-н-бутилсульфоксид, N,N-диэтилбензамид, толуол, смесь изомеров ксилола, кумол, изопропилбензол, п-ксилол, мезитилен, бензонитрил, нитробензол, о-ксилол, м-ксилол, этилбензол, тетралин, метанол, изоамиловый спирт, изопропанол, трет-бутанол и трет-амиловый спирт.

Как правило, стадию (f) способа осуществляют в присутствии кислоты. Предпочтительно кислота выбрана из группы, состоящей из хлоруксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, пропионовой кислоты, уксусной кислоты, уксусного ангидрида, муравьиной кислоты, н-бутановой кислоты, н-пентановой кислоты, н-гексановой кислоты и пропионowego ангидрида. Более предпочтительно кислота представляет собой уксусную кислоту или муравьиную кислоту.

Предпочтительно средство для десульфуризации представляет собой окислитель. В принципе любой реагент для окисления, известный специалисту в данной области техники, можно использовать для окисления органической сульфидной группы.

Подходящие окислители включают без ограничения пероксид водорода, пероксид водорода и подходящий катализатор (например, без ограничения TiCl_3 , $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и бипиридиновый лиганд, $\text{VO}(\text{acac})_2$ и бидентатный лиганд, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ и бидентатный лиганд, полиоксометалаты, Na_2WO_4 вместе с добавками, такими как PhPO_3H_2 и $\text{CH}_3(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{NHSO}_4$, катализаторы на основе лантанида, такие как $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, органические молекулы также могут действовать в качестве катализаторов, например, флавины), хлор с подходящим катализатором (упомянутым выше) или без него, бром с подходящим катализатором (упомянутым выше) или без него, органические гидропероксиды (например, перуксусную кислоту, пермуравьиную кислоту, трет-бутилгидропероксид, кумилгидропероксид, MCPBA), органический гидропероксид, полученный *in situ* (например, из реакции H_2O_2 и карбоновой кислоты + подходящий катализатор), органические пероксиды (например, бензоилпероксид или ди-трет-бутилпероксид), N-оксиды амина (например, N-метилморфолиноксид, N-оксид пиридина или пероксидное производное N-оксида триэтиламина), неорганические окислители (NaIO_4 , KMnO_4 , MnO_2 , CrO_3), неорганические окислители, полученные *in situ* (например, катализатор на основе Ru + формы окислителя RuO_4 *in situ*, которые могут представлять собой эффективный окислитель), неорганические гидропероксиды, неорганические пероксиды, диоксираны (например, DMDO), оксон, кислород (кислород + подходящий катализатор, такой как NO_2 или нитрат церия-аммония), воздух + подходящий катализатор (такие системы могут привести к образованию *in situ* пероксидов, и подходящие катализаторы могут представлять собой, например, без ограничения $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3\text{-FeBr}_3$), NaOCl (который можно применять в сочетании с каталитическими количествами стабильного радикала, такого как (2,2,6,6-

тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМРО), 4-гидрокси-ТЕМРО или 4-ацетиламино-ТЕМРО, необязательно также можно добавлять каталитические количества бромида натрия), NaOBr, HNO₃, биокатализаторы, такие как пероксидазы и монооксигеназы и нитрозилхлорид (полученный *in situ*).

5

Предпочтительно средство для десульфуризации представляет собой пероксид или его производное (например, перуксусную кислоту, пермуравьиную кислоту, трет-бутилгидропероксид, кумилгидропероксид, МСРВА). Наиболее предпочтительно средство для десульфуризации представляет собой пероксид водорода.

10

Специалисту в данной области техники будет понятно, что температура, применяемая в способе в соответствии с настоящим изобретением, может варьироваться в зависимости от выбора применяемого растворителя. Как правило, способ в соответствии с настоящим изобретением осуществляют при температуре от 40°C до 120°C, предпочтительно от 80°C до 110°C.

15

Стадия (g). Гидролиз

Гидролиз можно проводить с применением способов, известных специалисту в данной области техники. Гидролиз, как правило, проводят с применением подходящего реагента, в том числе без ограничения водного раствора серной кислоты, концентрированной хлористоводородной кислоты или кислотной ионообменной смолы.

20

Как правило, гидролиз осуществляют с применением водного раствора хлористоводородной кислоты, необязательно в присутствии дополнительного подходящего растворителя, при подходящей температуре от 0°C до 120°C (предпочтительно от 20°C до 100°C).

25

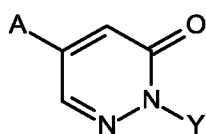
Стадия (h). Солевой обмен

30

Солевой обмен соединения формулы (XII) с получением соединения формулы (Ia) можно проводить с применением способов, известных специалисту в данной области техники, и такой обмен относится к способу превращения одной солевой формы

соединения в другую (анионный обмен), например, превращения гидросульфатной (HSO_4^-) соли в хлоридную (Cl^-) соль. Солевой обмен, как правило, проводят с применением ионообменной смолы или с помощью реакции солевого метатезиса. Реакции солевого метатезиса зависят от вовлеченных ионов, например, соединение формулы (XII), где агрономически приемлемая соль содержит гидросульфатный анион (HSO_4^-), может быть заменено на соединение формулы (Ia), где Y^1 представляет собой хлоридный анион (Cl^-), путем обработки водным раствором хлорида бария (BaCl_2) или хлорида кальция (CaCl_2). Предпочтительно солевой обмен соединения формулы (XII) с получением соединения формулы (Ia) проводят с хлоридом бария.

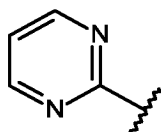
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I):



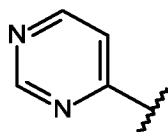
(I),

где

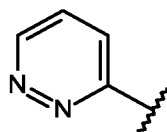
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-Ia – A-IIIa (предпочтительно A-Ia или A-IIIa), приведенных ниже,



A-Ia



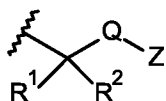
A-IIa



A-IIIa

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I); и

Y представляет собой водород или группу Y-I, приведенную ниже,



Y-I

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I); и

5 R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

10

m равняется 1;

каждый из R^{1a} и R^{2b} представляет собой водород;

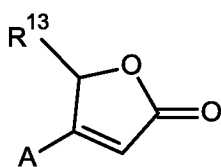
15 Z выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OR^{10}$, и $-S(O)_2OR^{10}$ (предпочтительно $-CN$, $-C(O)OR^{10}$ и $-S(O)_2OR^{10}$); и

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила (предпочтительно водорода, метила, этила, изопропила, 2,2-диметилпропила и *трет*-бутила);

20

при этом указанный способ предусматривает

осуществление реакции соединения формулы (II),



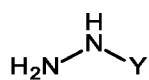
(II),

25

где A определен выше;

R^{13} выбран из группы, состоящей из R^{13} , выбранных из группы, состоящей из хлора, -ОН, -ОМе, -ОEt, -N(Ме)₂, морфолина, пиперидинила и пирролидинила (предпочтительно -ОН, -N(Ме)₂, морфолина, пиперидинила и пирролидинила);

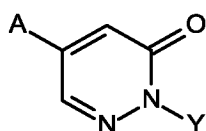
5 с соединением формулы (III):



(III),

где Y определен выше, с получением соединения формулы (I):

10



(I),

где A и Y определены выше.

15

Примеры

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение. Специалисты в данной области будут своевременно распознавать
20 соответствующие отличия от процедур как в отношении реагентов, так и условий реакций и методик реакций.

Применяют следующие сокращения: s = синглет; br s = широкий синглет; d = дублет; dd = двойной дублет; dt = двойной триплет; t = триплет, tt = тройной триплет, q = кватер, quin = квинтуплет, sept = септет; m = мультиплет; GC = газовая
25 хроматография, RT = время удерживания, T_i = внутренняя температура, МН⁺ = молекулярная масса молекулярного катиона, М = молярность, Q¹Н ЯМР = количественный ¹Н ЯМР, к. т. = комнатная температура, UFLC = сверхбыстрая жидкостная хроматография.

30

^1H ЯМР-спектры регистрировали при 400 МГц, если не указано иное, и химические сдвиги регистрировали в ppm.

