

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392429** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2023.11.10(22) Дата подачи заявки
2019.12.17

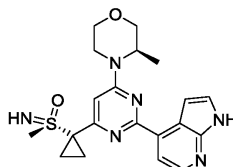
(51) Int. Cl. *C12P 17/16* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 239/24 (2006.01)
C07C 255/58 (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C12P 11/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**(31) **62/780,993; 62/859,259**(32) **2018.12.18; 2019.06.10**(33) **US**(62) **202191578; 2019.12.17**(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

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

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

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



A1

202392429

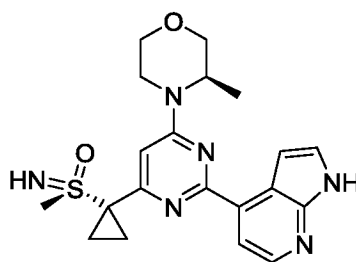
202392429

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

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

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



(I)

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

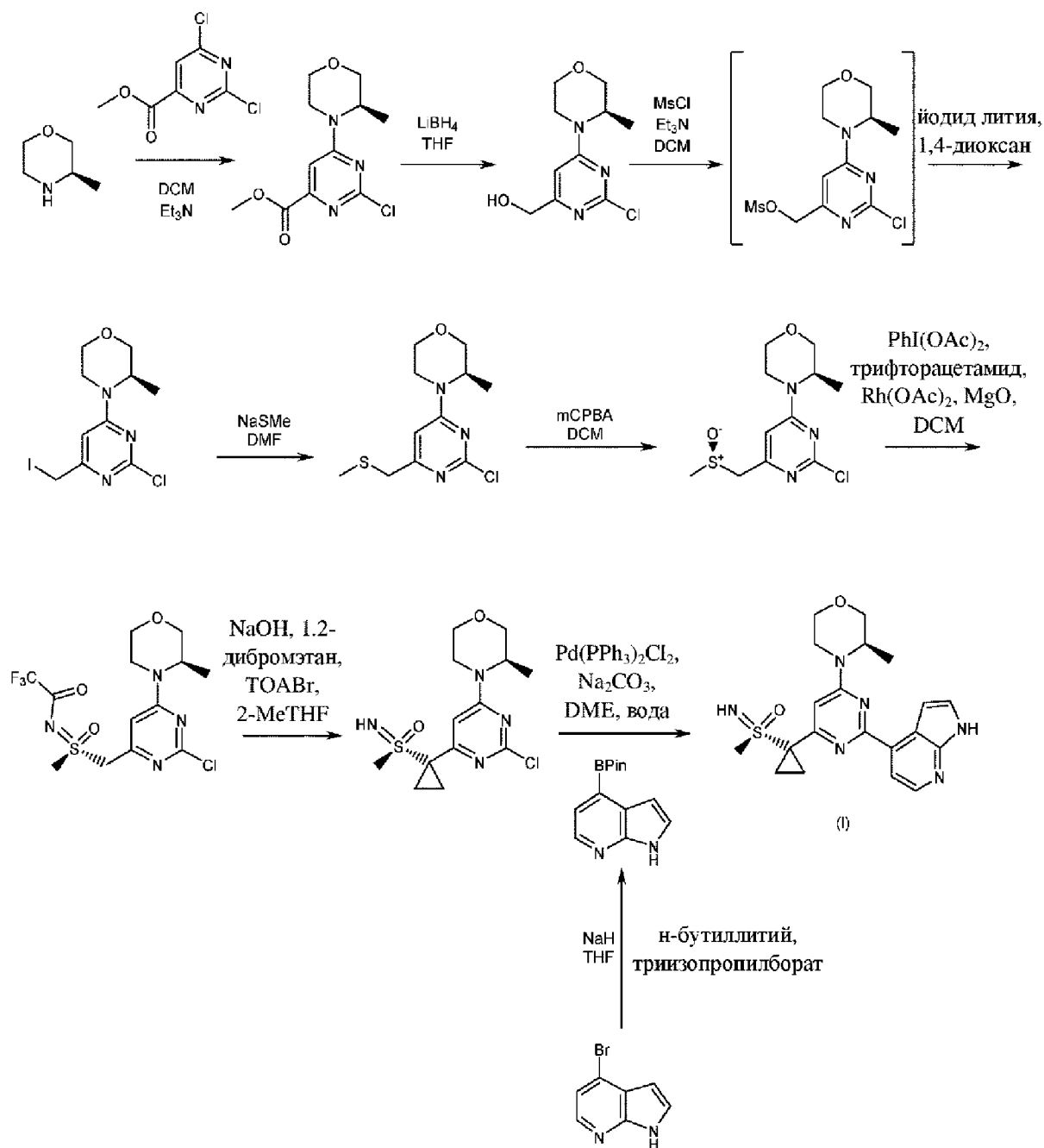


Схема 1

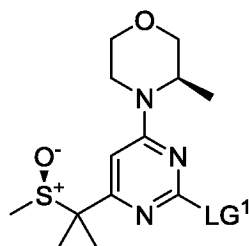
Путь получения соединения формулы (I), показанный на схеме 1, имеет ряд потенциальных недостатков. Например, схема 1 включает в целом 15 этапов (существует 5-стадийный синтез с получением исходного соединения (*R*)-3-метилморфолина, хотя данное соединение также является коммерчески доступным), и схема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

сульфоксимины в ранней части схемы также вызывает значительные проблемы с последующим циклопропанированием и реакцией сочетания по Судзуки. Для данной схемы также требуется раннее введение дорогостоящего хирального морфолина. Кроме того, применение родия на этапе образования сульфоксимины может быть дорогостоящим.

- 5 Взятые вместе или по отдельности, данные потенциальные недостатки могут сделать путь, показанный на схеме 1, непривлекательным для применения в промышленных масштабах по разумной цене.

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

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



Формула (II)

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



Схема 2

В контексте данного документа группа LG^1 выбрана из хлора, брома и трифлата (также известного как трифторметансульфонат). В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой хлор. В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой бром или трифлат.

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

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

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

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

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

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (III), где обе из LG^1 и LG^2 представляют собой уходящие группы, который предусматривает осуществление реакции соединения формулы (IV) с (*R*)-3-метилморфолином или его солью в присутствии основания и подходящего растворителя
30 (схема 3).

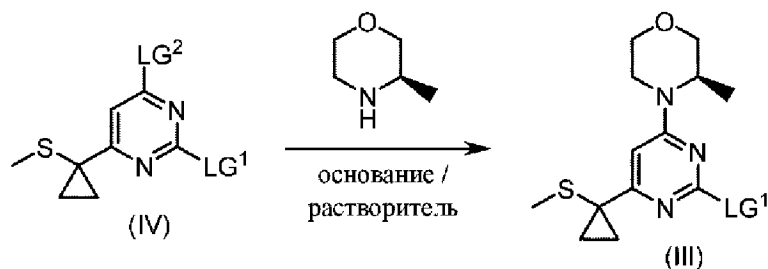


Схема 3

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

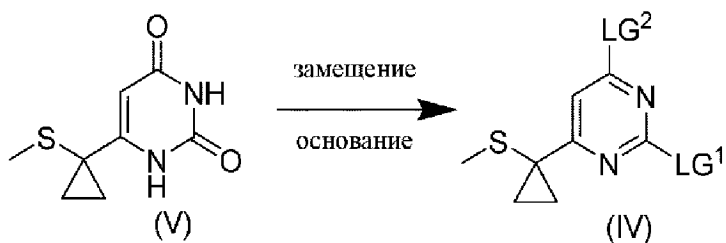
5 (R) -3-Метилморфолин можно применять в качестве либо соли, либо свободного основания. В одном варианте осуществления применяют хлористоводородную соль (R) -3-метилморфолина.

Реакцию можно осуществлять в различных органических растворителях, таких как ацетонитрил, диметилсульфоксид, N,N -диметилформамид, тетрагидрофуран и толуол. В 10 одном варианте осуществления растворитель содержит диметилсульфоксид.

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

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

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



20

Схема 4

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

Реакцию можно осуществлять с применением различных оснований, таких как N,N -диэтиланилин, N,N -диизопропилэтиламин и триэтиламин. В 25 одном варианте осуществления основание представляет собой N,N -диэтиланилин.

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

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

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

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

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

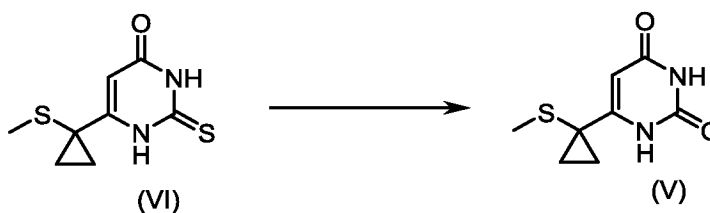


Схема 5

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

Реакцию можно осуществлять в различных растворителях, таких как метанол, этанол, вода, 1,4-диоксан и тетрагидрофуран. В одном варианте осуществления

растворитель представляет собой воду. Для данного преобразования можно применять дополнительные кислоты, такие как хлористоводородная кислота или уксусная кислота.

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

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

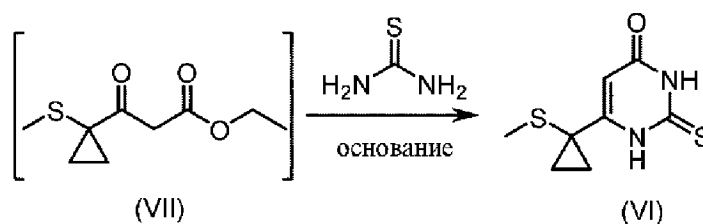


Схема 6

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

Реакцию можно осуществлять в различных органических растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран и ацетонитрил.

В одном варианте осуществления растворитель содержит этанол.

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

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

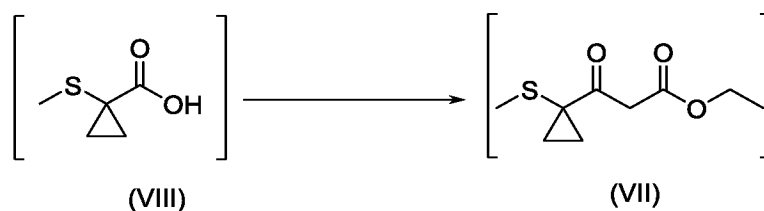


Схема 7

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

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

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

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

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

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

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

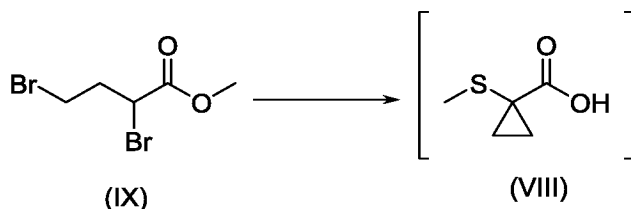


Схема 8

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

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

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

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

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

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

Помимо описанных выше путей синтеза, авторы настоящего изобретения обнаружили альтернативный путь синтеза соединения формулы (IV) из соединения формулы (VIII), который сокращает способ из четырех этапов, описанный выше (схемы 4-7), до двух этапов, которые представлены ниже на схемах 9 и 10. Включение данного 25 альтернативного способа в изготовление соединения формулы (I) означает, что общая длительность составляет 8 этапов, где наибольшая линейная последовательность составляет только 7 этапов. Данный сокращенный способ изготовления дополнительно повышает эффективность и рентабельность изготовления соединения формулы (I) и является более экологически целесообразным вследствие уменьшения количества 30 ресурсов и отходов.

