

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 041479

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.10.28

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201990237

(22) Дата подачи заявки  
2017.07.06

---

(54) НОВЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ  
СИНТЕЗА СТИМУЛЯТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

---

(31) 62/359,453

(56) WO-A1-2015089182  
WO-A2-2014144100  
WO-A1-2013101830  
WO-A1-2016044447  
WO-A1-2017095697

(32) 2016.07.07

(33) US

(43) 2019.08.30

(86) PCT/US2017/040810

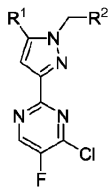
(87) WO 2018/009597 2018.01.11

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

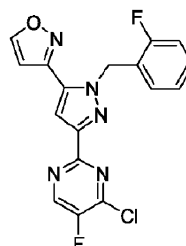
(72) Изобретатель:  
Сюэ Сун, Карнати Вишну Вардхан  
Редди, Ливингстон Роберт К. (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым способам получения промежуточных соединений, полезных для получения стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC). Эти способы поддаются крупномасштабному получению и дают стабильные 3-(2-пиримидинил)пиразолы формулы II и формулы IV с высокой чистотой и выходами. Изобретение обладает дополнительным преимуществом простых условий реакции, которые можно масштабировать для крупномасштабного производства.



Формула II



Формула IV

041479 B1

041479 B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым способам получения промежуточных соединений, полезных для синтеза стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC). Настоящее изобретение имеет дополнительное преимущество, заключающееся в том, что оно включает не требующие усилий условия реакции, которые поддаются масштабированию для крупномасштабного производства. Изобретение также предоставляет новые промежуточные соединения, полезные при получении указанных соединений.

### Уровень техники

sGC является основным рецептором для NO *in vivo*. sGC можно активировать как через NO-зависимый, так и NO-независимый механизмы. В ответ на эту активацию sGC преобразует гуанозин-5'-трифосфат (GTP) во вторичный мессенджер cGMP. Повышенный уровень cGMP, в свою очередь, модулирует активность нисходящих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

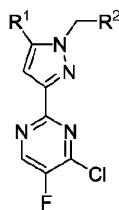
В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода различными ферментами-синтазами оксида азота (NOS) и посредством последовательного восстановления неорганических нитратов. Было определено три различные изоформы NOS: индуцибельная NOS (iNOS или NOS II), обнаруженная в активированных клетках макрофагов; конститутивная нейронная NOS (nNOS или NOS I), участвующая в нейротрансмиссии и долгосрочном потенцировании, и конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS или NOS III), которая регулирует расслабление гладких мышц и кровяное давление. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что снижение концентраций NO, снижение биодоступности NO и/или снижение чувствительности к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию заболевания.

NO-независимые, гем-зависимые стимуляторы sGC показали несколько важных отличительных характеристик по сравнению с NO-независимыми, гем-независимыми активаторами sGC. Они включают важнейшую зависимость их активности от наличия редуцированного простерического остатка гема, сильную синергическую активацию фермента, когда он объединен с NO, и стимуляцию синтеза cGMP путем прямой стимуляции sGC, независимо от NO. Бензилиндазольное соединение YC-1 было первым sGC стимулятором, который был идентифицирован. После этого были разработаны дополнительные sGC стимуляторы с повышенной эффективностью и специфичностью в отношении sGC.

Соединения, которые стимулируют sGC NO-независимым способом, предлагают значительные преимущества по сравнению с другими современными альтернативными способами лечения, которые нацелены на aberrантный путь NO. Существует потребность в разработке новых стимуляторов sGC. Также существует необходимость в разработке эффективных процессов, пригодных для крупномасштабного производства, для синтеза этих новых стимуляторов sGC и, в частности, для соединений формулы. Существует потребность в эффективных способах, поддающихся крупномасштабному производству, которые обеспечивают стабильные стимуляторы sGC с высокой чистотой и выходами.

### Сущность изобретения

В настоящем документе представлены новые способы получения соединений формулы II



Формула II

Где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный до трех R<sup>5</sup>; и каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из галогена.

Новые промежуточные соединения, полезные при получении стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), также раскрыты в настоящем документе.

### Подробное описание изобретения

Далее будет приведено подробное описание определенных вариантов осуществления настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы на прилагаемых структурах и формулах. В то время как изобретение будет описано в сочетании с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что изобретение не ограничивается указанными вариантами осуществления. Напротив, изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как это определено формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и веществами, описанными в настоящем описании, но включает любые способы и вещества, подобные или эквивалентные описанным в настоящем описании, которые могут быть исполь-

зованы в практике настоящего изобретения. В случае если один или более из включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются от или противоречат настоящему описанию, включая, но без ограничения, определенные термины, сроки использования, описанные способы и т.п., настоящее описание имеет приоритет.

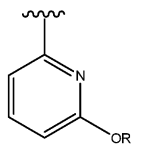
Определения и общая терминология.

Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с периодической таблицей элементов, CAS версией и Справочником по химии и физике, 75-я ред., 1994 год. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th ed., Smith, M.B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, которые включены в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

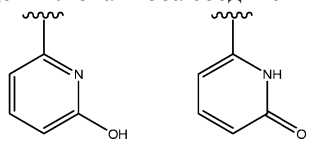
Выбранные заместители и комбинации, предусмотренные в настоящем описании, являются только такими, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Такие варианты и комбинации будут очевидны специалистам в данной области и могут быть определены без излишнего экспериментирования. Термин "стабильный", используемый в настоящем описании, относится к соединениям, которые по существу не изменяются, когда подвергаются воздействию условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и в некоторых вариантах осуществления изобретения их восстановление, очистку и использование для одной или более представленных в данном описании целей. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение представляет собой соединение, которое по существу не изменяется при хранении при температуре 25°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически реактивных условий в течение по меньшей мере недели. Химически осуществимое соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области на основании раскрытых здесь сведений, дополненных при необходимости соответствующими знаниями в данной области.

В случае если изображен и соответствующим образом указан только один изомер, подразумевается, что указанные в данном описании структуры также включают все стереоизомерные (например, энантиомеры, диастереомеры, атропоизомеры и цис-транс-изомеры) формы структуры, например, R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра, Ra- и Sa-конфигурации для каждой асимметричной оси, (Z)- и (E)-конфигурации двойной связи и цис- и транс-конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и цис-транс-изомеров (по двойной связи или конформационные) соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, все таутомерные формы соединений настоящего изобретения также входят в объем настоящего изобретения. В качестве примера заместитель, обозначенный ниже,



где R может быть водородом, будет включать оба соединения, показанные ниже,



Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, которые идентичны тем, что приведены в настоящем описании, при этом один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Все изотопы любого конкретного атома или элемента предусмотрены соединениями в объеме настоящего изобретения и их применениями. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$  соответственно. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ) используют в анализах соединения и/или распределения в тканевом субстрате. Меченные тритием (т.е.  $^3\text{H}$ ) и углеродом-14 (т.е.  $^{14}\text{C}$ ) изотопы могут быть использованы для облегчения их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (например,  $^2\text{H}$ ), может давать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение *in vivo* периода полураспада или снижение требований к дозированию) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитрон-излучающие изотопы, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ , используют при анализах позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению могут быть получены по представленным ниже спо-

субстанциям, аналогично описанным на схемах и/или примерах ниже в настоящем описании, заменяя немеченный изотопом реагент на меченный изотопом реагентом.

Как используется в настоящем описании термины "соответствующий" и "подходящий" могут использоваться взаимозаменяемо.

Как используется в настоящем документе, если более одного заместителя предусмотрено одновременно, то каждый из этих заместителей выбирается независимо в каждом случае. Например, если фенил может быть замещен двумя из  $R^{100}$  и  $R^{100}$  выбран из галогена и метила, то это означает, что каждый  $R^{100}$  отдельно выбран из галогена или метила; например, один  $R^{100}$  может быть фтором, а другой может быть метилом или оба могут быть хлором и т.д.

Группа может быть замещена "до"  $Z$  заместителями, где "n" представляет собой целое число. Например, если " $Z$ " имеет значение 3, тогда группа может быть замещена 0, 1, 2 или 3 заместителями. Если не указано иное, каждый из этих " $Z$ " всегда выбирается независимо.

Как используется в настоящем описании, термин "арил" (как в "арильном кольце" или "арильной группе") относится к карбоциклической кольцевой системе, которая является ароматической и имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Примером арильного кольца является фенил.

Термин "гетероарил" (как "гетероароматический" или "гетероарильная группа" или "гетероарильное кольцо") относится к кольцевой системе, которая является ароматической и содержит один или несколько гетероатомов, которые имеют одну точку присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо. В других вариантах осуществления оно представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо. В еще других вариантах осуществления оно представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваются следующими моноциклами: 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиразинил, 1,3,5-триазинил.

Термин "кольцевой атом" относится к атому, такому как C, N, O или S, который является частью кольца фенильного или гетероарильного кольца. "Замещаемый кольцевой атом" представляет собой кольцевой атом углерода или азота, присоединенный по меньшей мере к одному атому водорода. Водород может быть необязательно заменен подходящей группой заместителей. "Замещаемый кольцевой атом" не включает кольцевые атомы углерода или азота, когда структура изображает, что они уже присоединены к одному или нескольким молекулам, отличным от водорода, и отсутствуют атомы водорода, доступные для замещения. Когда определенное кольцо, группа или цепь необязательно заменяется, следует понимать, что оно может быть заменено в любом или некоторых или всех его заменяемых кольцевых атомах.

"Гетероатом" относится к одному или нескольким атомам кислорода, серы или азота, включая любую окисленную форму азота или серы, кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического или гетероарильного кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или  $NR^+$  (как в N-замещенном пирролидиниле).

Как используется в настоящем описании термин "галоген" или "гало" означает F, Cl, Br или I.

Термин "гидроксил" или "гидрокси" относится к -OH.

Термин "растворитель", как используется в настоящем описании, относится к отдельному растворителю или смеси растворителей, которые приводят к желаемым свойствам смеси растворителей. Например, "апротонный органический растворитель" или "апротонный растворитель", как определено ниже, может быть толуолом или смесью толуола и другого апротонного растворителя, такого как DMF. Таким образом, как используется в настоящем описании, термин "апротонный органический растворитель" или апротонный растворитель может также охватывать смесь толуол/DMF, если получающиеся в результате свойства смеси будут такими же, как у апротонного растворителя. В качестве другого примера протонный растворитель, как определено ниже, может включать воду или смесь воды и метанола.