Способы LCMS

5 Стандартный

Спектры регистрировали на масс-спектрометре от Waters (одноквадрупольный масс-спектрометр SQD, SQDII), оснащенном источником электрораспыления

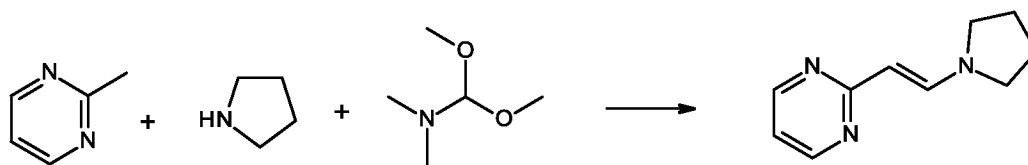
(полярность: положительные и отрицательные ионы, напряжение на капилляре: 3,00 кВ, диапазон напряжений на конусе: 30 В, напряжение на экстракторе: 2,00 В, температура источника: 150°C, температура десольватации: 350°C, расход газа в конусе: 50 л/ч., расход газа для десольватации: 650 л/ч., диапазон масс: от 100 до 900 Да), и Acquity UPLC от Waters: насос для двухкомпонентных смесей, нагреваемое отделение для колонки, детектор на диодной матрице и детектор ELSD. Колонка: Waters UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 30 x 2,1 мм, температура: 60°C, диапазон значений длины волны DAD (нм): от 210 до 500, градиент растворителя: А = вода + 5% MeOH + 0,05% HCOOH, В = ацетонитрил + 0,05% HCOOH; градиент: от 10 до 100% В за 1,2 мин.; расход (мл/мин.): 0,85.

Стандартный продолжительный

20 Спектры регистрировали на масс-спектрометре от Waters (одноквадрупольный масс-спектрометр SQD, SQDII), оснащенном источником электрораспыления

(полярность: положительные и отрицательные ионы), напряжение на капилляре: 3,00 кВ, диапазон напряжений на конусе: 30 В, напряжение на экстракторе: 2,00 В, температура источника: 150°C, температура десольватации: 350°C, расход газа в конусе: 50 л/ч., расход газа для десольватации: 650 л/ч., диапазон масс: от 100 до 900 Да), и Acquity UPLC от Waters: насос для двухкомпонентных смесей, нагреваемое отделение для колонки, детектор на диодной матрице и детектор ELSD. Колонка: Waters UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 30 x 2,1 мм, температура: 60°C, диапазон значений длины волны DAD (нм): от 210 до 500, градиент растворителя: А = вода + 5% MeOH + 0,05% HCOOH, В = ацетонитрил + 0,05% HCOOH; градиент: от 10 до 100% В за 2,7 мин.; расход (мл/мин.): 0,85.

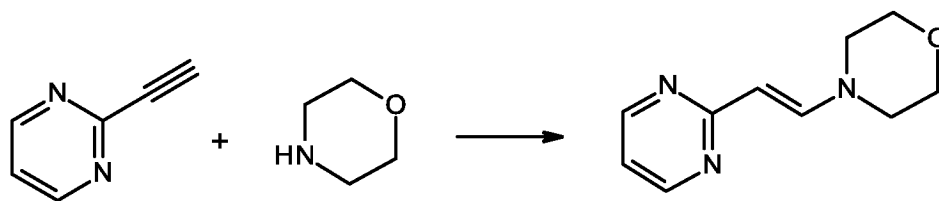
Пример 1. Получение 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидина]



Нагревали смесь 2-метилпиримидина (10 г, 0,1063 моль), пирролидина (15,2 г, 0,2125 моль) и диметилацетата N,N-диметилформамида (26,1 г, 0,2125 моль) при 87°C (внутренняя температура) в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме с получением желтоватого твердого вещества. Добавляли 300 мл трет-бутилметилового эфира к данному твердому веществу, и его растворяли при нагревании с обратным холодильником. Затем раствор охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 20 минут, твердое вещество фильтровали, один раз промывали холодным трет-бутилметилловым эфиром, собирали и высушивали в глубоком вакууме. Получали 12,3 г 2-[(E)-2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина, белое твердое вещество, чистота 97% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР. Фильтрат концентрировали в вакууме и добавляли 200 мл трет-бутилметилового эфира. Затем после достижения полного растворения при нагревании с обратным холодильником раствор охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 20 минут, твердое вещество фильтровали, один раз промывали холодным трет-бутилметилловым эфиром, собирали и высушивали в глубоком вакууме. Получали 4,7 г 2-[2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина, белое твердое вещество, чистота 94% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР. Две партии объединяли с получением 17 г указанного в заголовке соединения, чистота 96% вес/вес (выход 84,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,85 - 2,05 (m, 4 H) 3,28 - 3,44 (m, 4 H) 5,25 (d, 1 H) 6,67 (t, 1 H) 7,99 (d, 1 H) 8,38 (d, 2 H).

Пример 2. Получение 4-[2-пиримидин-2-илвинил]морфолина

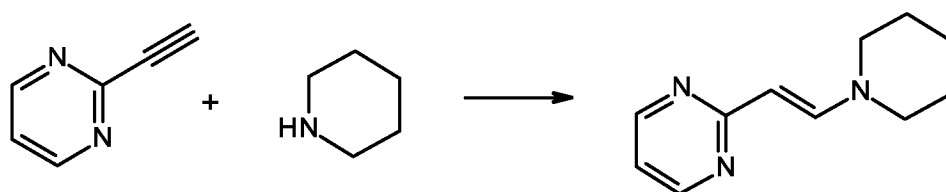


Нагревали смесь 2-этинилпиримидина (0,25 г, 2,33 ммоль) и морфолина (0,43 г, 4,89 ммоль) при 100°C в течение 20 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной

температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенное указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевого масла, которое затвердевало при отстаивании (0,553 г), с чистотой 75% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР. Большая часть примеси представляла собой остаточный морфолин.

- 5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,23 - 3,33 (m, 4 H) 3,74 - 3,79 (m, 4 H) 5,49 (d, J=13,57 Гц, 1 H) 6,78 (t, J=4,95 Гц, 1 H) 7,66 (d, J=13,20 Гц, 1 H) 8,44 (d, J=4,77 Гц, 2 H)

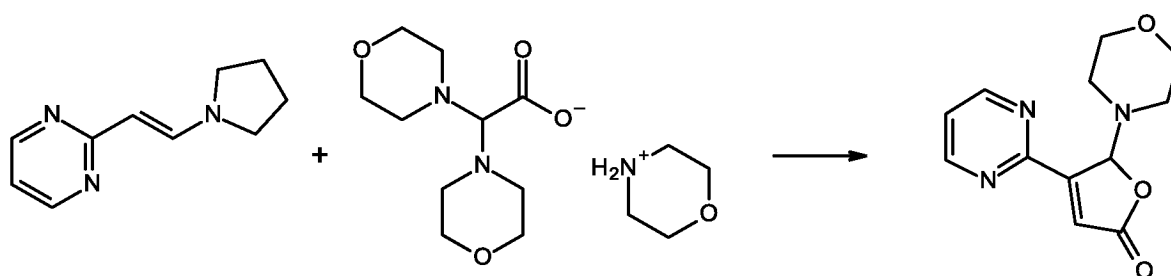
Пример 3. Получение 2-[2-(1-пиперидил)винил]пиримидина



- 10 Нагревали смесь 2-этинилпиримидина (0,25 г, 2,33 ммоль) и пиперидина (4,89 ммоль) при 100°C в течение 20 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Получали неочищенное указанное в заголовке соединение. ¹H-ЯМР (400 МГц, THF-d₈) δ ppm 8,37 (d, J=4,77 Гц, 2 H), 7,76 (d, J=13,57 Гц, 1 H), 6,70 (t, J=4,77 Гц, 1 H), 5,43 (d, J=13,20 Гц, 1 H), 3,19 - 3,30 (m, 4 H), 1,56 - 1,67 (m, 6 H)

15

Пример 4. Получение 2-морфолино-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она из 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидина]

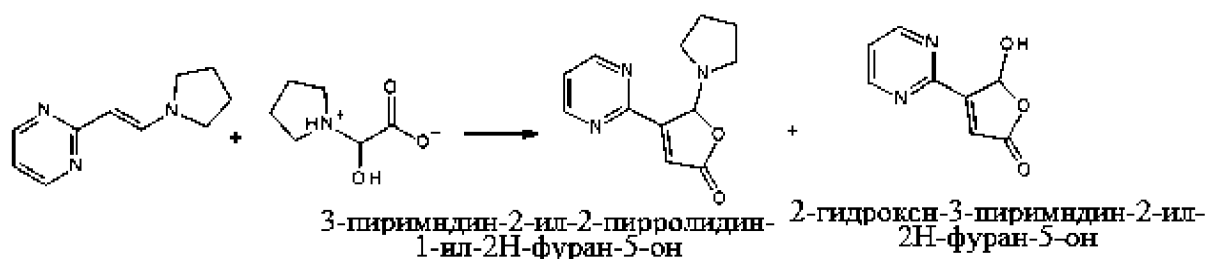


- 20 В холодный (1°C) раствор 2-[(E)-2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина (чистота 96% вес/вес) (5,04 г, 27,6 ммоль) и 2,2-диморфолиноацетата морфолин-4-ия (1,2 экв., 33,1 ммоль) добавляли по каплям уксусную кислоту (5 экв., 138 ммоль) в течение периода, составлявшего 25 минут. Поддерживали низкую температуру (1°C) в течение еще 15 минут, затем обеспечивали нагревание раствора при комнатной температуре и
- 25 перемешивали в течение 2 ч. 30 мин. Затем раствор охлаждали до 2°C и перемешивали