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

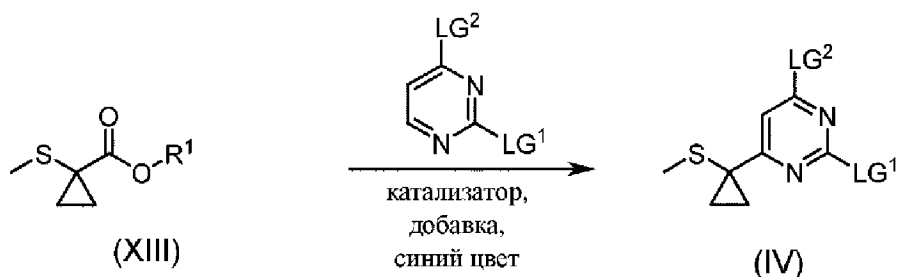
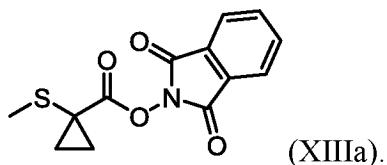


Схема 9

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

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



В одном варианте осуществления функционализированный пиридин выбран из 2,4-дихлорпиридина, 2,4-дибромпиридина и 2,4-пиридиндиилбис(трифторметансульфоната). В одном варианте осуществления 2,4-дифункционализированный пиридин представляет собой 2,4-дихлорпиридин.

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

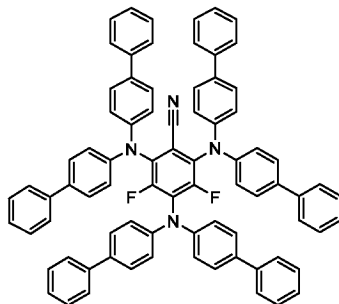
В одном варианте осуществления катализатор представляет собой органический фотокатализатор на основе бензонитрила или изофталонитрила, такой как 2,4,5,6-

тетра(9H-карбазол-9-ил)изофталонитрил, 2,4,6-трис(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрил, 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрил или 2,4,6-трис(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрил.

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

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

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



Заявители также определили, что соединение 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрил, которое ранее считалось описанным только для

применения в вариантах применения для LED-экранов (например, WO 2016202251), является пригодным в качестве фотокатализатора. Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрила в качестве катализатора в окислительно-восстановительных реакциях под действием света.

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

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

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

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

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

Реакцию можно осуществлять в виде периодического способа или непрерывного способа в присутствии света. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют в реакторе непрерывного действия с источником света, представляющим собой синий LED.

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

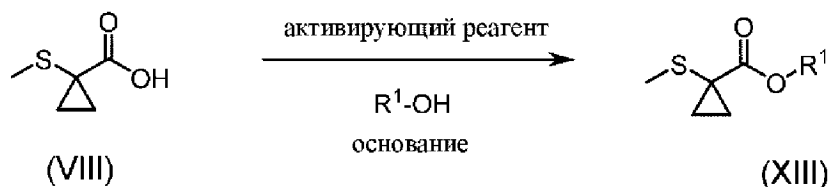


Схема 10

R^1 представляет собой группу, которая является подходящей для фрагментации и декарбоксилирования в условиях окислительно-восстановительной реакции под действием света. Подходящие группы будут известны специалисту в данной области техники и включают фталимид и тетрахлорфталимид. В одном варианте осуществления R^1 -ОН представляет собой *N*-гидроксифталимид или *N*-гидрокситетрахлорфталимид. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой фталимидную или тетрахлорфталимидную группу. Если R^1 -ОН представляет собой *N*-гидроксифталимид, то R^1 представляет собой фталимидную группу и, следовательно, соединение формулы (XIII) представлено как соединение формулы (XIIIa).

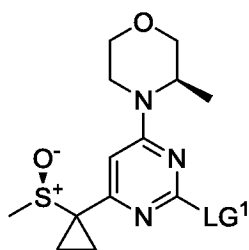
Реакцию можно осуществлять в ряде органических растворителей, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран и 2-метилтетрагидрофуран. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют в дихлорметане.

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

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

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

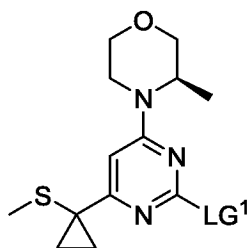
Промежуточное соединение на основе циклопропила формулы (II) или его соль, синтезированные посредством способов, писанных в данном документе, представляют собой ключевое промежуточное соединение в синтезе соединения формулы (I).



(II), где LG^1 представляет собой уходящую группу, выбранную из хлора, брома и трифлата. В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой уходящую группу, выбранную из брома и трифлата.

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

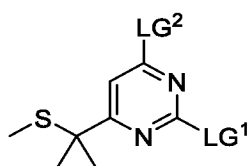
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (III) или его соль.



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

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

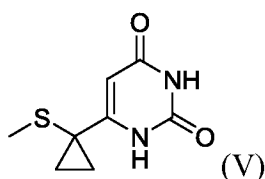
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (IV).



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

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

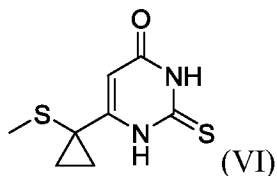
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (V) или его соль.



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

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

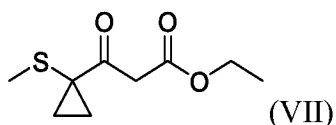
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (VI) или его соль.



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

10 форме свободного основания.

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



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

15 свободного основания.

Соединения, описанные в данном описании, могут образовывать соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. В целом, соль присоединения кислоты можно получать с применением различных неорганических или органических кислот. Такие соли, как правило, могут быть образованы, например, посредством смешивания соединения с кислотой (например, стехиометрического количества кислоты) с применением различных способов, известных из уровня техники. Данное смешивание может происходить в воде, органическом растворителе (например,

20 простом эфире, этилацетате, этаноле, изопропаноле или ацетонитриле) или в водной/органической смеси. Например, соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганической кислоты, выбранной из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты.

Для соединений, которые могут образовывать соли присоединения основания,

30 можно получать, например, соль щелочного металла (такого как натрий, калий или литий)

или щелочноземельного металла (такого как кальций) посредством обработки соединения гидроксидом щелочного металла, или щелочноземельного металла, или алкоксидом (например, этоксидом или метоксидом), или подходящим основным органическим амином (например, холином или меглумином) в водной среде.

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

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

10

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

15

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

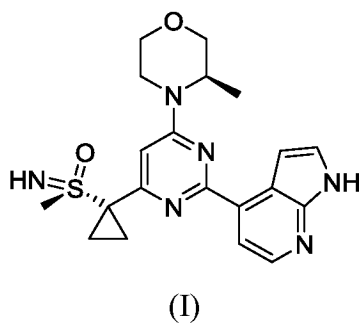
20

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

25

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

30



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

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

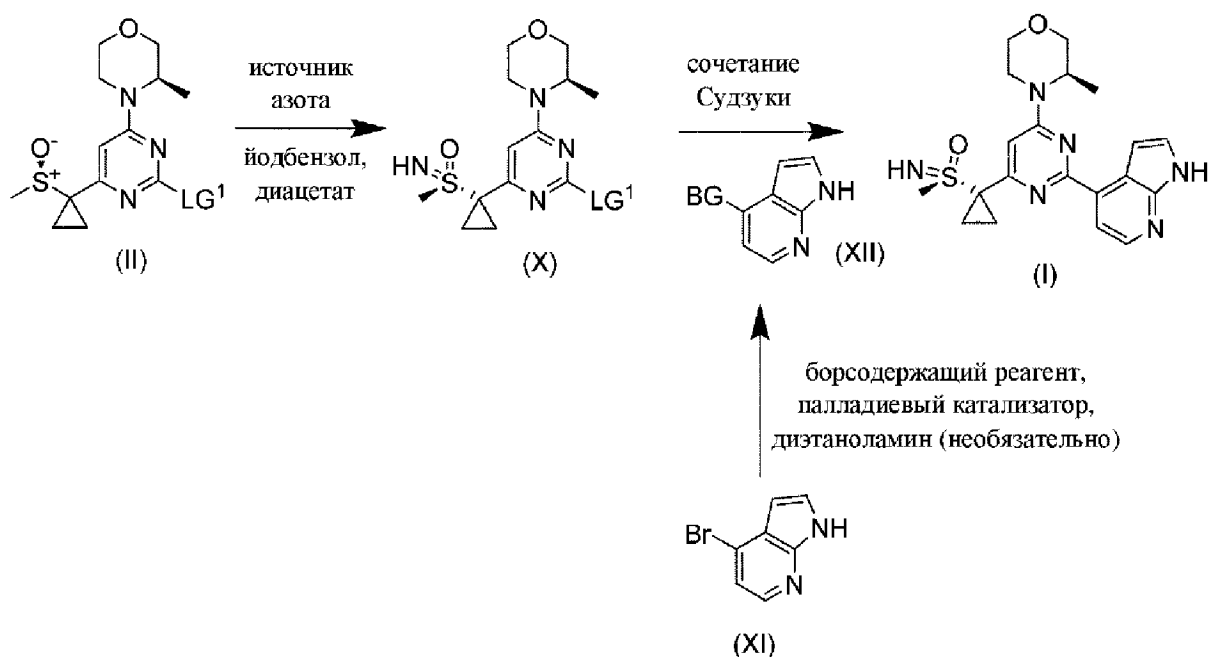


Схема 11

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

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

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

палладиевого катализатора, или с последующим литий-галогеновым обменом и необязательным добавлением диэтанолamina с образованием соединения формулы (XII);

и

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

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

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

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

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

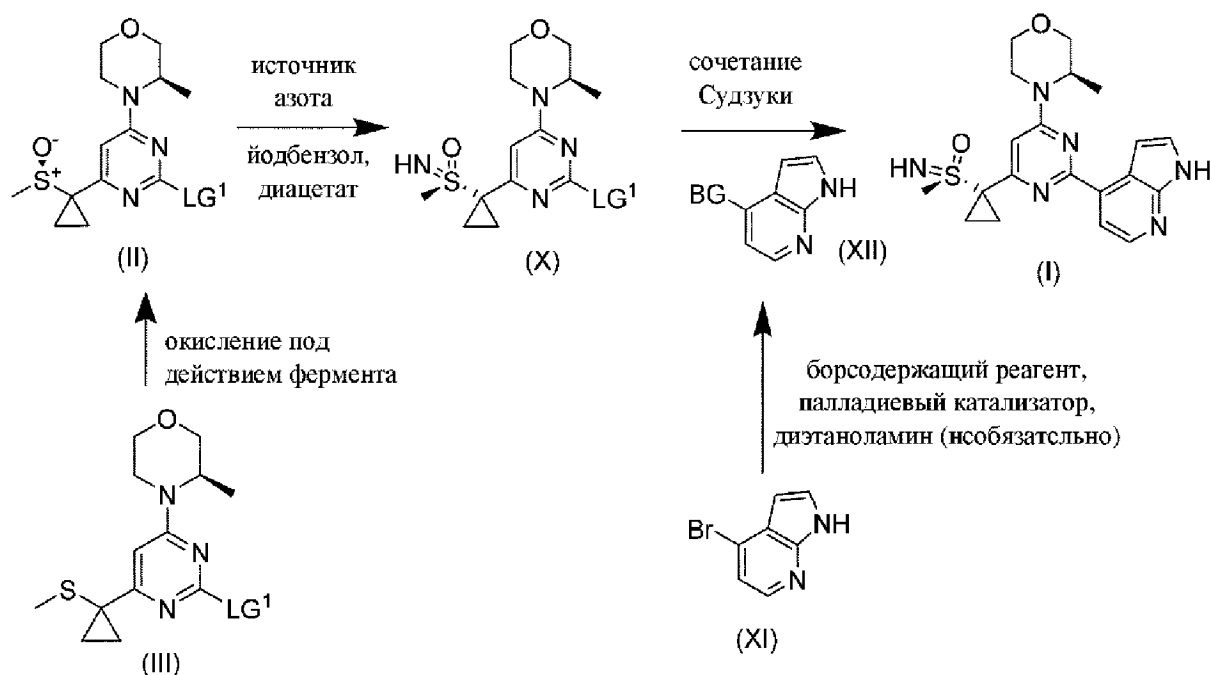


Схема 12

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

(a) осуществление реакции соединения формулы (II) с источником азота и диацетатом

5 йодбензола с образованием соединения формулы (X);

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

палладиевого катализатора, или с последующим литий-галогеновым обменом и необязательным добавлением диэтанолamina с образованием соединения формулы (XII);

10 и

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

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

15 где LG¹ в соединениях формул (III), (II) и (X) представляет собой уходящую группу, выбранную из хлора, брома и трифлата; и BG представляет собой боронатный сложный эфир, такой как, BPin, группа B(OR)₂, где R представляет собой водород или C₁₋₄алкил, или боронатный сложный эфир диэтанолamina (B(DEA)).