Как используется в настоящем описании, термин "протонный растворитель" представляет собой растворитель, в котором атом водорода связан с полярной группой, такой как кислород (как в гидроксильной группе) или азот (как в аминогруппе). В общих чертах любой растворитель, который содержит лабильный  $H^+$ , называется протонным растворителем. Молекулы таких растворителей легко отдают протоны ( $H^+$ ) реагентам. И наоборот, "апротонные растворители" не могут легко отдавать водород. Протонные растворители обычно представляют собой полярные растворители, так как они имеют высокие диэлектрические постоянные и высокую полярность. Апротонные растворители обычно классифицируются как или полярные апротонные или неполярные (или аполлярные) апротонные в зависимости от значений их диэлектрических постоянных.

Термины "апротонный растворитель" и "апротонный органический растворитель" используются

взаимозаменяемо.

Некоторыми общими характеристиками протонных растворителей являются способность проявлять водородные связи, имеющие кислые водороды (хотя они могут быть очень слабокислыми, такие как этанол), и то, что они способны растворять соли. Неограничивающие примеры включают воду, большинство спиртов (например, метанол, этанол, пропанол, бутанол, изопропанол, изобутанол и т.д.), муравьиную кислоту, фтористый водород, нитрометан, уксусную кислоту и аммиак.

Некоторые общие характеристики апротонных растворителей заключаются в том, что они могут принимать водородные связи, не имеют кислого водорода и лишь иногда способны растворять соли. Эти критерии являются относительными и очень качественными. Диапазон кислотности признан для апротонных растворителей. Их способность растворять соли сильно зависит от природы соли.

Полярные апротонные растворители обычно могут растворять соли. Они испытывают недостаток в кислом водороде. Следовательно, они не являются донорами водородных связей. Эти растворители обычно имеют промежуточные диэлектрические постоянные и полярность. Хотя это препятствует использованию термина "полярный апротонный", IUPAC описывает такие растворители как имеющие как высокие диэлектрические константы, так и высокие дипольные моменты, примером которых является ацетонитрил. Другие растворители, отвечающие критериям IUPAC, включают N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA), N-метилпирролидон (NMP), гексаметилфосфорамид (HMPA), тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил (MeCN), и диметилсульфоксид (DMSO).

Аполярные или неполярные апротонные растворители обычно имеют небольшие диэлектрические постоянные. Некоторыми примерами неполярных или неполярных апротонных (органических) растворителей являются гексан, пентан, декан и другие алканы, бензол, толуол, 1,4-диоксан, хлороформ, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, дихлорметан, дихлорэтан и т.д.

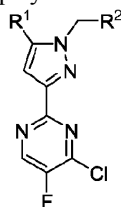
Термин "эквивалент", как используется в настоящем описании, при обсуждении количества используемого реагента относится к "молярному эквиваленту". Например, один эквивалент реагента А на каждый эквивалент реагента В означает, что в реакции используется один моль реагента А на каждый моль реагента В. Моль определяется как число, которое получается, когда общая масса используемого вещества делится на молекулярную массу указанного вещества, причем обе массы находятся в одинаковых единицах (например, граммах).

Соединения по изобретению определяются в настоящем описании их химическими структурами и/или химическими названиями. Если соединение упоминается как по химической структуре, так и по химическому названию, а химическая структура и химическое название не совпадают, химическая структура определяет идентичность соединения.

Заместители R<sup>n</sup> обычно определяются, когда вводятся, и сохраняют это определение по всему описанию и во всех независимых и зависимых пунктах формулы изобретения.

Варианты осуществления изобретения.

Новые способы получения соединений формулы II описаны в настоящем документе.



Формула II

Для соединения формулы II применяются следующие определения:

R<sup>1</sup> представляет собой незамещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный до трех R<sup>5</sup>; и

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из галогена.

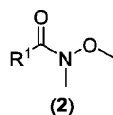
В одном аспекте в настоящем документе описывается способ получения соединения формулы II, представленный ниже, причем указанный способ включает стадии

i) амидирования исходного материала (1)



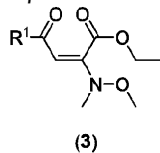
(1)

путем взаимодействия его с оксалилхлоридом в смеси воды и апротонного органического растворителя, в присутствии катализатора; затем с N,O-диметилгидроксиламин гидрохлоридом в присутствии основания в смеси воды и апротонного растворителя с получением амида (2)

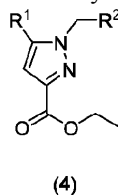


где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

ii) алкилирования промежуточного амида (2) этилпропиолатом в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением β-енаминокетоэфира (3)

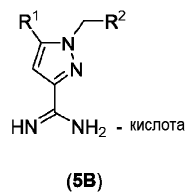
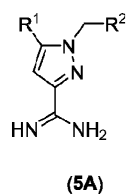


iii) конденсации β-енаминокетоэфира (3) с гидразином формулы R<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-NH-NH<sub>2</sub> или его HCl соли в присутствии основания в протонном растворителе с получением промежуточного пиразолового эфира (4)