еще в течение 30 минут. Затем полученную суспензию фильтровали, твердое вещество дважды промывали холодным (5°C) метанолом (12,5 мл), собирали и высушивали при пониженном давлении до получения постоянного веса (5,76 г). Таким образом получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с чистотой 98% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР (выход 82,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,75 - 2,88 (m, 4 H) 3,53 - 3,69 (m, 4 H) 6,27 (d, J=1,4 Гц, 1 H) 6,94 (d, J=1,4 Гц, 1 H) 7,34 (t, J=4,7 Гц, 1 H) 8,85 (d, J=4,7 Гц, 2 H)

10 Пример 5. Получение 3-пиримидин-2-ил-2-пирролидин-1-ил-2Н-фуран-5-она и 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она из 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидина



15 Получение 2-гидрокси-2-пирролидин-1-ий-1-илацетата

Раствор моногидрата глиоксиловой кислоты (4 г, 42,1 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (8,6 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям раствор пирролидина (1,05 экв., 44,2581 ммоль, 99,5 вес. %) в этаноле (1,7 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученное бежевое твердое вещество, которое образовалось, фильтровали, промывали с помощью Et₂O (3×) и высушивали с получением белых кристаллов (3,3 г) 2-гидрокси-2-пирролидин-1-илуксусной кислоты, которые применяли как таковые.

Во флакон загружали при комнатной температуре 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидин (0,3 г, 1,71 ммоль, 1 экв.) и 2-гидрокси-2-пирролидин-1-ий-1-илацетат (0,271 г, 1,89 ммоль, 1,1 экв.) и затем растворяли в метаноле (2,57 мл, 1,5 мл/ммоль). В данный раствор добавляли по каплям уксусную кислоту (0,49 мл, 5 экв.) в течение периода, составлявшего 10 мин, затем реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т. Растворитель осторожно удаляли путем применения пипетки после осаждения реакционной смеси. Полученное твердое

вещество промывали с помощью Et₂O (3 × 5 мл). Et₂O удаляли с помощью пипетки. Затем оставшееся твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением гидролизованного продукта (2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-он) в виде желтого твердого вещества (49,4 мг).

5

2-Гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-он: 1Н ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ ppm 6,66 (dd, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 7,60 (t, 1 H) 8,06 (d, 1 H) 8,99 (d, J=5,14 Гц, 2 H)

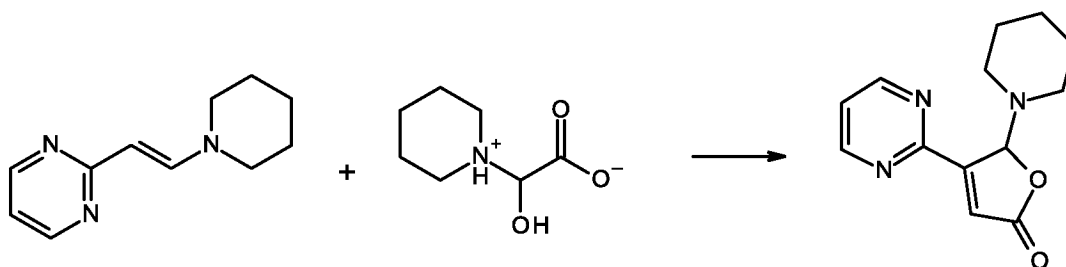
10

Фильтрат концентрировали, затем подвергали разделению с помощью хроматографии с нормальной фазой (Isco Combiflash) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (43,5 мг). Хроматография в качестве методики очистки также приводит к частичному образованию 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она.

15

3-Пиримидин-2-ил-2-пирролидин-1-ил-2Н-фуран-5-он: 1Н ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ ppm 1,65 (br t, 4 H) 2,60 - 2,78 (m, 4 H) 6,62 (d, 1 H) 6,90 (d, 1 H) 7,58 (t, 1 H) 8,97 (d, 2 H)

Пример 6. Получение 2-(1-пиперидил)-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она из 2-[2-(1-пиперидил)винил]пиримидина



20

Получение 2-гидрокси-2-пиперидин-1-ий-1-илацетата

В раствор моногидрата глиоксиловой кислоты (5,00 г, 53,23 ммоль, 1 экв.) в толуоле (40 мл)

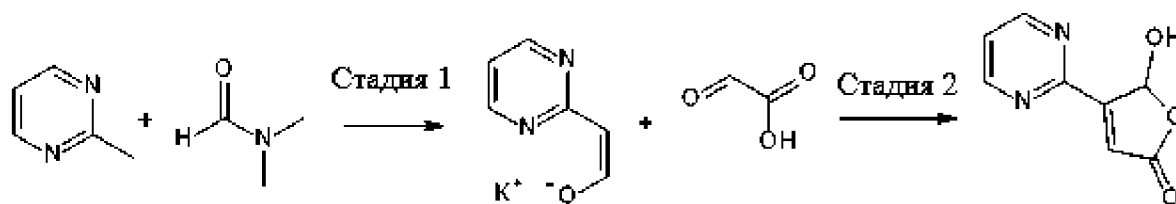
25

добавляли по каплям пиперидин (4,65 г, 54,11 ммоль, 1,02 экв.) при тщательном перемешивании. Реакционный сосуд закупоривали и помещали в морозильную камеру на ночь. Кристаллы собирали путем вакуумной фильтрации и осадок фильтровали. Осадок промывали с помощью Et₂O (2 × 25 мл) с получением 2-гидрокси-2-пиперидин-1-ий-1-илацетата (8,1814 г, 50,7 ммоль, выход 95,3%) в виде тонкодисперсного белого порошка, который применяли как таковой.

В 3-горлую RBF объемом 100 мл загружали 2-(1-пиперидил)-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-он (0,20 г, 1,05 ммоль, 1 экв.) и 2-гидрокси-2-пиперидин-1-ий-1-илацетат (0,184 г, 1,16 ммоль, 1,1 экв.) и растворяли в метаноле (1,5 мл/ммоль), затем добавляли по каплям уксусную кислоту (0,32 г, 5,3 ммоль, 5 экв.) и затем реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Растворитель осторожно удаляли путем применения пипетки после осаждения реакционной смеси. Полученное твердое вещество промывали с помощью Et₂O (3 × 5 мл). Et₂O удаляли с помощью пипетки. Затем оставшееся твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением необходимого продукта и следовых количеств гидролизованного продукта в виде желтого твердого вещества (46,1 мг). Фильтрат концентрировали, затем подвергали разделению с помощью хроматографии с нормальной фазой (Isco Combiflash) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (43,5 мг).

2-(1-Пиперидил)-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-он: 1Н ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ ppm 1,19 - 1,47 (m, 6 H) 2,55 - 2,74 (m, 4 H) 6,41 (d, 1H) 6,92 (d, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 8,95 - 9,01 (m, 2 H)

Пример 7. Получение 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она из 2-метилпиримидина



Стадия 1.

Растворяли трет-бутоксид калия (2,50 экв., 1,45 г, 12,5 ммоль, 2,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (7,50 мл), затем добавляли 2-метилпиримидин (0,48 г, 5,00 ммоль, 1 экв.) и затем полученную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Применяли 2-пиримидин-2-илэтенонат калия на стадии 2 без какой-либо обработки или определения выхода.

Стадия 2.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, оснащенную термометром, впуском для газа, барботажным устройством и перегородкой, загружали моногидрат глиоксиловой кислоты (0,61 г, 6,50 ммоль, 1,30 экв.) и растворяли в метаноле (10,0 мл).