В дополнительном аспекте LG¹ представляет собой хлор. В дополнительном аспекте BG в соединении формулы (XII) представляет собой BPin. В дополнительном аспекте BG в соединении формулы (XII) представляет собой B(DEA).

Используемый в данном документе термин «C₁₋₄алкил» представляет собой прямую или разветвленную цепь. Примерами C₁₋₄алкила являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, например, метил, этил, 25 изопропил или трет-бутил.

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

В одном варианте осуществления стадию (a) можно осуществлять с применением различных источников азота, таких как аммиак, карбамат аммония и ацетат аммония. В 30 одном варианте осуществления источник азота на стадии (a) представляет собой карбамат аммония. В дополнительном варианте осуществления реакцию на стадии (a) можно осуществлять в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ацетонитрил или толуол или их комбинация. В одном варианте осуществления органический растворитель содержит метанол и толуол. В еще одном аспекте реакцию на стадии (a) осуществляют

при температуре от 0°C до 50°C, например, от 0°C до 10°C. В еще одном дополнительном аспекте соединение формулы (X) выделяют в виде либо свободного основания, либо хлористоводородной соли. Альтернатива стадии (a), которая будет известна специалисту в данной области техники, состоит в осуществлении реакции посредством переноса

5 трифторацетамида, сульфонамида, карбамата или амида с применением катализа переходными металлами с последующим гидролизом. Особое преимущество стадии (a) заключается в том, что она позволяет избежать необходимости в дорогостоящем металлическом родии.

В дополнительном варианте осуществления стадию (b) можно осуществлять с

10 применением различных палладиевых катализаторов, таких как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), трис(дибензилиденацетонил)бис-палладий, бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид или ацетат палладия с трифенилфосфином. В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или трис(дибензилиденацетонил)бис-палладий.

15 Другие подходящие катализаторы будут известны специалисту в данной области техники. В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0). В другом варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид. В одном варианте осуществления борсодержащий реагент выбран из бис-боронатного сложного

20 эфира, такого как бис(пинаколато)дибор (B_2Pin_2), или группа $B_2(OR)_4$, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления борсодержащий реагент представляет собой B_2Pin_2 . В дополнительном варианте осуществления реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или изопропилацетат. В одном варианте осуществления реакцию осуществляют в

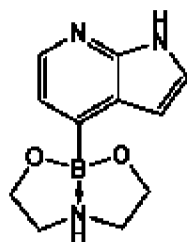
25 органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой 1,4-диоксан. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой изопропилацетат. В еще одном варианте осуществления реакцию на стадии (b) можно осуществлять в присутствии основания, например, карбоната калия или ацетата калия. В

30 одном варианте осуществления основание представляет собой ацетат калия. В еще одном дополнительном варианте осуществления реакцию на стадии (b) осуществляют при температуре от 90°C до 100°C.

Как описано выше, в необязательном дополнительном варианте осуществления стадия (b) дополнительно предусматривает добавление диэтанолamina после реакции с

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

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



(XIIb).

В дополнительном аспекте стадию (c) можно осуществлять с применением различных палладиевых катализаторов, таких как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II). В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II). В дополнительном варианте осуществления реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как этанол, 1-бутанол и 2-метилтетрагидрофуран. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этанол. В еще одном варианте осуществления реакцию на стадии (c)

можно осуществлять в присутствии основания, например, карбоната калия, триэтиламина или фосфата калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой карбонат калия. В дополнительном варианте осуществления реакцию на стадии (с) осуществляют при температуре от 50°C до 100°C.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(g) осуществление реакции соединения формулы (XI) с борсодержащим реагентом в присутствии палладиевого катализатора, или металл-галогеновый обмен, с последующим реагентом на основе бора с образованием соединения формулы (XII);

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

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

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

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

20 В одном аспекте предусмотрен способ получения соединения формулы (I) в соответствии со схемой 13.

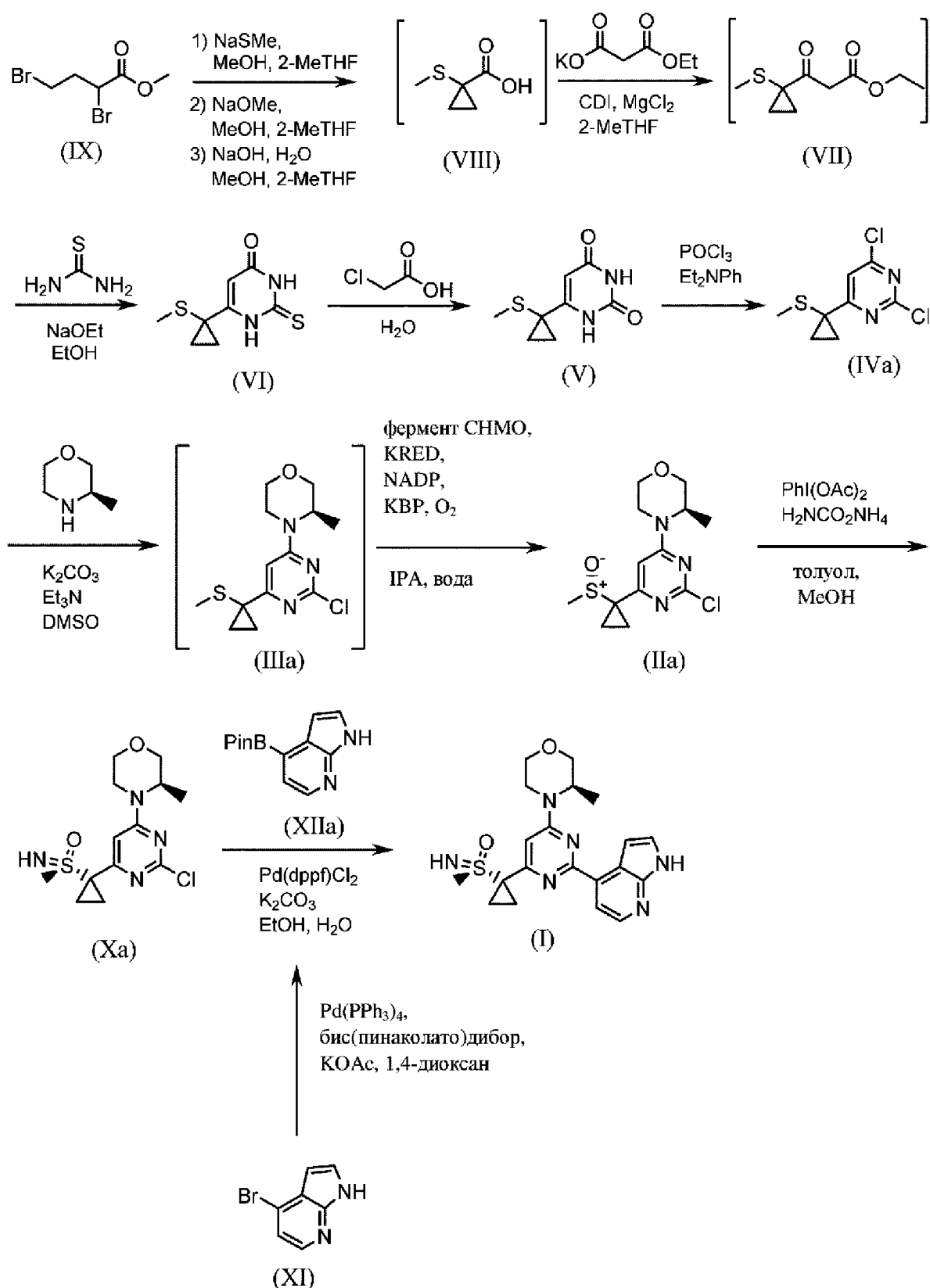


Схема 13

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

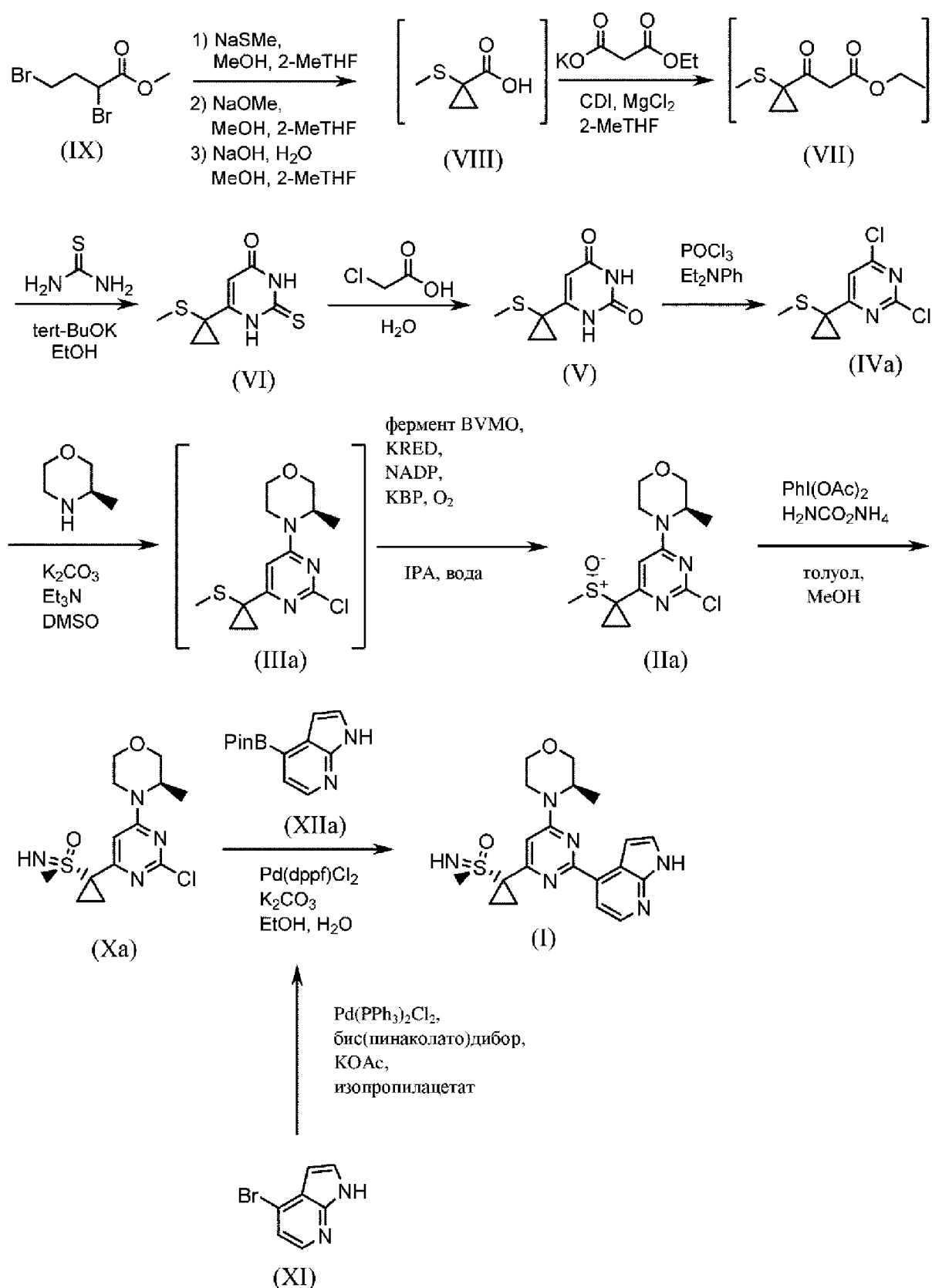


Схема 14

В альтернативном аспекте на стадии с образованием соединения формулы (XIIa) на схемах 13 и 14 стадия дополнительно предусматривает добавление диэаноламина, и,

следовательно, соединение формулы (XIIa) представлено вместо соединения формулы (XIIb).