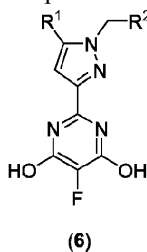


где R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный до трех R<sup>5</sup>, где каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой галоген;

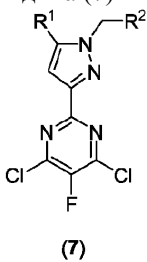
iv) аминирования промежуточного пиразолового эфира (4) хлоридом аммония в присутствии триметилалюминия в апротонном органическом растворителе с получением амидина (5A) или после обработки водным раствором минеральной кислоты соли амидина (5B):



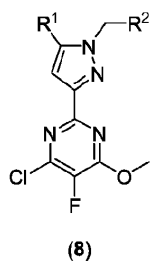
v) конденсации амидина (5A) или соли амидина (5B) и фтормалоната в присутствии основания в протонном растворителе с получением после обработки минеральной кислотой диола (6)



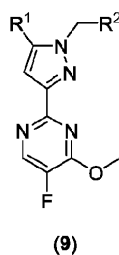
vi) хлорирования диола (6) фосфорилхлоридом, в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением дихлорпиридина (7)



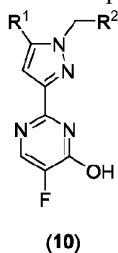
vii) монометоксилирования дихлорпиримидина (7) метоксидом натрия в протонном растворителе с получением метоксипиримидина (8)



viii) дехлорирования метоксипиримидина (8) газообразным водородом в присутствии металлического катализатора, в присутствии основания в органическом растворителе с получением фторметоксипиримидина (9)



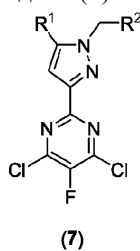
ix) деметилирования фторметоксипиримидина (9) путем взаимодействия его с водным раствором кислоты в протонном растворителе с получением спирта (10)



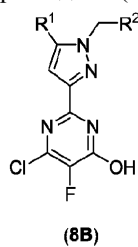
x) хлорирования спирта (10) фосфорилхлоридом и основанием в апротонном органическом растворителе.

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ синтеза соединения формулы II, включающий стадии

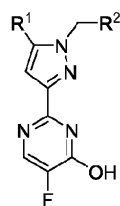
1) моногидроксилирования дихлорпиримидина (7)



гидроксидом натрия в смеси апротонного и протонного растворителя в присутствии катализатора фазового переноса с получением гидроксипиримидина (8B)



2) дехлорирования гидроксипиримидина (8В) газообразным водородом в присутствии металлического катализатора, в присутствии основания в органическом растворителе с получением фторгидроксипиримидина (10)



(10)

; и

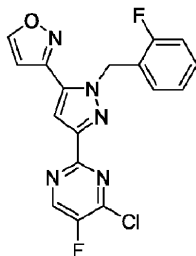
3) хлорирования спирта фторгидроксипиримидина (10) фосфорилхлоридом и основанием в апротонном органическом растворителе.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы II для соединений формулы II и для промежуточных соединений (1)-(10) и (8В) R<sup>1</sup> представляет собой изоксазол. В других вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой 3-изоксазол.

В других вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы II для соединений формулы II и промежуточных соединений (1)-(10) и (8В) R<sup>1</sup> представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых атомов азота. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой пиридин или пиримидин.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов получения соединения формулы II для соединений формулы II промежуточных соединений (4)-(10) и (8В) и гидразина формулы R<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-NH-NH<sub>2</sub> или его соответствующего гидрохлорида R<sup>2</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный вплоть до трех R<sup>5</sup>. В других вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех R<sup>5</sup>. В других вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный одним R<sup>5</sup>. В дополнительных вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный одним R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный одним R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой 2-фторфенил. В еще других вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя R<sup>5</sup>. В еще других вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя R<sup>5</sup>, и каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из галогена. В еще других вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя R<sup>5</sup>, и каждый R<sup>5</sup> представляет собой фтор.

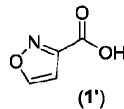
В другом аспекте в настоящем документе описывается способ получения соединения формулы IV



Формула IV

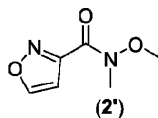
включающий стадии

i) амидирования исходного материала (1')



(1')

путем взаимодействия его с оксалилхлоридом в апротонном органическом растворителе в присутствии катализатора; затем N,O-диметилгидроксиламин гидрохлоридом в присутствии основания в смеси воды и апротонного органического растворителя с получением амида (2')

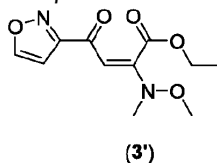


(2')

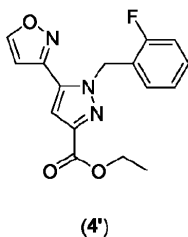
;



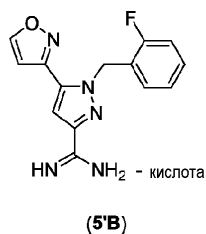
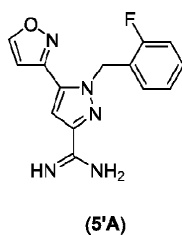
ii) алкилирования промежуточного амида (2') этилпропиолатом в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением β-енаминокетоэфира (3')