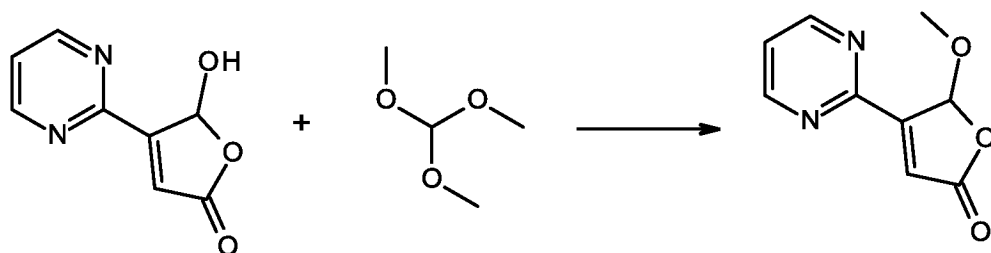
- 5 Полученную реакционную смесь охлаждали до -5°C и добавляли уксусную кислоту (2,87 мл, 50,0 ммоль, 10 экв.), затем добавляли по каплям раствор 2-пиримидин-2-илэтенolata калия (со стадии 1) в метаноле (2 мл) при -5°C . Температуру реакционной смеси поддерживали на уровне ниже 0°C во время добавления. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение
- 10 2 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния с получением 7,2 г указанного в заголовке соединения в виде черной жидкости (содержащей неопределенные количества уксусной кислоты и DMF). ЯМР и LC-MS соответствовали структуре необходимого продукта (7,2 г, концентрация 9% (определено с помощью колич. ^1H ЯМР), 73% выход).

15

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ ppm 6,66 (dd, $J=8,25, 0,92$ Гц, 1 H) 6,94 (d, $J=0,73$ Гц, 1 H) 7,60 (t, $J=4,95$ Гц, 1 H) 8,06 (d, $J=8,44$ Гц, 1 H) 8,99 (d, $J=5,14$ Гц, 2 H)

Пример 8. Получение 2-метокси-3-пиримидин-2-ил-2H-фуран-5-она из 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2H-фуран-5-она

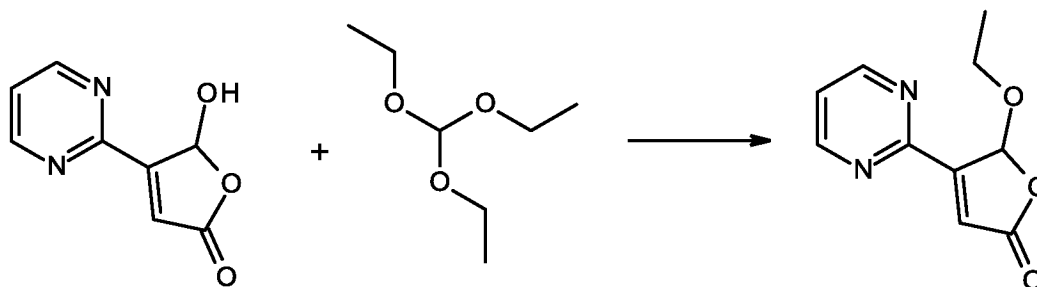
20



- Во флакон загружали 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2H-фуран-5-он (0,45 ммоль, 80 мг, 1,0 экв.), триметоксиметан (0,25 мл, 2,25 ммоль, 5,0 экв.), $p\text{-MsOH}$ (8,0 мг, 0,046 ммоль, 0,1 экв.) и метанол (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в
- 25 течение 4 ч. и затем хранили при -20°C в течение ночи. Растворитель удаляли, затем неочищенное вещество очищали. Затем неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH) с последующей второй очисткой с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением белого твердого вещества (12,9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,68 (s, 3 H) 6,41 (d, $J=0,73$ Гц, 1 H) 7,00 (d, $J=1,10$ Гц, 1 H) 7,35 (t, $J=4,77$ Гц, 1 H) 8,88 (d, $J=5,14$ Гц, 2 H)

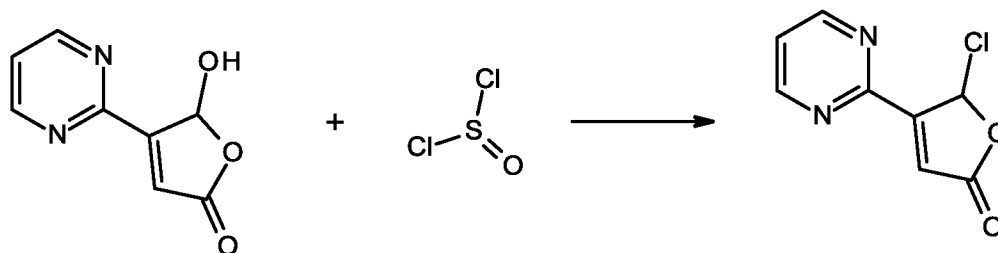
5 Пример 9. Получение 2-этокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она 3 из 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она



Во флакон загружали 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-он (80 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.), диэтоксиметоксиэтан (2,25 ммоль, 0,37 мл, 5,0 экв.), каталитическое количество *p*-MsOH (8,0 мг, 0,046 ммоль, 0,1 экв.) и EtOH (0,22 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. и затем хранили при -20°C в течение ночи. Затем растворитель выпаривали с получением коричневого твердого вещества (157,4 мг). Затем неочищенное вещество очищали с помощью автоматической колоночной хроматографии (DCM/MeOH) с получением белого твердого вещества (35,6 мг). В результате второй очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) получали белое твердое вещество (18,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,30 (t, $J=6,97$ Гц, 3 H) 3,89 - 4,04 (m, 2 H) 6,47 (d, $J=0,73$ Гц, 1 H) 6,98 (d, $J=0,73$ Гц, 1 H) 7,34 (t, $J=4,95$ Гц, 1 H) 8,86 (d, $J=4,77$ Гц, 2 H)

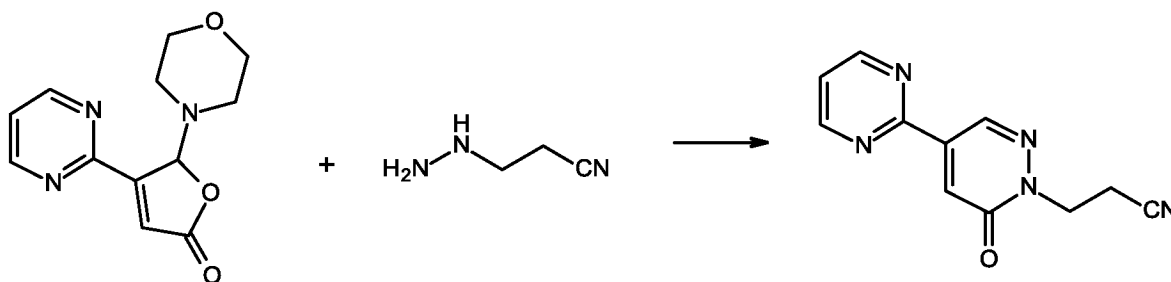
Пример 10. Получение фуранона, представляющего собой 2-хлор-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-он, из 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она



- 5 Во флакон загружали 2-гидрокси-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-он (0,45 ммоль, 80 мг, 1,0 экв.) и растворяли в 1,2-дихлорэтано (0,9 мл, 2 мл/ммоль). Добавляли по каплям тионилхлорид (0,075 г, 0,63 ммоль, 0,046 мл, 1,4 экв.) и каталитическое количество DMF в раствор, который затем перемешивали в течение 1 ч. при 80°C. Затем растворитель выпаривали с получением черного твердого вещества (136,2 мг). Затем
- 10 неочищенное вещество абсорбировали на Isolute и очищали с помощью автоматической колоночной хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc с получением темно-коричневого твердого вещества (35,7 мг).

- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,07 (d, *J*=0,73 Гц, 1 H) 7,17 (d, *J*=1,10 Гц, 1 H) 7,40 (t, *J*=4,77 Гц, 1 H) 8,91 (d, *J*=5,14 Гц, 2 H)
- 15

Пример 11. Получение 3-(6-оксо-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ил)пропаннитрила



20

Общая процедура 1

В суспензию 2-морфолино-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она (чистота 93% вес/вес) (0,25 г, 0,94 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли уксусную кислоту (0,54 мл) и 3-

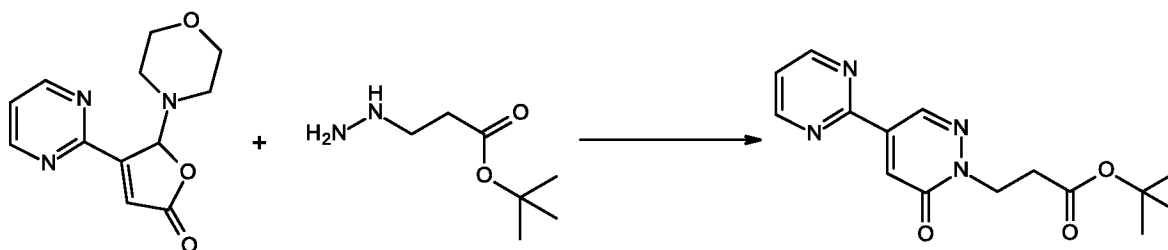
гидразинопропаннитрил (1,04 ммоль). Желтую смесь нагревали при 40°C в течение 1 часа, затем обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры.