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

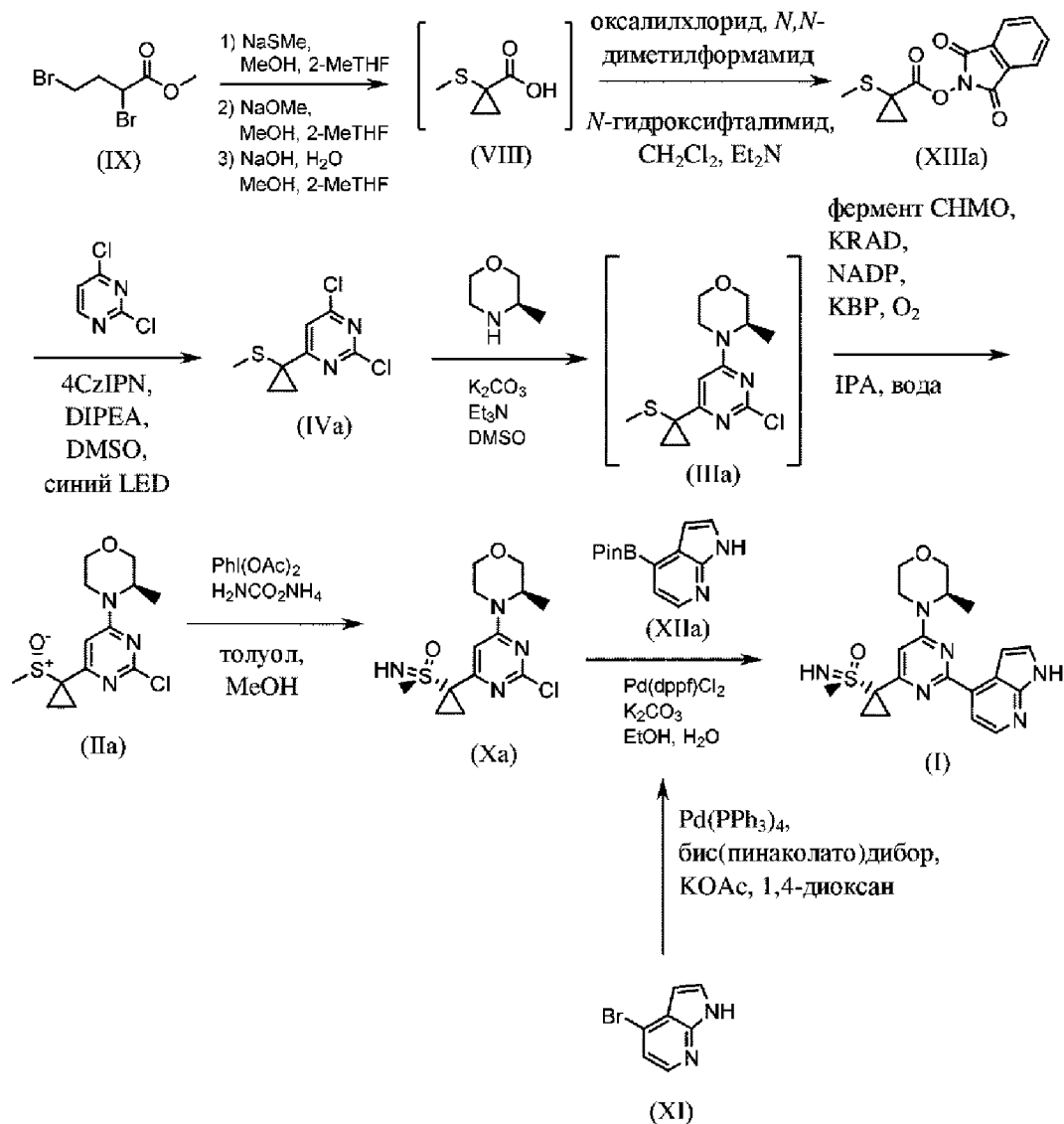


Схема 15

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

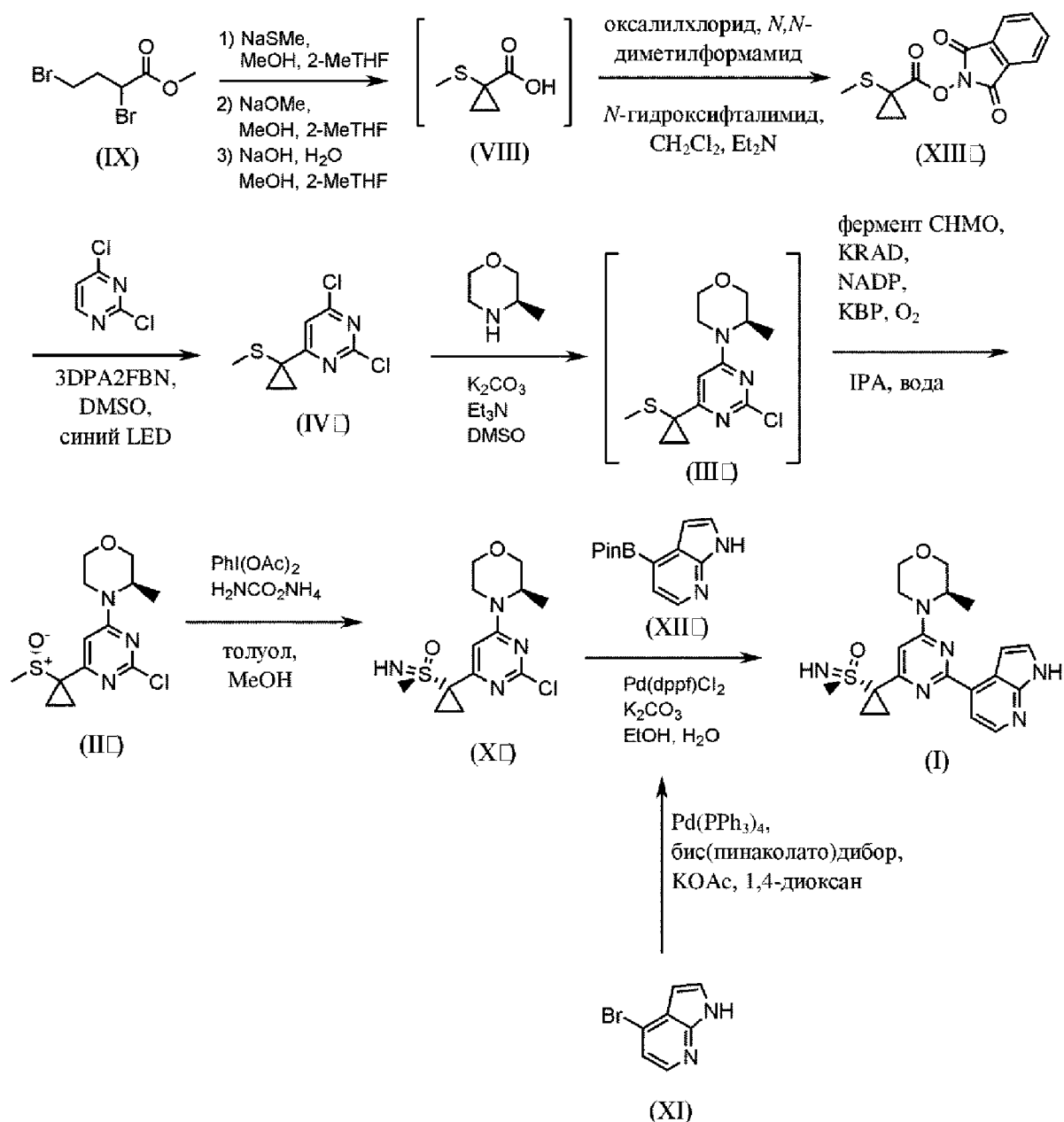


Схема 16

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

Сокращения

BPIn	4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан
CDI	карбонилдиимидазол
CHMO	циклогексанонмонооксигеназа
DCM	метилендихлорид

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

Общие способы

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

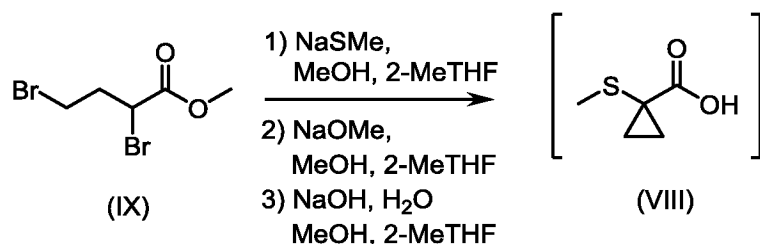
Реакции в большом масштабе проводили в реакторах из нержавеющей стали или в стальных реакторах с эмалевым покрытием, оборудованных рубашками для теплообмена и подходящим вспомогательным оборудованием.

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

Спектры ¹H ЯМР записывали на Bruker DRX 500 (500 МГц), Bruker 400 (400 МГц). В качестве внутренних стандартов применяли либо центральные пики хлороформа-*d* (CDCl₃; δH 7,27 ppm) или диметилсульфоксида-*d*₆ (d₆-DMSO; δH 2,50 ppm), либо внутренний стандарт тетраметилсилана (TMS; H 0,00 ppm). Растворы образцов также могут содержать внутренний стандарт (например, малеиновую кислоту или 2,3,5,6-тетрахлорнитробензол) для определения в анализе и/или добавленную трифторуксусную кислоту для смещения обменных протонных сигналов (например, от малеиновой кислоты) от резонансов аналита. Спектральные данные приведены в виде перечня химических сдвигов (δ, в ppm) с описанием каждого сигнала, с использованием стандартных сокращений (s = синглет, d = дублет, m = мультиплет, t = триплет, q = квартет, br = широкий сигнал и т. д.). В области техники общеизвестно, что химические сдвиги и константы *J*-связывания могут меняться незначительно в результате отличий при приготовлении образцов, например, концентрации анализируемого вещества и наличия или отсутствия добавок (например, стандартов для ЯМР-анализа или трифторуксусной кислоты).

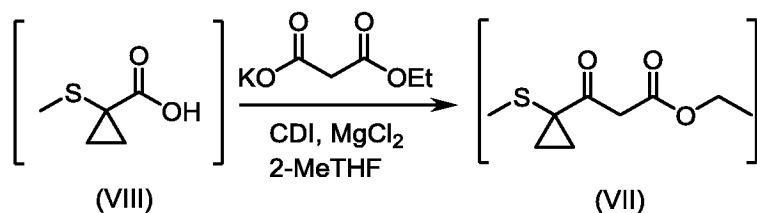
В общем, соединения были названы с применением части «Структура для наименования» в Biovia Draw 2016.