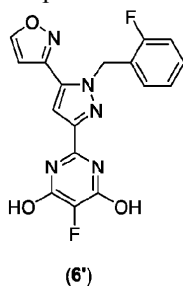
iii) конденсации β-енаминокетоэфира (3') с гидразином формулы  $\text{NH}_2\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-фторфенил})$  или его HCl соли в присутствии основания, в протонном растворителе с получением промежуточного пиразолового эфира (4')



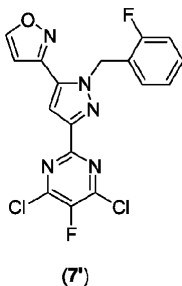
iv) аминирования промежуточного пиразолового эфира (4') хлоридом аммония в присутствии триметилалюминия в апротонном органическом растворителе с получением амидина (5'A) или после обработки водным раствором минеральной кислоты соли амидина (5'B):



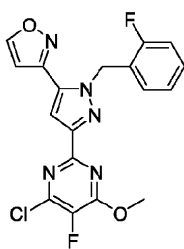
v) конденсации амидина (5'A) или соли амидина (5'B) и фтомалоната в присутствии основания в протонном растворителе с получением после обработки минеральной кислотой диола (6')



vi) хлорирования диола (6') фосфорилхлоридом в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением дихлорпиримидина (7')



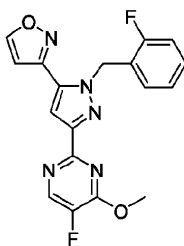
vii) монометоксилирования дихлорпиримидина (7') метоксидом натрия в протонном растворителе с получением метоксипиримидина (8')



(8')

;

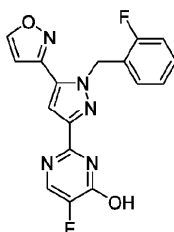
viii) дехлорирования метоксипиримидина (8') газообразным водородом в присутствии металлического катализатора, в присутствии основания в органическом растворителе с получением фторметоксипиримидина (9')



(9')

;

ix) деметилирования фторметоксипиримидина (9') путем взаимодействия его с водным раствором кислоты в протонном растворителе с получением спирта (10')

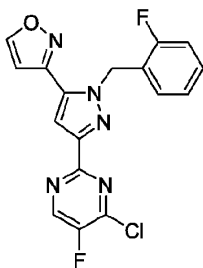


(10')

; и

x) хлорирования спирта (10') фосфорилхлоридом и основанием в апротонном органическом растворителе.

В другом аспекте в настоящем документе описывается альтернативный способ синтеза соединения формулы IV

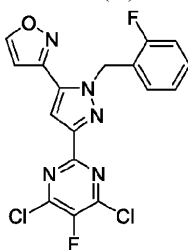


Формула IV

,

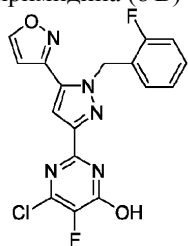
включающий стадии

1) моногидроксилирования дихлорпиримидина (7')



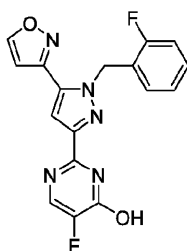
(7')

гидроксидом натрия в смеси апротонного и протонного растворителя в присутствии катализатора фазового переноса с получением гидроксипиримидина (8'B)



(8'B)

2) дехлорирования гидроксипиримидина (8'B) газообразным водородом в присутствии металлического катализатора, в присутствии основания в органическом растворителе с получением фторгидроксипиримидина (10')



(10')

3) хлорирования спирта (10') фосфорилхлоридом и основанием в апротонном органическом растворителе.

Для стадии i) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Подходящим эквивалентным реагентом для оксалилхлорида является, например, тионилхлорид или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (EDAC).

Соответствующее количество оксалилхлорида или эквивалентного реагента составляет по меньшей мере один эквивалент оксалилхлорида на эквивалент исходного материала (1) или исходного материала (1'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 3 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,3 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 1,1 эквивалента или приблизительно 1,2 эквивалента.

Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, толуол. Другими подходящими растворителями являются, например, метиленхлорид или тетрагидрофуран.

Подходящим катализатором является DMF.

Соответствующее количество DMF представляет собой каталитическое количество, т.е. менее одного эквивалента DMF на каждый эквивалент исходного материала (1) или исходного материала (1'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,09 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,07 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,07 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,06 эквивалентов.

Подходящей температурой для реакции исходного материала (1) или исходного материала (1') с оксалилхлоридом или тионилхлоридом является температура от приблизительно 45°C до приблизительно

60°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 45°C до приблизительно 50°C. В других вариантах осуществления это температура приблизительно 50°C.

Подходящей температурой для реакции исходного материала (1) или исходного материала (1') с EDAC является температура от приблизительно -10°C до приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 20°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно -5°C.

Соответствующее количество N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида составляет по меньшей мере один эквивалент N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида на каждый эквивалент исходного материала (1) или исходного материала (1'). В других вариантах осуществления соответствующее количество N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 2 эквивалентов на каждый эквивалент исходного материала (1) или исходного материала (1'). В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,2 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,2 эквивалентов.