Обработка

- 5 Реакционную смесь экстрагировали водой и этилацетатом, органическую фазу один раз промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Получали 0,19 г указанного в заголовке соединения (чистота 88% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР) (химический выход 78%). Неочищенный продукт очищали с помощью
- 10 хроматографической колонки (градиент DCM/MeOH). Выделяли 0,13 г указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества с чистотой 99% вес/вес, как измерено с помощью ЯМР.

- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,98 (t, J=6,97 Гц, 2 H) 4,53 (t, J=6,97 Гц, 2 H) 7,39 (t, J=4,95 Гц, 1 H) 7,97 (d, J=1,83 Гц, 1 H) 8,84 (d, J=1,83 Гц, 1 H) 8,90 (d, J=4,77 Гц, 2 H)
- 15

Пример 12. Получение трет-бутил-3-(6-оксо-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ил)пропаноата



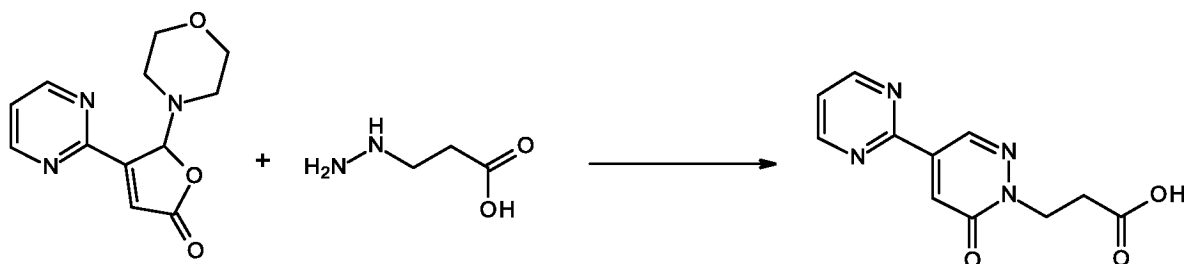
20

Процедура

- Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой 1 (выше) из 2-морфолино-3-пиримидин-2-ил-2H-фуран-5-она (250 мг, 1,00 ммоль), трет-бутил-3-гидразинопропаноата (185 мг, 1,09 ммоль, 1,1 экв.), уксусной кислоты (0,567 мл) в MeOH (0,932 мл). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде
- 25 белого твердого вещества (56 мг) после фильтрования с чистотой 97,9% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР (практический выход 18,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,82 (t, $J=7,15$ Гц, 2 H) 4,50 (t, $J=7,15$ Гц, 2 H) 7,37 (t, $J=4,95$ Гц, 1 H) 7,93 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H) 8,76 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H) 8,89 (d, $J=4,77$ Гц, 2 H)

5 Пример 13. Получение 3-(6-оксо-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ил)пропановой кислоты



10 Процедура

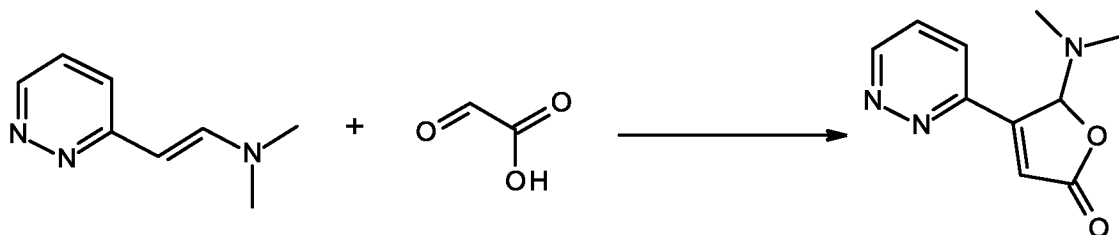
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой 1 (выше) из 2-морфолино-3-пиримидин-2-ил-2H-фуран-5-она (150 мг, 0,528 ммоль), 3-гидразинопропановой кислоты (91 мг, 0,581 ммоль, 1,1 экв.), уксусной кислоты (0,302 мл) в MeOH (2,1 мл). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде белого

15 твердого вещества (89 мг) после фильтрования. Масса выделенного неочищенного вещества соответствовала 64%.

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ ppm 2,75 (t, $J=7,34$ Гц, 2 H) 4,32 (t, $J=7,15$ Гц, 2 H) 7,66 (t, $J=4,95$ Гц, 1 H) 7,66 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H) 8,69 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H)

20 9,03 (d, $J=4,77$ Гц, 2 H) 11,9 (bs, 1 H)

Пример 14. Получение 2-(диметиламино)-3-пиридазин-3-ил-2H-фуран-5-она



Процедура

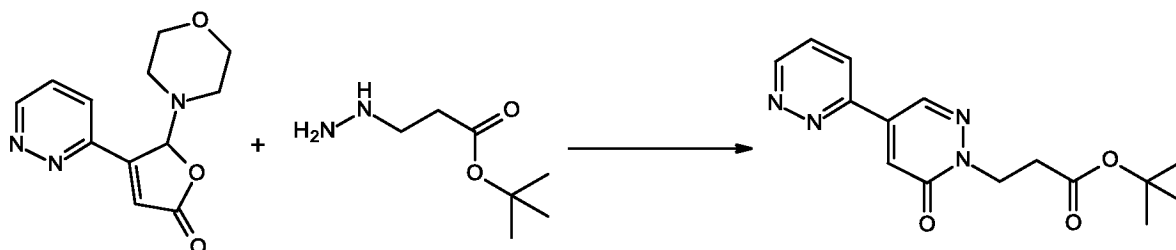
В раствор N,N-диметил-2-пиридазин-3-илэтенамина (0,300 мг, 2,0 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли глиоксиловую кислоту (0,25 мл, 2,3 ммоль, 1,1 экв.). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, затем обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры и затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением черного твердого вещества (0,4 г).

Обработка

Остаток разделяли между насыщенным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением оранжевой пленки (10,1 мг).

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 9,26 (dd, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,18 (d, 1 H), 2,46 (s, 6 H)

Пример 15. Получение трет-бутил-3-(6-оксо-4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ил)пропаноата

Процедура

В раствор 2-морфолино-3-пиридазин-3-ил-2H-фуран-5-она (0,350 мг, 1,36 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,11 мл, 1,36 ммоль, 1 экв.) при 0°C с последующим добавлением трет-бутил-3-гидразинопропаноата (255 мг, 1,5 ммоль, 1,1 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и обеспечивали ее перемешивание в течение ночи.

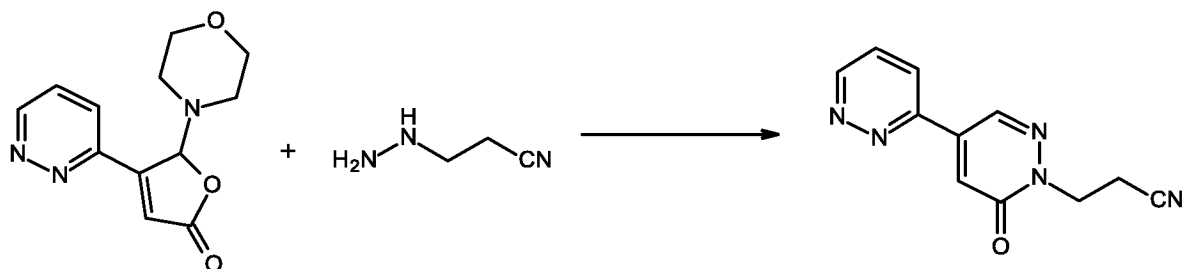
Обработка

Реакционную смесь разделяли между насыщенным раствором воды и EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in*

васио с получением неочищенного указанного в заголовке соединения с чистотой 20% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР (выход 18%).

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 2,77 (t, 2 H) 4,5 (t, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,67 (dd, 1 H), 7,9 (d, 1H), 8,71 (d, 1 H) 9,35 (dd, 1H)

Пример 16. Получение 3-(6-оксо-4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ил)пропаннитрила



Процедура

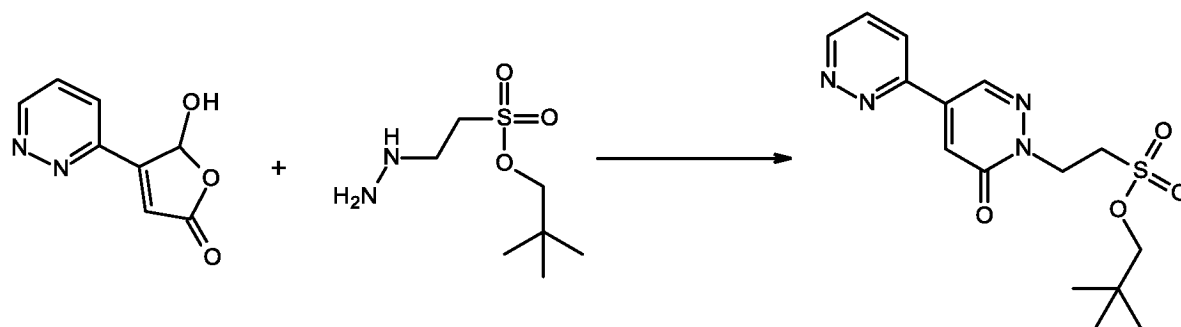
В раствор 2-морфолино-3-пиридазин-3-ил-2H-фуран-5-она (0,100 мг, 0,396 ммоль) в метаноле (0,375 мл) добавляли уксусную кислоту (0,05 мл, 0,796 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением 3-гидразинопропаннитрила (255 мг, 1,5 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 2 ч.