Пример 1. Получение 1-(метилсульфанил)циклопропанкарбоновой кислоты



В сосуд загружали метил-2,4-дибромбутират (221 кг, 851 моль, 1,0 экв.) и 2-метилтетрагидрофуран (758 кг) при 10-15°C. В сосуд загружали раствор тиометоксида натрия (59,7 кг, 851 моль, 1,0 экв.) в метаноле (184 кг) при 10-20°C. Содержимое сосуда перемешивали при 15-25°C в течение 4 часов. Загружали раствор метоксида натрия (53,1 кг, 1,15 экв.) в метаноле (160 кг) в сосуд при 15-25°C. Содержимое сосуда перемешивали при 15-25°C в течение 2 часов. Водный раствор гидроксида натрия (2 М, 510,6 л, 1,2 экв.) загружали в сосуд при 15-25°C. Содержимое сосуда перемешивали при примерно 20°C в течение 10 часов. Содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до объема, составляющего примерно 5 относительных объемов. В сосуд загружали 2-метилтетрагидрофуран (1512 кг). Смесь подкисляли до pH 1-2 с применением 4 молярн. водного раствора хлористоводородной кислоты. Двухфазную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем обеспечивали отстаивание партии. Водный слой удаляли. Органический раствор промывали водным раствором хлорида натрия (445 кг) и водный слой удаляли. Органический раствор промывали водным раствором хлорида натрия (439 кг) и водный слой удаляли. Органический раствор концентрировали до примерно 2 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В сосуд загружали 2-метилтетрагидрофуран (562 кг). Органический раствор концентрировали до примерно 2 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В сосуд загружали 2-метилтетрагидрофуран (560 кг). Органический раствор концентрировали до примерно 2 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В сосуд загружали 2-метилтетрагидрофуран (570 кг). Органический раствор концентрировали до примерно 2 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении с получением 1-(метилсульфанил)циклопропанкарбоновой кислоты в виде безводного раствора 2-метилтетрагидрофурана (883 кг, 10,73% вес/вес, выход 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,12 (2H, q), 1,43 (2H, q), 2,15 (3H, s).

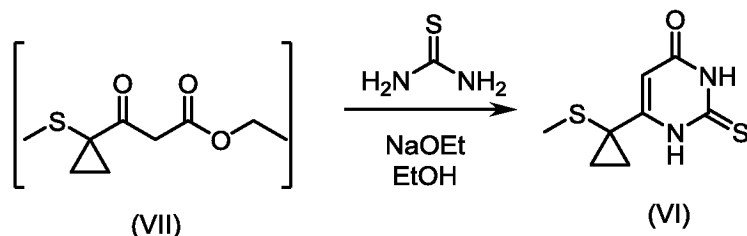
Пример 2. Получение метил-3-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-3-оксопропаноата



Загружали раствор 1-(метилсульфанил)циклопропанкарбоновой кислоты (94,4 кг, 714,2 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (788 кг) в раствор карбонилдиимидозола (124,4 кг, 752,3 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (488 кг) в сосуде 1. Содержимое сосуда 1 перемешивали при примерно 20°C в течение 4,5 часа. Загружали 2-метилтетрагидрофуран (1206 кг) в сосуд 2, затем начинали перемешивание. Загружали этилмалонат калия (184,1 кг, 1074,4 моль) и хлорид магния (103 кг, 1074,7 моль) в сосуд 2 при 15-25°C. Загружали триэтиламин (124,2 кг, 1218 моль) в сосуд 2 при 15-25°C. Содержимое сосуда 2 перемешивали при примерно 20°C в течение 1 часа. Содержимое сосуда 1 переносили в сосуд 2 при 15-25°C. Содержимое сосуда 2 перемешивали при примерно 40-45°C в течение 15 часов. Смесь охлаждали до примерно 20°C. Загружали водный раствор хлористоводородной кислоты (4 М, 1210 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Загружали воду (474 л) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 10 минут, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Загружали водный раствор бикарбоната натрия (8% вес/вес, 542 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Загружали водный раствор бикарбоната натрия (8% вес/вес, 510 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Загружали раствор хлорида натрия (118 кг) в воде (477 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Органический раствор концентрировали до 2-3 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. Загружали этанол (155 кг) в сосуд 2. Органический раствор концентрировали до 2-3 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. Загружали этанол (153 кг) в сосуд 2. Органический раствор концентрировали до 3-4 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении с получением метил-3-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-3-оксoproпаноата в виде раствора в этаноле (473,8 кг, 23,8% вес/вес, 558 моль, 78% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,19 (3H, t), 1,23 – 1,32 (2H, m), 1,45 – 1,60 (2H, m), 2,14 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,10 (2H, q).

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



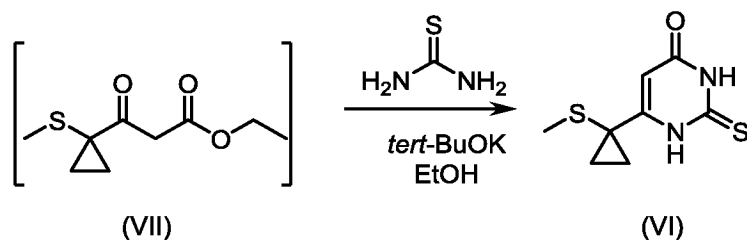
5 Загружали раствор этоксида натрия в этаноле (20 вес. %, 454,5 кг, 1394 моль) в перемешиваемый раствор тиомочевины (60,2 кг, 781 моль) в этаноле (90 кг). Содержимое сосуда нагревали до примерно 78°C. В сосуд загружали раствор метил-3-[1-

10 (метилсульфанил)циклопропил]-3-оксoproпаноата (112,7 кг, 557,7 моль) в этаноле (361 кг). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 78°C в течение 15 часов. Содержимое сосуда отгоняли до объема, составляющего примерно 5 относительных объемов, при пониженном давлении. Медленно добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (2 М, 1090 кг) при 15-25°C. Содержимое сосуда

15 перемешивали в течение 1 часа. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали смесью этанола (178 кг) и 2-метилтетрагидрофурана (48 кг), затем высушивали с получением 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинона (77,6 кг, 96,4% вес/вес, 349,1 моль, выход 63%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500

20 МГц, DMSO, 27°C) 0,97 – 1,14 (2H, m), 1,22 – 1,31 (2H, m), 2,06 (3H, s), 5,72 (1H, s), 12,34 (1H, s), 12,52 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 215.

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



25 Загружали *tert*-бутоксид калия (108,6 кг) в тетрагидрофуран (451,2 кг) при перемешивании. Добавляли этанол (788,2 кг) и полученный раствор концентрировали до

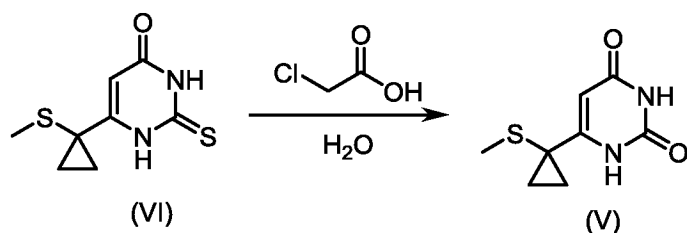
примерно 6 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В раствор загружали этанол (394,1 кг), затем полученный раствор концентрировали до примерно 6 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В раствор загружали этанол (394,1 кг), затем полученный раствор концентрировали до

5 примерно 6 относительных объемов посредством дистилляции при пониженном давлении. В перемешиваемый раствор загружали тиомочевину (74,9 кг, 984,0 моль), и полученную смесь нагревали до примерно 78°C. В сосуд загружали раствор метил-3-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-3-оксoproпаноата (166,5 кг, 824,0 моль) в этаноле (169 кг). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 78°C в течение 10 часов. Смесь

10 охлаждали до примерно 20°C, затем загружали воду (666 кг). Медленно добавляли концентрированный раствор хлористоводородной кислоты (143,2 кг) при 15-25°C. Содержимое сосуда перемешивали в течение 2 часов. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали смесью этанола (262,7 кг) и воды (166,5 кг), затем высушивали с получением 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-

15 сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинона (138,4 кг, 95,0% вес/вес, 614,3 моль, выход 75%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 0,97 – 1,14 (2H, m), 1,22 – 1,31 (2H, m), 2,06 (3H, s), 5,72 (1H, s), 12,34 (1H, s), 12,52 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 215.

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



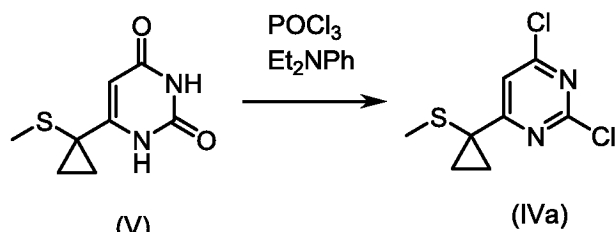
В сосуд загружали 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинон (76,8 кг, 345 моль) и воду (607 кг). Начинали встряхивание. В сосуд

25 загружали хлоруксусную кислоту (162,5 кг, 1719 моль). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 95°C в течение 9 часов, затем охлаждали до примерно 5°C. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (4 молярн., 238 кг). Полученное твердое вещество высушивали при примерно 40°C с получением 6-[1-

30 (метилсульфанил)циклопропил]-2,4(1H,3H)-пиримидиндиона (52,7 кг, 97,4% вес/вес,

259 моль, выход 75%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 27°C) 0,95 – 1,13 (2H, m), 1,19 – 1,32 (2H, m), 2,08 (3H, s), 5,41 (1H, t), 10,94 (2H, s). MS: (M+H)⁺ 199.

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



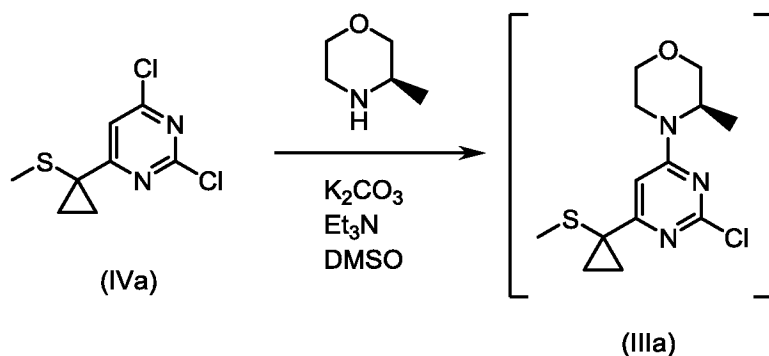
5 Загружали фосфорилхлорид (335 кг) в сосуд 1. Начинали перемешивание. Загружали 6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-2-сульфанилиден-2,3-дигидро-4(1H)-пиримидинон (52,2 кг, 254 моль) в сосуд 1. Загружали N,N-диэтиланилин (96 кг, 636 моль, 2,5) в сосуд 1 при 15-25°C. В сосуд 1 медленно загружали воду (1,85 кг), при этом поддерживали

10 температуру ниже 50°C. Содержимое сосуда 1 нагревали при 90-100°C в течение 7 часов. Содержимое сосуда 1 охлаждали до 15-25°C. Загружали раствор ацетата натрия (10,1 кг) в воде (306 кг) в сосуд 2. Добавляли содержимое сосуда 1 и водный раствор гидроксида натрия (25% вес/вес, 1157 кг) в сосуд 2 одновременно, при этом поддерживали

15 внутреннюю температуру в диапазоне 15-30°C и pH в диапазоне 5-8. Полученную смесь перемешивали при 0-10°C в течение еще 2 часов. Добавляли раствор хлороводородной кислоты (4 М) для регулирования pH до pH 4. Твердое вещество собирали путем

20 фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой (407 кг), затем высушивали при 30-40°C с получением 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидина (51,4 кг, 92% вес/вес, 201 моль, выход 79%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,42 – 1,55 (2H, m), 1,61 – 1,77 (2H, m), 2,14 (3H, s), 8,03 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 235.

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



Загружали диметилсульфоксид (261 кг) в сосуд 1. Начинали перемешивание. Загружали 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидин (51,0 кг, 200 моль) в сосуд 1. Загружали карбонат калия (72,5 кг) в сосуд 1. Загружали (*R*)-3-метилморфолина гидрохлорид (33,9 кг, 230 моль) в сосуд 1. Загружали триэтиламин (52,5 кг) в сосуд 1.