Подходящим основанием является, например,  $K_2CO_3$  или NaOH. Другими подходящими неорганическими основаниями являются, например,  $NaHCO_3$ ,  $KHCO_3$ ,  $Et_3N$  или основание Хунига.

Соответствующий избыток указанного подходящего основания составляет по меньшей мере 1,1 эквивалента основания на эквивалент используемого N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1,1 до приблизительно 5 эквивалентов основания на эквивалент N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1,2 до приблизительно 5 эквивалентов основания на эквивалент N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2 до приблизительно 3 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 2 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,2 до приблизительно 3 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,2 до приблизительно 3 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,5 до приблизительно 3 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,2 до приблизительно 4 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,2 до приблизительно 2 эквивалентов.

Подходящей температурой для реакции N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида и подходящего основания является температура от приблизительно -10°C до приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 20°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -10°C до приблизительно -5°C.

Подходящим растворителем для смеси вода/апротонный растворитель является, например дихлорметан (DCM). Другими подходящими растворителями являются, например, этилацетат, тетрагидрофуран и 2-метилтетрагидрофуран.

Для стадии ii) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Соответствующее количество этилпропиолата составляет по меньшей мере один эквивалент этилпропиолата на эквивалент промежуточного соединения (2) или промежуточного соединения (2'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество этилпропиолата составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1,8 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1,6 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,1 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,5 эквивалентов.

Подходящий апротонный органический растворитель представляет собой безводный органический растворитель. Например, подходящим растворителем является безводный тетрагидрофуран (THF). Другими подходящими растворителями на этой стадии являются, например, 2-метилтетрагидрофуран и толуол.

Подходящей температурой является температура от приблизительно -75°C до приблизительно -30°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -70°C до приблизительно -50°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C. В других вариантах осуществления подходящая

температура составляет от приблизительно  $-65^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $-55^{\circ}\text{C}$ . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно  $-70^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $-60^{\circ}\text{C}$ .

Подходящим основанием является, например, натрия бис(триметилсилил)амид натрия ( $\text{NaHMDS}$ ). Другими подходящими основаниями являются, например, литий бис(триметилсилил)амид, калий бис(триметилсилил)амид и литий диизопропиламид.

Соответствующее количество подходящего основания составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,65 эквивалентов на каждый эквивалент промежуточного соединения (2) или промежуточного соединения (2'). В некоторых вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,5 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,3 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,65 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,4 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,3 эквивалентов.

Для стадии iii) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Соответствующее количество гидразина составляет по меньшей мере один эквивалент гидразина на каждый эквивалент промежуточного соединения (3) или промежуточного соединения (3'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество гидразина составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 2 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 1,3 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,4 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от 1,1 эквивалентов до приблизительно 1,3 эквивалентов.

Необязательным подходящим основанием является, например, карбонат калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Другими необязательными подходящими органическими основаниями на этой стадии являются, например, ацетат натрия ( $\text{NaOAc}$ ), карбонат натрия ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), гидрокарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ) и бикарбонат калия ( $\text{KHCO}_3$ ).

Соответствующим количеством подходящего основания является количество, которое нейтрализует кислоту из гидразин гидрохлорида, когда используется гидрохлоридная форма гидразина. Например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,1 эквивалентов основания на каждый эквивалент гидрохлорида гидразина. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 0,5 до приблизительно 0,9 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 0,65 эквивалентов.

Подходящим протонным растворителем является, например, абсолютный этанол или изопропанол. Другими растворителями, которые можно использовать на этой стадии, являются, например, дихлорметан, изопропанол и метанол.

Подходящая температура составляет от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $40^{\circ}\text{C}$ . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $30^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления оно составляет от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $25^{\circ}\text{C}$ . В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $15^{\circ}\text{C}$ . В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $10^{\circ}\text{C}$ . В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно  $10^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $25^{\circ}\text{C}$ .

Для стадии iv) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Соответствующее количество хлорида аммония составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 6 эквивалентов хлорида аммония на каждый эквивалент промежуточного соединения (4) или промежуточного соединения (4'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 5,5 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 3,8 эквивалента. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 3,5 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 4,5 эквивалентов до 5,0 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 4,8 эквивалентов.

Соответствующее количество триметилалюминия составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 5,5 эквивалентов триметилалюминия на каждый эквивалент промежуточного соединения (4) или промежуточного соединения (4'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 5,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 4,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3,5 до

приблизительно 4 эквивалентов. В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 3,5 эквивалентов.

Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, толуол. Другими подходящими растворителями являются, например, ксилен.

Подходящая температура для толуола составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 115°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 110°C. В других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 110°C. В еще других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 80°C до приблизительно 110°C. В еще других вариантах осуществления она составляет от приблизительно 90°C до приблизительно 110°C.

Подходящая температура для ксилена составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 130°C.

Подходящей водной минеральной кислотой является концентрированная HCl, например 3 н. HCl или 37 мас.% HCl. Другими подходящими минеральными кислотами, которые можно использовать для индукции осаждения промежуточного соединения (4) или промежуточного соединения (4'), являются, например, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Для стадии v) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Соответствующее количество фформалоната составляет по меньшей мере один эквивалент фформалоната на каждый эквивалент промежуточного соединения (5A) или (5B) или промежуточного соединения (5'A) или (5'B). В некоторых вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1 эквивалента до приблизительно 2 эквивалентов фформалоната. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,2 эквивалентов до приблизительно 2 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,9 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от 1,4 до 1,6 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 1,7 и 1,9 эквивалентов.