Обработка

Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде черной камеди с чистотой 32% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР (выход 60%).

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₃) δ ppm 3,00 (t, 2 H) 4,5 (t, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,70 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1H), 8,80 (d, 1 H) 9,35 (dd, 1H)

Пример 17. Получение 2,2-диметилпропил-2-(6-оксо-4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ил)этансульфоната



5

Процедура

В раствор 2-гидрокси-3-пиридазин-3-ил-2Н-фуран-5-она, свежеполученного путем смешивания N,N-диметил-2-пиридазин-3-илэтенамина (120 мг, 0,67 ммоль), 2-гидрокси-2-морфолиноуксусной кислоты (175 мг, 0,945 ммоль, 1,4 экв.) и уксусной кислоты (2,4 мл), добавляли одной порцией 2,2-диметилпропил-2-гидразиноэтансульфонат (183 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч.

10

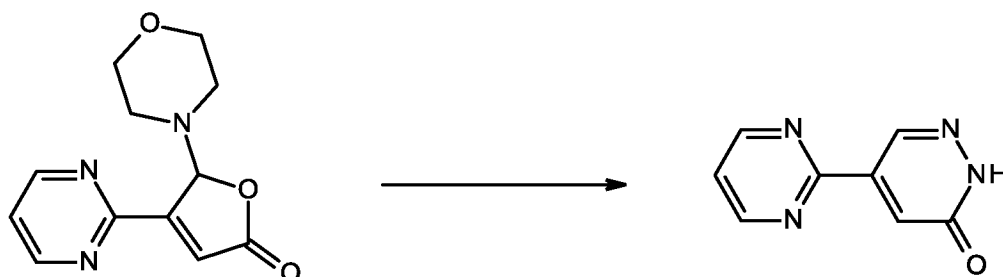
Обработка

15 Реакционную массу растворяли в метиленхлориде, затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органические слои объединяли и высушивали над MgSO₄, затем фильтровали. Органические слои концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде черной камеди с чистотой 43% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР (выход 40%).

20

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,32 (dd, J=4,77, 1,47 Гц, 1H), 8,79 (d, J=2,20 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,62, 1,65 Гц, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,42 (d, J=2,20 Гц, 1H), 4,68 - 4,74 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,68 - 3,73 (m, 2H), 1,01 (s, 9H)

Пример 18. Получение 4-пиримидин-2-ил-1Н-пиридазин-6-она

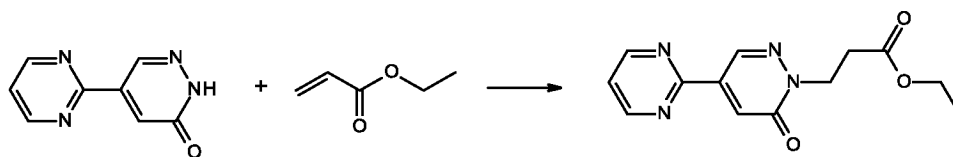


В раствор 2-морфолино-3-пиримидин-2-ил-2Н-фуран-5-она (5,00 г, 19,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 г) добавляли уксусную кислоту (11,8 г, 196 ммоль, 10,0 экв.) при 25°C.

- 5 Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре и нагревали до 40°C. Добавляли гидрат гидразина (1,09 г, 21,6 ммоль, 1,10 экв.) в течение периода, составлявшего 60 мин., посредством шприцевого насоса. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Затем обеспечивали охлаждение смеси до 24°C и добавляли воду (2,5 об.). Перемешивание продолжали в течение еще 1 ч. Полученную
- 10 суспензию фильтровали через воронку Бюхнера и собранное твердое вещество промывали с помощью 1 об. смеси MeOH: вода (3,2:1). Собранное твердое вещество высушивали при пониженном давлении при 60°C. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (2,6 г, выход 74%, чистота 97%, как определено с помощью колич. ¹H ЯМР с применением 1,3,5-триметоксибензола в качестве
- 15 внутреннего стандарта).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 8,65 (d, *J*=1,96 Гц, 1 H) 9,02 (d, *J*=4,89 Гц, 2 H) 13,34 (br s, 1 H)

20 Пример 19. Получение этил-3-(6-оксо-4-пиримидин-2-ил-пиридазин-1-ил)пропаноата



- В раствор 4-пиримидин-2-ил-1Н-пиридазин-6-она (5,00 г, 27,8 ммоль, 1 экв.) в MeTHF (20 г) при комнатной температуре за один раз добавляли K₂CO₃ (0,78 г, 5,57 ммоль, 0,20 экв.) с последующим добавлением бромид тетрабутиламмония (0,46 г, 1,39 ммоль, 0,05 экв.), реакционную смесь нагревали при 76°C. Добавляли по каплям
- 25 этилпроп-2-еноат (1,10 экв., 30,6 ммоль) посредством шприцевого насоса в течение

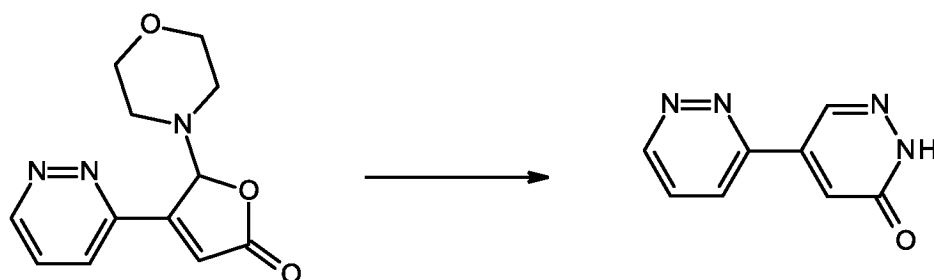
периода, составлявшего 60 мин. После окончания дозированного добавления нагревание продолжали в течение 10 мин. и добавляли воду (5 об.) в течение периода, составлявшего 20 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 25°C и затем ее охлаждали до 0-3°C. Полученную суспензию фильтровали через воронку со спеченным фильтром и промывали холодной (0-5°C) водой (7 об.). Твердое вещество

5 высушивали на фильтре в вакууме ($P = 150-250$ мбар) в течение 1 ч. и затем в глубоком вакууме ($P = 5-10$ мбар, при T печи = 60°C) с получением указанного в заголовке соединения (6,35 г, выход 98%, чистота 82%, как определено с помощью колич. 1H ЯМР) as a white solid .

10

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, $J=7,15$ Гц, 3 H) 2,81 (t, $J=6,97$ Гц, 2 H) 4,05 (q, $J=7,13$ Гц, 2 H) 4,35 (t, $J=6,97$ Гц, 2 H) 7,63 - 7,67 (m, 2 H) 8,67 (d, $J=2,08$ Гц, 1 H) 9,02 (d, $J=4,89$ Гц, 2 H)

15 Пример 20. Получение 4-пиридазин-3-ил-1H-пиридазин-6-она



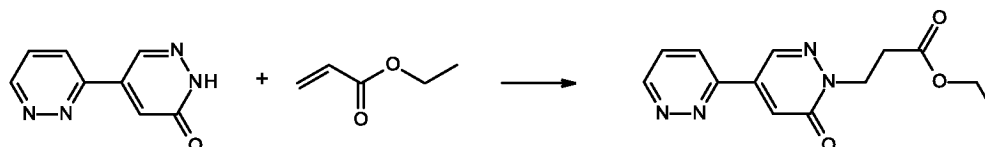
В раствор 2-морфолино-3-пиридазин-3-ил-2H-фуран-5-она (5,00 г, 18,6 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (26,3 г) добавляли уксусную кислоту (11,2 г, 186 ммоль, 10,0 экв.) при 24°C. Полученную суспензию перемешивали при 24°C и затем нагревали до 50°C. Добавляли

20 гидрат гидразина (1,03 г, 20,5 ммоль, 1,1 экв.) в течение периода, составлявшего 120 мин., посредством шприцевого насоса при 50°C. После окончания добавления смесь выдерживали при 50°C в течение 2 ч. Затем обеспечивали охлаждение смеси до 24°C и добавляли воду (2,5 об.). Перемешивание продолжали в течение еще 1 ч. Полученное желтое твердое вещество фильтровали через воронку Бюхнера и