5 Содержимое сосуда 1 перемешивали при примерно 20°C в течение 15 часов. Загружали гептан (324 кг) и воду (335 кг) в сосуд 1. Содержимое сосуда 1 перемешивали в течение 30 минут, затем небольшое количество твердого материала удаляли посредством фильтрации и слои разделяли. Органический слой загружали в сосуд 2 и промывали водой (189 кг). Водный слой удаляли. Загружали водный раствор хлористоводородной кислоты

10 (4 М, 940 кг) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 встряхивали в течение 30 минут, затем обеспечивали отстаивание слоев. Водный слой удаляли и переносили в сосуд 3. Загружали водный раствор хлористоводородной кислоты (4 М, 141 л) в сосуд 2. Содержимое сосуда 2 встряхивали в течение 30 минут, затем обеспечивали отстаивание слоев. Водный слой удаляли и переносили в сосуд 3. К перемешиваемому содержимому сосуда 3 добавляли

15 *трет*-бутилметиловый эфир (350 кг). Медленно загружали водный раствор NaOH (50% вес/вес, 353 кг) в сосуд 3 до тех пор, пока pH содержимого не был отрегулирован до pH 14. Перемешивание останавливали и обеспечивали отстаивание слоев. Слои разделяли, затем водный слой повторно загружали в сосуд 3. Загружали *трет*-бутилметиловый эфир (104 кг) в сосуд 3. Смесь перемешивали в течение 20 минут, затем перемешивание

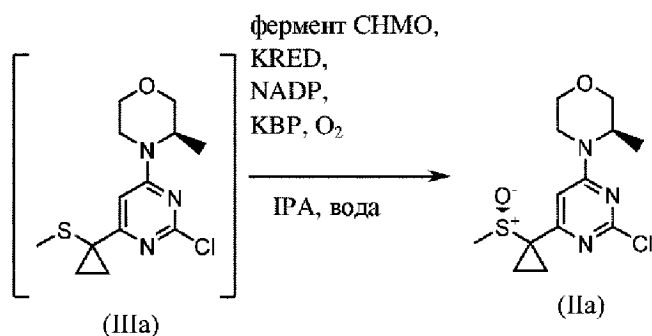
20 останавливали и обеспечивали отстаивание слоев. Водный слой удаляли, затем оба раствора на основе *трет*-бутилметилового эфира объединяли в сосуда 3. Содержимое сосуда 3 концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до объема, составляющего примерно 3 относительных объема. Загружали изопропиловый спирт (150 кг) в сосуд 3, затем содержимое сосуда 3 концентрировали посредством

25 дистилляции до объема, составляющего примерно 3 относительных объема. Загружали изопропиловый спирт (150 кг) в сосуд 3, затем содержимое сосуда 3 концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 3 относительных объема. Твердое вещество собирали путем фильтрации с получением (3*R*)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина (27,6 кг, 96,7%

30 вес/вес, 89,1 моль, выход 44%) в виде твердого вещества и (3*R*)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина в виде раствора в изопропиловом спирте (106 кг, 11,13% вес/вес, 39,6 моль, выход 20%). Суммарный выход 64%. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,21 (3H, d), 1,28 (2H, d), 1,44 – 1,64 (2H, m), 2,12

(3H, s), 3,20 (1H, td), 3,45 (1H, td), 3,59 (1H, dd), 3,72 (1H, d), 3,86 – 4,12 (2H, m), 4,36 (1H, s), 7,10 (1H, s). MS (M+H)⁺ 300.

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

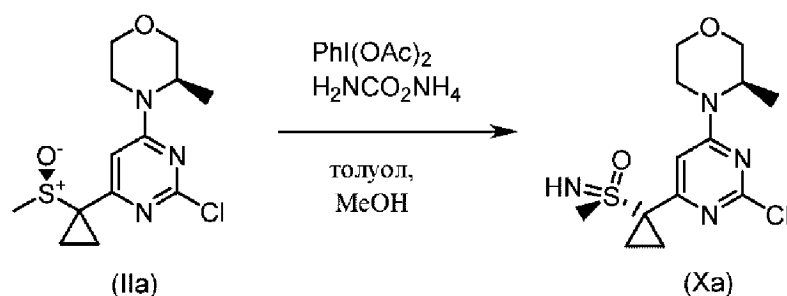


В сосуд загружали тригидрат гидрофосфата дикалия (39,1 кг) и воду (1712 кг). Начинали перемешивание, затем добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (2,1 кг). В сосуд загружали раствор (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(метилсульфинил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина (35,36 кг, 117,9 моль) в изопропиловом спирте (109 кг). В сосуд загружали никотинамидадениндинуклеотидфосфат (0,68 кг). В сосуд загружали циклогексанонмонооксигеназу *Rhodococcus Ruber* (номер доступа AAL14233.1, неочищенный клеточный лизат, 277,3 кг, 8% вес/вес). В сосуд загружали кеторедуктазу (Asymchem 6511, 69,5 кг). Через реакционную смесь продували смесь воздуха и азота (1:2) с применением барботера и содержимое сосуда перемешивали при примерно 30°C в течение 10 часов. Содержимое сосуда регулировали до pH 3 с применением 10% водного раствора хлористоводородной кислоты (40,6 кг). В сосуд загружали хлорид натрия (520 кг). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Твердое вещество удаляли посредством центрифугирования и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3 × 310 кг). В чистый сосуд загружали объединенный фильтрат, затем добавляли воду (505 кг). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем водный слой удаляли. Органический слой концентрировали до общего объема, составляющего 1000 л, посредством дистилляции при пониженном давлении. Смесь фильтровали. Добавляли раствор гидроксида натрия (68,7 кг) в воде (276,3 кг) при 15-30°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 636 кг). Объединенные органические фазы промывали водой (689 кг). Полученный органический раствор концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 150 л. В сосуд загружали гептан (235 кг), затем содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего

примерно 150 л. В сосуд загружали гептан (235 кг), затем содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 150 л. Содержимое сосуда перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем охлаждали до примерно 10°C и перемешивали в течение еще 4 часов.

5 Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали гептаном (185 кг) и высушивали с получением (3R)-4-(2-хлор-6-{1-[(R)-метилсульфинил]циклопропил}-4-пиримидинил)-3-метилморфолина (28,5 кг, 95,2% вес/вес, 86,07 моль, выход 73%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 27°C) 1,20 (3H, d), 1,26 – 1,34 (2H, m), 1,40 – 1,52 (2H, m), 2,52 (3H, s), 3,17 (1H, td), 3,42
10 (1H, td), 3,57 (1H, dd), 3,71 (1H, d), 3,92 (1H, dd), 4,01 (1H, d), 4,36 – 4,40 (1H, m), 6,66 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 316.

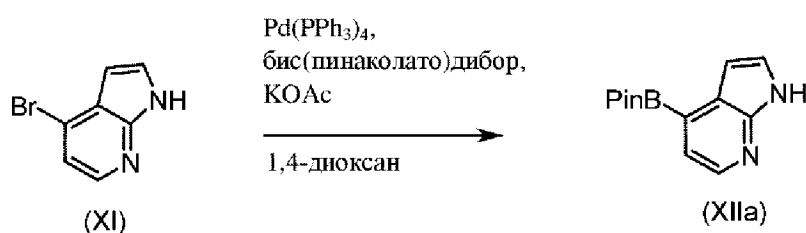
Пример 8. Получение (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина гидрохлорида



15 В сосуд загружали толуол (258 кг) и метанол (47,4 кг). Начинали перемешивание и содержимое охлаждали до 0-10°C. В сосуд загружали (3R)-4-(2-хлор-6-{1-[(R)-метилсульфинил]циклопропил}-4-пиримидинил)-3-метилморфолин (31,7 кг, 94,26 моль) и (диацетоксийод)бензол (65,0 кг, 197,9 моль) при 0-10°C. В сосуд загружали карбамат аммония (30 кг, 377,0 моль) при 0-10°C, затем содержимое сосуда перемешивали при 0-10°C в течение 20 часов. В сосуд загружали водный раствор лимонной кислоты (30% вес/вес) до тех пор, пока pH не был отрегулирован до pH 2-3. Смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и водный слой удаляли. Перемешивание начинали повторно, затем в сосуд загружали водный раствор лимонной
25 кислоты (30% вес/вес) до тех пор, пока pH не был отрегулирован до pH 2. Перемешивание останавливали и слои разделяли. Водные фазы объединяли и начинали перемешивание. Загружали водный раствор гидроксида натрия (30% вес/вес) до тех пор, пока pH не был отрегулирован до pH 8-9. Загружали хлорид натрия (96 кг). Загружали этилацетат (101 кг) и тетрагидрофуран (33 кг) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут.
30 Перемешивание останавливали и слои разделяли. В сосуд повторно загружали водный

слой и начинали перемешивание. Загружали этилацетат (89,1 л) и тетрагидрофуран (29,7 л) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и слои разделяли. В сосуд повторно загружали водный слой и начинали перемешивание. Загружали этилацетат (101 кг) и тетрагидрофуран (33 кг л) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и слои разделяли. В сосуд повторно загружали водный слой и начинали перемешивание. Загружали этилацетат (101 кг) и тетрагидрофуран (33 кг л) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Перемешивание останавливали и слои разделяли. Органические фазы объединяли в сосуде, затем концентрировали до примерно 59 л посредством дистилляции. Загружали изопропиловый спирт (48 кг), затем раствор концентрировали до примерно 59 л посредством дистилляции. Загружали изопропиловый спирт (48 кг), затем раствор концентрировали до примерно 59 л посредством дистилляции. Полученный раствор охлаждали до 0-5°C, затем в сосуд загружали раствор гидрохлорида в изопропиловом спирте (6 М, 21,7 кг). Полученную смесь перемешивали при 0-5°C в течение примерно 2 часов. В сосуд загружали метил-*трет*-бутиловый эфир (135 кг) и содержимое перемешивали в течение еще 2 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (45 кг). Твердое вещество повторно загружали в сосуд, затем добавляли метанол (54 кг). Суспензию перемешивали при 35-40°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 20-25°C. В сосуд загружали метил-*трет*-бутиловый эфир (103 кг) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество собирали путем фильтрации, затем осадок на фильтре промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (59 л) и высушивали с получением (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина гидрохлорида (30,2 кг, 78,2 моль, выход 83%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,23 (3H, d), 1,65 – 1,70 (1H, m), 1,85 – 1,89 (3H, m), 3,18 – 3,24 (1H, m), 3,42 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 3,80 – 3,87 (1H, m), 3,95 (1H, dd), 4,05 – 4,15 (1H, m), 4,34 – 4,46 (1H, m), 7,12 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 331.

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



В сосуд загружали 1,4-диоксан (938 кг). В сосуде создавали инертную атмосферу с применением азота и начинали перемешивание. В сосуд загружали 4-бром-7-азаиндол (62,6 кг, 304,5 моль). В сосуд загружали ацетат калия (62,3 кг, 615 моль). В сосуд загружали бис(пинаколато)дибор (105,5 кг, 397,2 моль). В сосуд загружали

5 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (3,67 кг, 3,05 моль). Содержимое сосуда нагревали при 90-100°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали до 25-35°C и твердое вещество удаляли путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали с применением 1,4-диоксана (105 кг), затем объединенный фильтрат загружали в сосуд. Фильтрат концентрировали до

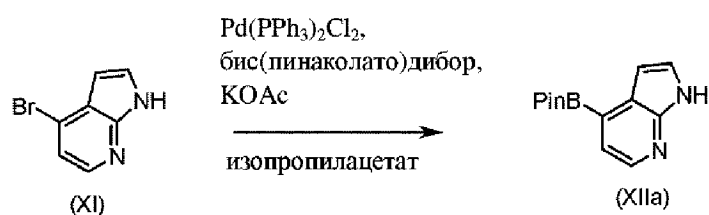
10 объема, составляющего примерно 125 л, посредством дистилляции при пониженном давлении. Содержимое сосуда нагревали до 40°C, затем в сосуд загружали воду (189 кг). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 20°C в течение 12 часов, затем твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой (2 × 63 кг). В

сосуд загружали твердое вещество и метил-*трет*-бутиловый эфир (237 кг) и смесь перемешивали при примерно 35°C в течение 30 минут. Смесь охлаждали до примерно

15 15°C и перемешивали в течение еще 4 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (46 кг), затем высушивали при примерно 40°C с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (57,5 кг, 96% вес/вес, 222,3 моль, выход 73%) в виде

20 твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) 1,35 (12H, s), 6,67 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,44 – 7,57 (1H, m), 8,23 (1H, d), 11,65 (1H, s).

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



25 В сосуд загружали изопропилацетат (387 кг). В сосуде создавали инертную атмосферу с применением азота и начинали перемешивание. В сосуд загружали 4-бром-7-азаиндол (41,5 кг, 211 моль). В сосуд загружали ацетат калия (43,1 кг, 439 моль). В сосуд загружали бис(пинаколато)дибор (54,7 кг, 215,4 моль). В сосуд загружали бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (2,9 кг, 4,13 моль). Содержимое сосуда

30 нагревали при 85-90°C в течение 22 часов. Смесь охлаждали до 50°C, затем промывали водой (4 × 218 кг). К органической фазе добавляли меркапто-диоксид кремния (27,8 кг) и

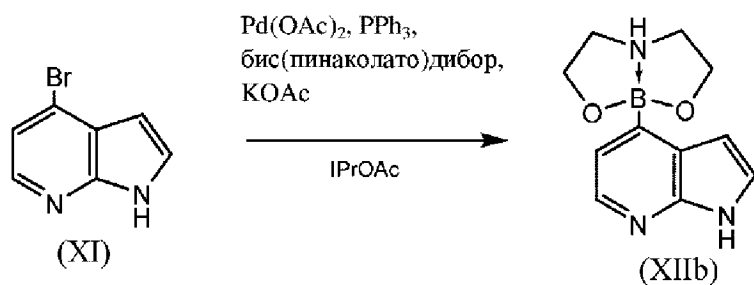
смесь нагревали при 50°C в течение 8 часов. Твердое вещество удаляли путем фильтрации и осадок на фильтре промывали изопропилацетатом (98 кг). Объединенный фильтрат концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до объема, составляющего примерно 240 л. Смесь охлаждали до примерно 27°C, затем добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (200 кг). Смесь охлаждали до примерно 3°C и перемешивали в течение еще 7 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (40 кг), затем высушивали при примерно 40°C с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (39,7 кг, 98,9% вес/вес, 161,0 моль, выход 76%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) 1,35 (12H, s), 6,67 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,44 – 7,57 (1H, m), 8,23 (1H, d), 11,65 (1H, s).

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



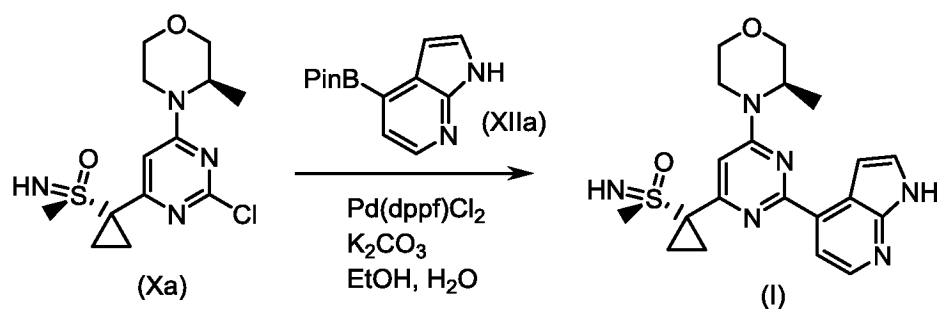
Добавляли раствор диэтанолламина (1,420 г, 13,51 ммоль) в изопропанол (1,4 мл) и тетрагидрофуране (1,4 мл) в раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (3,354 г, 13,47 ммоль) в тетрагидрофуране (13,5 мл) при перемешивании. Через 20 минут твердое вещество собирали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

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



Перемешивали смесь 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (8,00 г, 40,0 ммоль), ацетата калия (7,91 г, 80,6 ммоль), бис(пинаколато)дибора (13,25 г, 52,18 ммоль), ацетата палладия (182 мг, 0,811 ммоль) и трифенилфосфина (421 мг, 1,61 ммоль) в изопропилацетате (80 мл) при 90°C в течение 21 часа. Смесь промывали водным солевым раствором (80 мл). Органический слой разбавляли изопропилацетатом (80 мл) и промывали водным солевым раствором (80 мл). Органический слой концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 40 мл. К оставшемуся раствору добавляли изопропилацетат (60 мл), затем органический слой концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 40 мл. К оставшемуся раствору добавляли изопропилацетат (60 мл), затем органический слой концентрировали посредством дистилляции до объема, составляющего примерно 40 мл. В перемешиваемый раствор вводили затравку 4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,08 г), полученного, например, в примере 9а выше. Добавляли по каплям раствор диэаноламина (8,48 г, 80,7 ммоль) в изопропаноле (30 мл, 186 ммоль) при 75°C. Смесь перемешивали при 75°C в течение еще 13 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Суспензию твердого вещества дважды промывали смесью изопропанола (2 мл) и 2-метилтетрагидрофурана (20 мл), затем высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение 21 часа с получением 4-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (6,653 г, 69%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 27°C) 2,89 (2H, ddt), 3,15 (2H, ddt), 3,83 – 3,99 (4H, m), 6,56 (1H, dd), 6,97 – 7,04 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,22 – 7,26 (1H, m), 8,02 (1H, d), 11,11 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 232.

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



В сосуд загружали безводный этанол (376 кг). В сосуд загружали (3R)-4-{2-хлор-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-4-пиримидинил}-3-метилморфолина гидрохлорид (28,5 кг, 77,68 моль). Начинали перемешивание. В сосуд загружали раствор безводного карбоната калия (35,1 кг, 256 моль) в воде (136 кг). В сосуде создавали инертную атмосферу с применением азота. В сосуд загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (25,4 кг, 101,0 моль). В сосуд загружали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,250 кг, 1,709 моль). Содержимое сосуда нагревали до примерно 80°C в течение 4 часов. Содержимое сосуда охлаждали до примерно 25°C, затем в сосуд загружали смесь активированного угля (1,8 кг) и воды (24,8 кг). Содержимое сосуда перемешивали в течение 4 часов, затем твердое вещество удаляли путем фильтрации и осадок на фильтре промывали этанолом (39 кг). Фильтрат переносили в чистый сосуд. Содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 100 л. В сосуд загружали этилацетат (86 кг) и содержимое перемешивали в течение 1 часа при примерно 25°C, затем перемешивание останавливали и слои разделяли. В сосуд повторно загружали водный слой. В сосуд загружали этилацетат (86 кг) и содержимое перемешивали в течение 30 минут при примерно 25°C, затем перемешивание останавливали и слои разделяли. Органические слои объединяли в сосуде. В сосуд загружали воду (32 кг) и содержимое перемешивали в течение 30 минут при примерно 25°C, затем перемешивание останавливали и водный слой удаляли. В сосуд загружали тиол-диоксид кремния (24,2 кг). Содержимое сосуда перемешивали при примерно 25°C в течение 8 часов. Твердое вещество удаляли путем фильтрации и осадок на фильтре промывали этилацетатом (25 кг). Фильтрат переносили в чистый сосуд. Содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 65 л. В сосуд загружали 1-бутанол (40 кг), затем содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 65 л. В сосуд загружали бутанол (40 л), затем содержимое сосуда концентрировали посредством дистилляции при

пониженном давлении до общего объема, составляющего примерно 65 л. Перемешиваемое содержимое сосуда нагревали до примерно 75°C, затем в сосуд загружали затравочный кристалл (17 г). Смесь перемешивали в течение 3 примерно 2 часов, затем смесь охлаждали до примерно 20°C. В сосуд загружали н-гептан (76 кг) и смесь перемешивали при примерно 20°C в течение еще 2 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали смесью 1-бутанола (5 кг) и н-гептана (23 кг) с получением 4-{4-[(3R)-3-метил-4-морфолинил]-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]-2-пиримидинил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (25,5 кг, 97% вес/вес, 60,0 моль, выход 77%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,29 (3H, d), 1,42 – 1,49 (1H, m), 1,55 (2H, ddt), 1,78 (1H, dq), 3,14 (3H, s), 3,29 (1H, td), 3,53 (1H, td), 3,68 (1H, dd), 3,81 (1H, d), 3,88 (1H, s), 4,02 (1H, dd), 4,20 (1H, d), 4,60 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,26 (1H, dd), 7,59 – 7,65 (1H, m), 7,98 (1H, d), 8,36 (1H, d), 11,83 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 413.

В примерах 11 и 12 описан альтернативный способ синтеза 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидина из 1-(метилсульфанил)циклопропанкарбоновой кислоты посредством окислительно-восстановительной реакции под действием света.

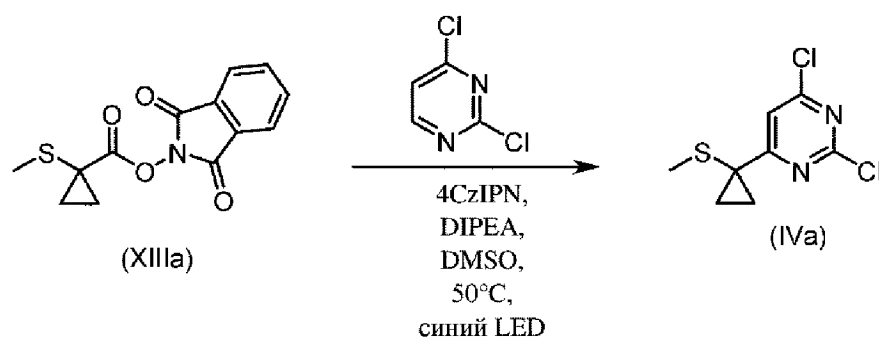
Пример 11. Получение (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)1-метилсульфанилциклопропанкарбоксилата



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

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

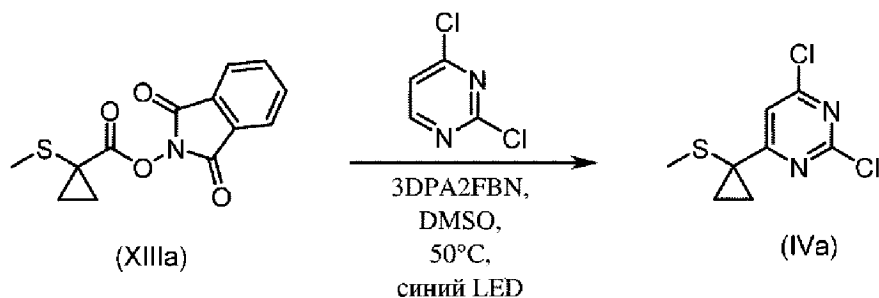
Пример 12. Получение 2,4-дихлор-6-[1-(метилсульфанил)циклопропил]пиримидина посредством окислительно-восстановительной реакции под действием света



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

вес/вес, 1,98 ммоль, выход 39%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,42 – 1,55 (2H, m), 1,61 – 1,77 (2H, m), 2,14 (3H, s), 8,03 (1H, s). MS: (M+H)⁺ 235.