25 промывали водой (2 об.). Собранное желтое твердое вещество высушивали при пониженном давлении при 60°C с получением указанного в заголовке соединения (2,35 г, выход 69%, чистота 95%, как определено с помощью колич. 1H ЯМР с применением 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,59 (d, J=1,96 Гц, 1 H) 7,89 (dd, J=8,68, 5,01 Гц, 1 H) 8,40 (dd, J=8,68, 1,59 Гц, 1 H), 8,66 (d, J=2,08 Гц, 1 H) 9,34 (dd, J=5,01, 1,47 Гц, 1 H) 13,32 (br s, 1 H)

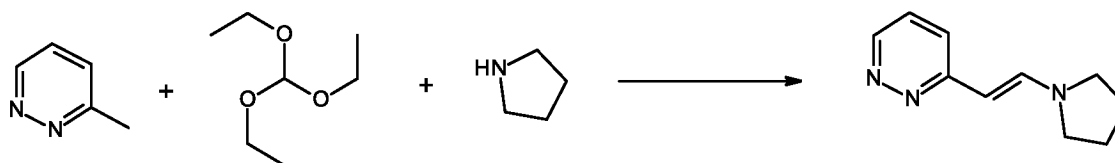
5 Пример 21. Получение этил-3-(6-оксо-4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ил)пропаноата



В раствор 4-пиридазин-3-ил-1H-пиридазин-6-она (5,00 г, 27,3 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (25 г) при 24°C за один раз добавляли хлорид бензил(триэтил)аммония (0,32 г, 1,36 ммоль, 0,05 экв.) и K₂CO₃ (1,52 г, 10,9 ммоль, 0,40 экв.). Затем полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям этилпроп-2-еноат (3,03 г, 30,0 ммоль, 1,1 экв.) посредством шприцевого насоса в течение периода, составлявшего 4 ч., при 75°C. После окончания добавления смесь перемешивали при 75°C дополнительно в течение часа. Затем добавляли дополнительное количество пиридина (5 мл) и затем смесь охлаждали до 24°C. Коричневую суспензию фильтровали через воронку со спеченным фильтром с получением коричневого раствора в пиридине указанного в заголовке соединения (35,2 г, выход 79%, концентрация 16,8%, как определено с помощью колич. ЯМР с применением 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13-1,22 (m, 3H), 2,79-2,88 (m, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 4,34-4,38 (m, 2H), 7,66-7,67 (s, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,41-8,45 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,34-9,36 (m, 1H)

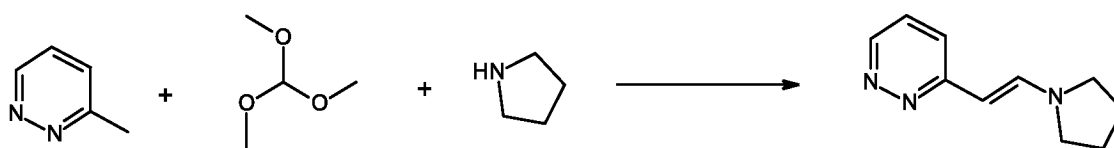
25 Пример 22. Получение 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазина из 3-метилпиридазина, триэтилортоформиата и пирролидина в присутствии 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилфенола в качестве катализатора



Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл загружали 3-метилпиридазин (0,55 г, 5,7 ммоль), пирролидин (0,51 г, 7,2 ммоль), триэтилортоформиат (1,14 г, 7,6 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (22 мг, 0,10 ммоль, 2 мол. %). Смесь нагревали при перемешивании в микроволновом реакторе при 190°C в течение 12 ч.

- 5 После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь взвешивали, отбирали ее образец и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР (в DMSO-d₆ с 1,3,5-триметоксибензолом в качестве стандарта), который указывал на образование указанного в заголовке соединения с химическим выходом 55% или химическим выходом 95% в пересчете на превращенный исходный материал (превращение 58%).
- 10 Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,60 (dd, J=4,6Hz, 1,7Hz, 1H), 7,80 (d, J=13,5Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,10 (d, J=13,5Hz, 1H), 3,28 (m, 4H), 1,88 (m, 4H).

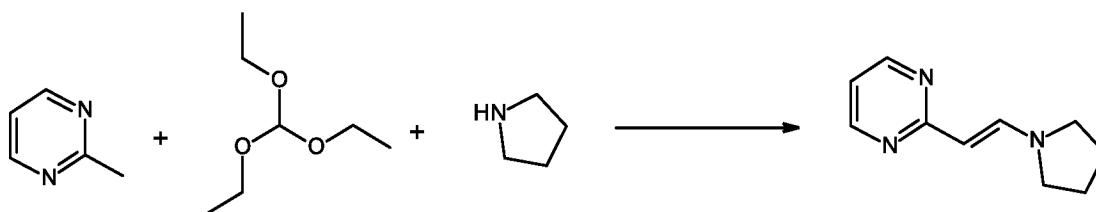
Пример 23. Получение 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазина из 3-метилпиридазина, триметил-ортоформиата и пирролидина в присутствии 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола в качестве катализатора



- Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл загружали 3-метилпиридазин (0,97 г, 10 ммоль), пирролидин (0,85 г, 12 ммоль), триметил-ортоформиат (1,61 г, 15 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (45 мг, 0,20 ммоль, 2 мол. %). Смесь нагревали при перемешивании в микроволновом реакторе при 200°C в течение 9 ч.
- 20 После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь взвешивали, отбирали ее образец и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР (в DMSO-d₆ с 1,3,5-триметоксибензолом в качестве стандарта), который указывал на образование указанного в заголовке соединения с химическим выходом 33% или количественным химическим выходом в пересчете на превращенный исходный материал (превращение 33%).
- 25

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,60 (dd, J=4,6Hz, 1,7Hz, 1H), 7,80 (d, J=13,5Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,10 (d, J=13,5Hz, 1H), 3,28 (m, 4H), 1,88 (m, 4H).

Пример 24. Получение 2-[2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина из 2-метилпиримидина, триэтил-ортоформиата и пирролидина в присутствии 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола в качестве катализатора

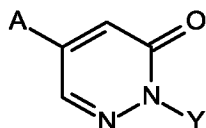


- 5 Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл загружали 2-метилпиримидин (0,94 г, 10 ммоль), пирролидин (0,85 г, 12 ммоль), триэтил-ортоформиат (2,25 г, 15 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (45 мг, 0,20 ммоль, 2 моль %). Смесь нагревали при перемешивании в микроволновом реакторе при 220°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь взвешивали,
- 10 отбирали ее образец и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР (в DMSO-d₆ с 1,3,5-триметоксибензолом в качестве стандарта), который указывал на образование указанного в заголовке соединения с химическим выходом 39% или количественным химическим выходом в пересчете на превращенный исходный материал (превращение 39%).
- 15 Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,34 (d, J=4,8Hz, 2H), 7,91 (d, J=13,1Hz, 1H), 6,75 (t, J=4,8Hz, 1H), 5,04 (d, J=13,1Hz, 1H), 3,28 (m, 4H), 1,88 (m, 4H).

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I):

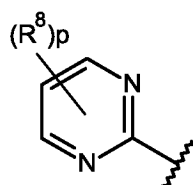
5



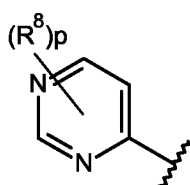
(I),

где

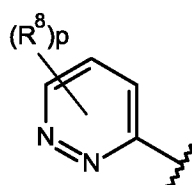
10 A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I – A-VII, приведенных ниже,



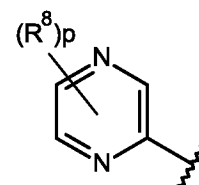
A-I



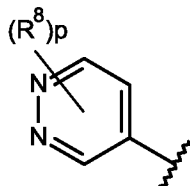
A-II



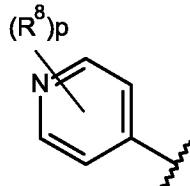
A-III



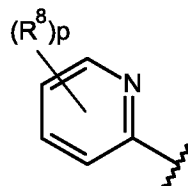
A-IV



A-V

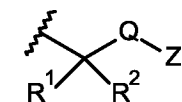


A-VI



A-VII

15 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2; и



Y-I

20 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I); и

20

R^1 представляет собой водород или метил;

R^2 представляет собой водород или метил;

5

Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

m равняется 0, 1 или 2;

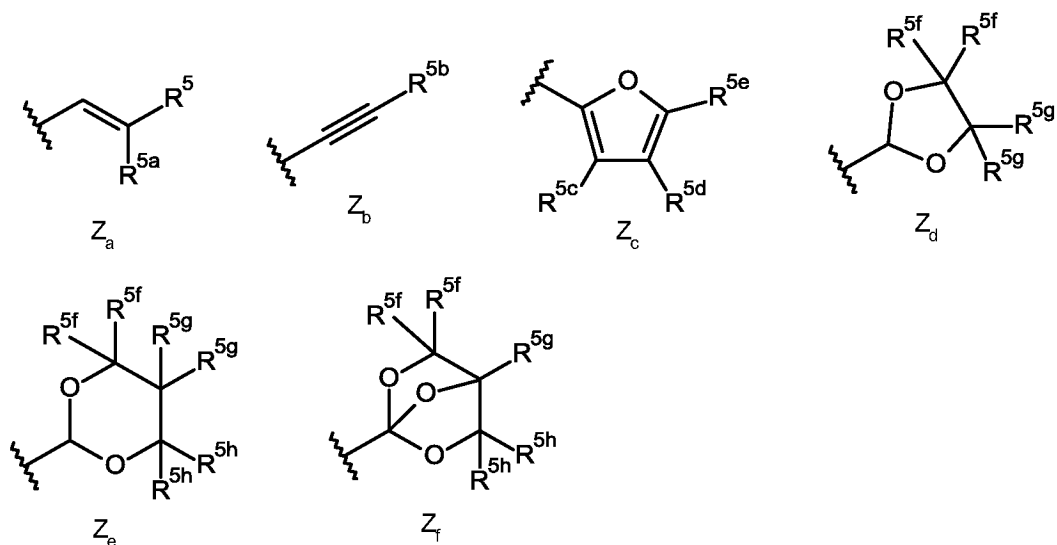
10

каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-OH$ и $-NH_2$;

Z выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CH_2OR^3$, $-CH(OR^4)(OR^{4a})$, $-C(OR^4)(OR^{4a})(OR^{4b})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^6R^7$ и $-S(O)_2OR^{10}$; или

15

Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_b , Z_c , Z_d , Z_e и Z_f , приведенных ниже,



где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I); и

20

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(O)OR^{10a}$ и $-C(O)R^{10a}$;

каждый из R^4 , R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

5 каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

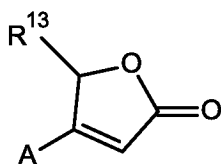
каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, метила и метокси;

10 R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила; и

R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила;

15 при этом указанный способ предусматривает

осуществление реакции соединения формулы (II),



(II),

где A определен выше;

R^{13} выбран из группы, состоящей из галогена, $=O$, $-OR^{16}$ и $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

25 или

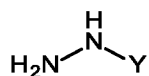
R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы; и

R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, $-C(O)OR^{10a}$ и $-C(O)R^{10a}$;

30

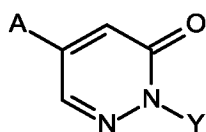
R^{10a} определен выше;

с соединением формулы (III):



(III),

где Y определен выше, с получением соединения формулы (I):



(I),

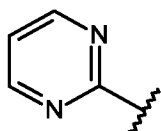
где A и Y определены выше.

2. Способ по п. 1, где R^1 и R^2 представляют собой водород, и R^{1a} и R^{2b} представляют собой водород.

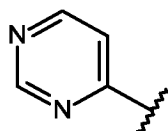
3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, где m равняется 1.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где p равняется 0.

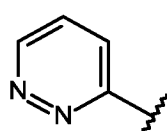
5. Способ по любому из пп. 1-4, где A выбран из группы, состоящей из формул A-Ia – A-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



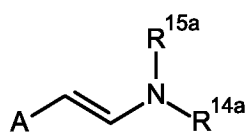
A-IIIa

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I).

6. Способ по любому из пп. 1-5, где Z выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$ и $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где Z представляет собой -CN или -C(O)OR¹⁰.
8. Способ по любому из п. 1, п. 4 или п. 5, где Y представляет собой водород.
9. Способ по любому из пп. 1-8, где R¹³ выбран из группы, состоящей из хлора, -OH, -OMe, -OEt, -N(Me)₂, пирролидинила, пиперидила и морфолинила.
10. Способ по любому из пп. 1-9, где соединение формулы (II) получают путем

10 осуществления реакции соединения формулы (IV):



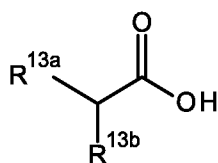
(IV),

где A определен в любом из п. 1, п. 4 или п. 5;

R^{14a} и R^{15a} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и фенила; или

R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы;

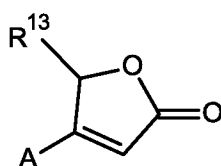
с соединением формулы (V):



(V),

где каждый из R^{13a} и R^{13b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OR¹⁶ и -NR¹⁴R¹⁵; или R^{13a} и R^{13b} вместе представляют собой =O;

и где R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶ определены в п. 1, с получением соединения формулы (II):

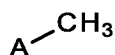


(II),

где A определен выше, и R^{13} определен в п. 1 или п. 9.

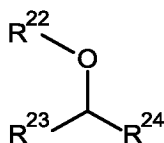
11. Способ по п. 10, где соединение формулы (IV) получают путем

5 осуществления реакции соединения формулы (VI):



(VI),

где A определен в любом из п. 1, п. 4 или п. 5, с соединением формулы (VII):



(VII),

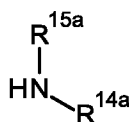
где R^{22} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{23} и R^{24} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси и $-NR^{25}R^{26}$;

R^{25} и R^{26} независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила; или

15 R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы;

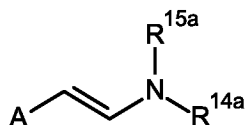
и соединением формулы (VIII):



(VIII),

где R^{14a} и R^{15a} определены выше;

с получением соединения формулы (IV):



(IV),

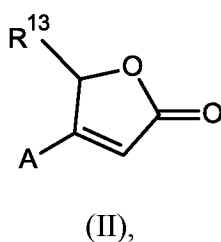
25 где A, R^{14a} и R^{15a} определены выше.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение формулы (I) дополнительно превращают с получением агрономически приемлемой соли формулы (Ia) или цвиттер-иона формулы (Ib),



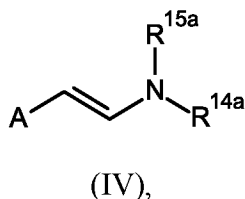
где Y^1 представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3, и A , R^1 , R^2 и Q определены в п. 1, и Z^2 представляет собой $-C(O)OH$ или $-S(O)_2OH$.

- 10 13. Соединение формулы (II),



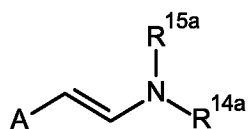
где A и R^{13} определены в любом из п. 1, п. 4, п. 5 или п. 9.

14. Применение соединения формулы (IV) для получения соединения формулы (I),



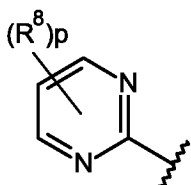
где A , R^{14a} и R^{15a} определены в любом из п. 1, п. 4, п. 5 или п. 10 выше.

15. Соединение формулы (IV),

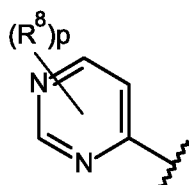


(IV),

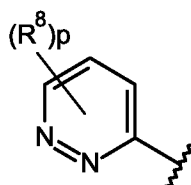
где А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул А-I, А-II, А-III, А-IV, А-V и А-VII, приведенных ниже,



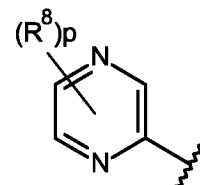
A-I



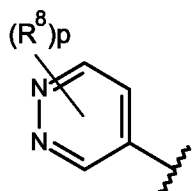
A-II



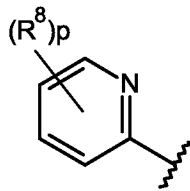
A-III



A-IV



A-V



A-VII

5

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), р и R⁸ определены в любом из п. 1 или п. 4.

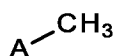
10

R^{14a} и R^{15a} независимо выбраны из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и фенила; или

R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы.

16. Применение соединения формулы (IV) по п. 14 или соединения формулы (IV) по п. 15, где R^{14a} и R^{15a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную, пиперидинильную или пирролидинильную группу.

17. Применение соединения формулы (VI) для получения соединения формулы (I),



(VI),

где А определен в любом из п. 1, п. 4 или п. 5.

20

18. Применение соединения формулы (III) для получения соединения формулы (I),



где Y определен в любом из п. 1, п. 2, п. 3, п. 6, п. 7 или п. 8.