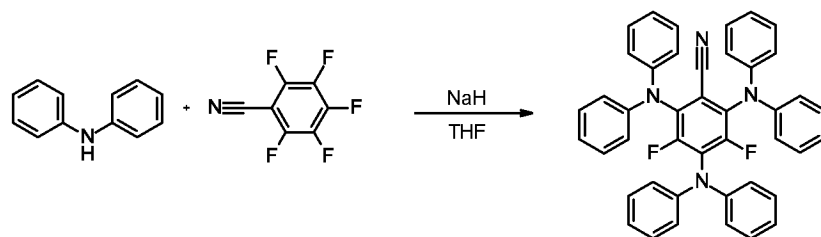
Альтернативный способ синтеза описан ниже с применением фотокатализатора 2,4,6-трис(дифениламино)-3,5-дифторбензонитрила (3DPA2FBN).



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

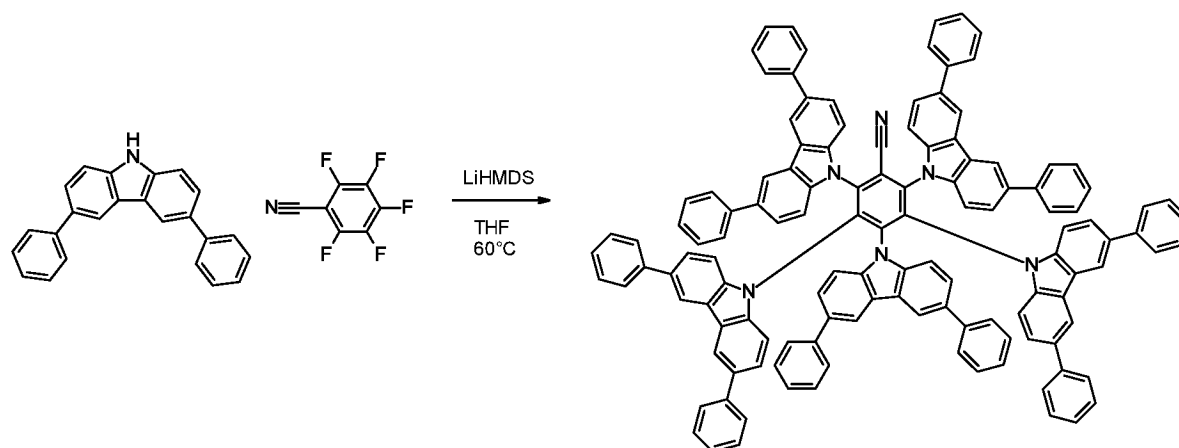
Альтернативные фотокатализаторы на основе бензонитрила, фотокатализаторы на основе изофталонитрила или другие фотокатализаторы можно применять вместо катализатора 3DPA2FBN, описанного выше, и специалист в данной области техники сможет соответственно адаптировать окислительно-восстановительную реакцию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

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



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

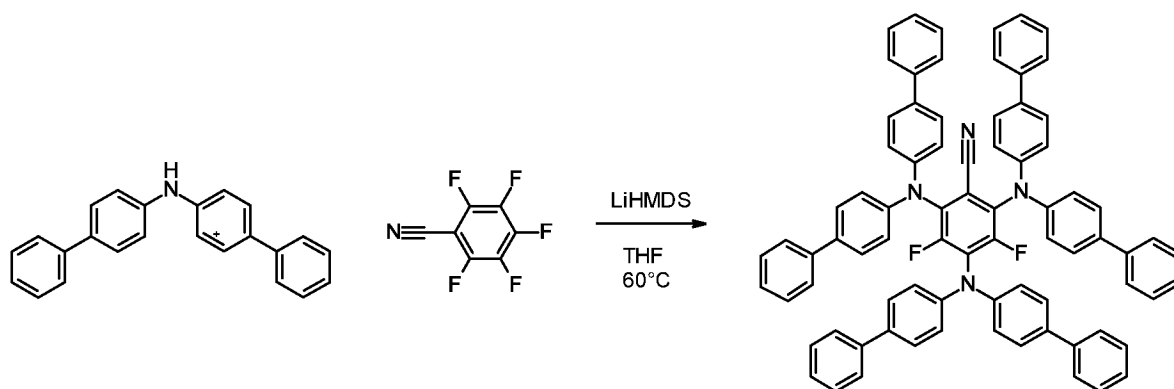
15 Пример 13b. Получение фотокатализатора 2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрила



Добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,400 г) в перемешиваемый раствор 3,6-дифенил-9H-карбазола (2,15 г, 6,73 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при примерно 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Добавляли пентафторбензонитрил (0,200 г, 1,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали при примерно 55°C в течение 3 часов. Добавляли воду (20 мл) и дихлорметан (100 мл), затем слои разделяли. Органический слой промывали солевым

раствором (20 мл), затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси гептан/DCM в качестве элюента с получением е2,3,4,5,6-пентакис(3,6-дифенилкарбазол-9-ил)бензонитрила (350 мг, 0,2071 ммоль, 20%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 7,04 – 7,11 (6H, m), 7,22 – 7,44 (42H, m), 7,54 – 7,57 (4H, m), 7,64 – 7,68 (8H, m), 7,82 – 7,52 (6H, m), 7,90 – 7,94 (4H, m), 7,96 – 7,99 (2H, m), 8,07 – 8,11(4H, m), 8,34 (4H, m).

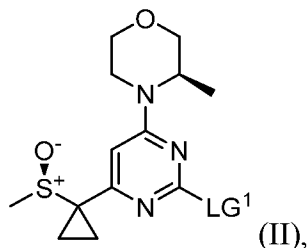
Пример 13с. Получение фотокатализатора 2,4,6-трис(ди-4-бифенилиламино)-3,5-дифторбензонитрила



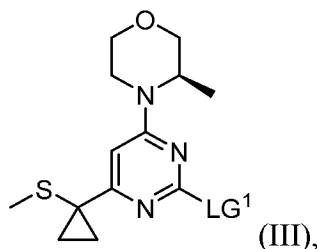
Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,0 М раствор в THF, 6,15 мл) в раствор бис(4-бифенилил)амин (1,77 г, 5,38 ммоль) в тетрагидрофуране (9,00 мл) при 20°C. Через 10 минут перемешивания при 20°C добавляли пентафторбензонитрил (0,300 г, 1,54 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (II):

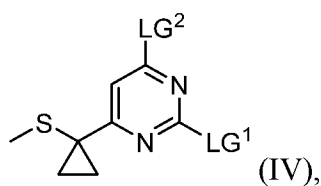


который предусматривает осуществление реакции соединения формулы (III) с окислительным ферментом:



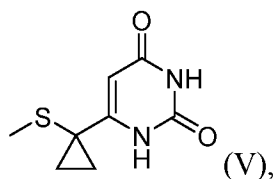
и необязательно последующее образование его соли, где LG¹ выбрана из хлора, брома или трифлата.

2. Способ по п. 1, где соединение формулы (III) получают путем осуществления реакции соединения формулы (IV) с (*R*)-3-метилморфолином или его солью:



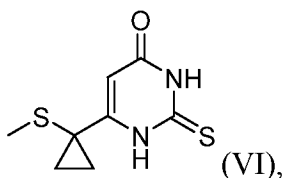
где LG¹ и LG² независимо выбраны из хлора, брома или трифлата.

3. Способ по п. 2, где соединение формулы (IV) получают путем осуществления реакции соединения формулы (V) с активирующим реагентом:



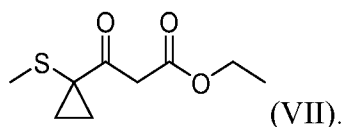
и необязательно с последующим образованием его соли.

4. Способ по п. 3, где соединение формулы (V) получают из соединения формулы (VI):

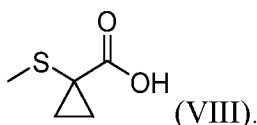


и необязательно с последующим образованием его соли.

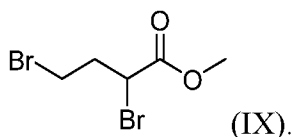
5. Способ по п. 4, где соединение формулы (VI) получают путем осуществления реакции соединения формулы (VII) с тиомочевинной:



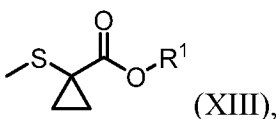
6. Способ по п. 5, где соединение формулы (VII) получают путем ацилирования малонатного производного с помощью активированной формы соединения формулы (VIII) с последующим декарбоксилированием:



7. Способ по п. 6, где соединение формулы (VIII) получают путем тиометилирования и индуцированной основанием циклизации соединения формулы (IX) с последующим гидролизом:



8. Способ по п. 2, где соединение формулы (IV) получают путем осуществления реакции соединения формулы (XIII) с 2,4-дифункционализированным пиримидином в присутствии света и фотокатализатора:



где R¹ представляет собой фталимидную или тетрахлорфталимидную группу.

9. Способ по п. 8, где соединение формулы (XIII) получают путем осуществления реакции соединения формулы (VIII) с OH-R¹, где R¹ представляет собой фталимидную или тетрахлорфталимидную группу.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 200832-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2019/085568	International filing date (<i>day/month/year</i>) 17 December 2019 (17-12-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 18 December 2018 (18-12-2018)
Applicant ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☒ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6***bis***(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2019/085568

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-9, 11-15, 17, 20-22, 24-26(completely); 18, 19(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/085568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12P17/16 C07D413/04 C07D413/14 A61K31/5377 C07D471/04
 C07D239/24 C07C255/58 C07D209/88 C07F5/02 C12P11/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K C12P C07C C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KEVIN M. FOOTE ET AL: "Discovery and Characterization of AZD6738, a Potent Inhibitor of Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3 Related (ATR) Kinase with Application as an Anticancer Agent", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 61, no. 22, 21 November 2018 (2018-11-21), pages 9889-9907, XP055682123, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01187 Scheme 6; compounds 2, R-73 page 9891, left-hand column, last paragraph - page 9892, left-hand column, paragraph 1 Reference 20 ----- -/-	1-7, 11-15, 17,20, 24,26



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2020

Date of mailing of the international search report

29/07/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schröder, Gunnar

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WILLIAM R. F. GOUNDRY ET AL: "Development and Scale-up of a Biocatalytic Process To Form a Chiral Sulfoxide", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 21, no. 1, 20 January 2017 (2017-01-20), pages 107-113, XP055682129, US ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/acs.oprd.6b00391 abstract Scheme 2; page 107, right-hand column, paragraph 2 - page 109, right-hand column, paragraph 2; figures 2, 3; tables 1, 2; compounds 9-11 -----	1
A	SANDIP MURARKA: "N -(Acyloxy)phthalimides as Redox-Active Esters in Cross-Coupling Reactions", ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 360, no. 9, 2 May 2018 (2018-05-02), pages 1735-1753, XP055682308, DE ISSN: 1615-4150, DOI: 10.1002/adsc.201701615 the whole document -----	8,9,25
A	ALASTAIR J. J. LENNOX ET AL: "Selection of boron reagents for Suzuki-Miyaura coupling", CHEMICAL SOCIETY REVIEWS, vol. 43, no. 1, 3 October 2013 (2013-10-03), pages 412-443, XP055349575, UK ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/C3CS60197H the whole document -----	21,22
A	WANDA MACZKA ET AL: "Biotechnological Methods of Sulfoxidation: Yesterday, Today, Tomorrow", CATALYSTS, vol. 8, no. 12, 5 December 2018 (2018-12-05), page 624, XP055682502, CH ISSN: 2073-4344, DOI: 10.3390/catal8120624 the whole document -----	1,20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-9, 11-15, 17, 20-22, 24-26(completely); 18, 19(partially)

Preparation of a compound of formula II from a compound of formula III; compound of formula III and intermediates for the preparation thereof

2. claim: 10

Compound of formula II

3. claims: 16, 23(completely); 18, 19(partially)

Compound of formula XIIb and its use in a method for preparing a compound of formula (I)

4. claim: 27

Compound of formula I

5. claim: 28

Compound
2,4,6-tris(di-4-biphenylamino)-3,5-difluorobenzonitrile

6. claim: 29

Use of compound
2,3,4,5,6-pentakis(3,6-diphenylcarbazol-9-yl)benzonitrile as a photo-catalyst