Подходящим основанием является, например, метоксид натрия (NaOMe). Как правило, NaOMe добавляется в виде раствора в MeOH. Например, можно использовать 23 мас.% раствор в MeOH. В других вариантах осуществления можно использовать как 30 мас.% раствор в MeOH. В качестве альтернативы можно использовать 5,4 М раствор в MeOH. Другие основания, которые могут быть использованы на этой стадии, включают EtONa.

Соответствующее количество подходящего основания представляет собой избыток по отношению к количеству промежуточного соединения (5A) или (5B) или промежуточного соединения (5'A) или (5'B). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3 до приблизительно 10 эквивалентов NaOMe на каждый эквивалент промежуточного соединения (5A) или (5B) или промежуточного соединения (5'A) или (5'B). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 3 до приблизительно 6 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 3 до приблизительно 5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 4 до приблизительно 5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 4,5 эквивалентов.

Подходящим протонным растворителем является, например, MeOH.

Другие подходящие растворители, которые могут быть использованы на этой стадии, включают EtOH.

Подходящая температура составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 40°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 35°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 30°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 35°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

Подходящей минеральной кислотой является, например, 1,5 н. HCl. Другие подходящие минеральные кислоты, которые могут быть использованы на этой стадии, включают серную кислоту.

Соответствующее количество минеральной кислоты является по меньшей мере избытком по отношению к количеству используемого подходящего основания. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере один эквивалент минеральной кислоты на каждый эквивалент используемого основания (например, NaOMe). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 1,1 эквивалентов минеральной кислоты на каждый эквивалент основания. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество минеральной кислоты составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5 эквивалентов минеральной кислоты на каждый эквивалент промежуточного соединения (5B) или промежуточного соединения (5'B). В других вариантах осуществления соответствующее количество минеральной кислоты составляет от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,0 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4,9 эквивалентов.

Для стадии vi) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Соответствующее количество  $\text{POCl}_3$  составляет по меньшей мере два эквивалента  $\text{POCl}_3$  на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (6) или промежуточного соединения (6'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество  $\text{POCl}_3$  составляет по меньшей мере 4 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 6 эквивалентов  $\text{POCl}_3$  на каждый эквивалент промежуточного соединения (6) или промежуточного соединения (6').

Подходящая температура составляет от приблизительно  $60^\circ\text{C}$  до приблизительно  $90^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно  $65^\circ\text{C}$  до приблизительно  $90^\circ\text{C}$ . В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно  $70^\circ\text{C}$  до приблизительно  $90^\circ\text{C}$ . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно  $75^\circ\text{C}$  до приблизительно  $90^\circ\text{C}$ . В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно  $70^\circ\text{C}$  до приблизительно  $80^\circ\text{C}$ .

Подходящим апротонным органическим растворителем является, например, ацетонитрил (CNMe). Реакцию также можно проводить в чистом  $\text{POCl}_3$  в отсутствие каких-либо растворителей.

Подходящим необязательным основанием является, например, N,N-диметиланилин. Реакция также протекает в отсутствие основания.

Соответствующее количество подходящего основания составляет от приблизительно 0,2 до приблизительно 2 эквивалентов основания на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (6) или промежуточного соединения (6'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 1,8 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,8 эквивалентов до приблизительно 1,2 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1 эквивалент.

Для стадии vii) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Соответствующее количество метоксида натрия (NaOMe) составляет приблизительно 1 эквивалент NaOMe на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество NaOMe представляет собой небольшой избыток NaOMe на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество NaOMe составляет от 1,1 до 1,3 эквивалентов на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет приблизительно 1,2 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно  $15^\circ\text{C}$  до приблизительно  $30^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно  $20^\circ\text{C}$  до приблизительно  $30^\circ\text{C}$ . В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно  $15^\circ\text{C}$  до приблизительно  $28^\circ\text{C}$ . В других вариантах осуществления - от приблизительно  $20^\circ\text{C}$  до приблизительно  $28^\circ\text{C}$ . В еще других вариантах осуществления - от приблизительно  $23^\circ\text{C}$  до приблизительно  $27^\circ\text{C}$ .

Подходящим протонным растворителем является, например, метанол (MeOH).

Для стадии viii) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Подходящий реагент трансферной гидрогенизации представляет собой HCOOH. HCOOH чаще всего использовали в присутствии органических/неорганических оснований, таких как  $\text{Et}_3\text{N}$ , NaOH,  $\text{NaHCO}_3$  и т.п.  $\text{HCOONH}_4$ ,  $\text{HCOONa}$ ,  $\text{HCOOK}$ , изопропанол, триэтилсилан и циклогексадиен также могут быть использованы.

Подходящим металлическим катализатором является палладий на активированном угле, например 10% Pd на активированном угле.

Соответствующее количество подходящего металлического катализатора представляет собой каталитическое количество, т.е. менее одного эквивалента Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,03 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В других вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,025 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В еще других вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,015 до 0,025 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В еще других вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,02 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8').

Подходящим основанием является триэтиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). Другими подходящими основаниями, которые можно использовать, являются, например, основание Хунига,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ , и ацетат натрия.

Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент основания на каждый эквивалент промежуточного соединения (8) или промежуточного соединения (8'). В

некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания составляет по меньшей мере 1,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,6 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 60°C. Подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 55°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C.

Подходящий органический растворитель представляет собой, например, THF. Другими растворителями, которые можно использовать, являются, например, метанол, этанол, изопропанол, 2-метилтетрагидрофуран или их смеси.

Для стадии ix) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Подходящей водной кислотой является HCl. Другие кислоты, которые могут быть использованы, включают, например, метилсульфоновую кислоту (MeSO<sub>3</sub>H) или HBr.

Подходящее количество кислоты составляет от приблизительно 3 до приблизительно 6 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 4 до приблизительно 6 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 4,5 эквивалентов до приблизительно 6 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 4,90 до приблизительно 5 эквивалентов. HCl может быть предоставлена, например, в форме концентрированной HCl (например, 37 мас.% HCl).

Подходящим протонным растворителем является, например, MeOH. Другими подходящими протонными растворителями являются EtOH и iPrOH.

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 70°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 55°C до приблизительно 65°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 65°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 62°C до приблизительно 65°C.

Для стадии x) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Соответствующее количество POCl<sub>3</sub> составляет по меньшей мере два эквивалента POCl<sub>3</sub> на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество POCl<sub>3</sub> составляет по меньшей мере 4 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 3 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 2 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 1 эквивалент. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 4 эквивалентов POCl<sub>3</sub> на каждый эквивалент промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10').

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 90°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 90°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 65°C до приблизительно 90°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 90°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 85°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 80°C.

Подходящим апротонным растворителем является, например, ацетонитрил (CNMe). Реакцию также можно проводить в чистом POCl<sub>3</sub> в отсутствие каких-либо растворителей.

Подходящим необязательным основанием является, например, N,N-диметиланилин. Реакция также протекает в отсутствие основания.

Соответствующее количество подходящего основания составляет от приблизительно 0,2 до приблизительно 2 эквивалентов основания на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,8 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1 эквивалент.

Для стадии 1) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Подходящее количество гидроксида натрия (NaOH) находится от приблизительно 2 до приблизительно 2,5 эквивалентов NaOH на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 2,2 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 45°C до приблизительно 70°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 65°C. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 55°C до прибли-



тельно 60°C.

Подходящим катализатором фазового переноса является гидроксид тетрабутиламмония. Другие подходящие катализаторы фазового переноса, которые можно использовать, включают бензилтриметиламмоний хлорид, бензилтриэтиламмоний хлорид, метилтрикаприламмоний хлорид, метилтрибутиламмоний хлорид и метилтриоктиламмоний хлорид.

Соответствующее количество подходящего катализатора фазового переноса представляет собой каталитическое количество, т.е. менее одного эквивалента катализатора фазового переноса на эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления каталитическое количество составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,5 эквивалентов. В еще других вариантах осуществления оно составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,15 эквивалентов.

Подходящим протонным растворителем является, например, вода. Подходящим апротонным растворителем является, например, тетрагидрофуран.

Для стадии 2) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Подходящий реагент трансферной гидрогенизации представляет собой HCOOH. HCOOH чаще всего использовали в присутствии органических/неорганических оснований, таких как Et<sub>3</sub>N, NaOH, NaHCO<sub>3</sub> и т.п. HCOONH<sub>4</sub>, HCOONa, HCOOK, изопропанол, триэтилсилан и циклогексадиен также могут быть использованы.

Подходящим металлическим катализатором является палладий на активированном угле, например 10% Pd на активированном угле.

Соответствующее количество подходящего металлического катализатора представляет собой каталитическое количество, т.е. менее одного эквивалента Pd на эквивалент промежуточного соединения (8B) или промежуточного соединения (8'B). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,02 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (8B) или промежуточного соединения (8'B).

Подходящим основанием является триэтиламин (Et<sub>3</sub>N). Другими подходящими основаниями, которые можно использовать, являются, например, основание Хунига, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub> и ацетат натрия.

Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент основания на каждый эквивалент промежуточного соединения (8B) или промежуточного соединения (8'B). В некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания составляет по меньшей мере 1,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,6 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 60°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 55°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 35°C до приблизительно 55°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 15°C до приблизительно 25°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C.

Подходящий органический растворитель представляет собой, например, THF. Другими растворителями, которые можно использовать, являются, например, метанол, этанол, изопропанол, 2-метилтетрагидрофуран или их смеси.

Для стадии 3) относительно синтеза соединений формулы II или формулы IV.

Соответствующее количество POCl<sub>3</sub> составляет по меньшей мере два эквивалента POCl<sub>3</sub> на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество POCl<sub>3</sub> составляет по меньшей мере 4 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 3 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 2 эквивалента. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество составляет по меньшей мере 1 эквивалент. В еще других вариантах осуществления соответствующее количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 4 эквивалентов POCl<sub>3</sub> на каждый эквивалент промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10').

Подходящая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 80°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 80°C. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 65°C до приблизительно 80°C. В других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 80°C. В еще других вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 75°C до приблизительно 80°C.

Подходящим апротонным растворителем является, например, ацетонитрил (CNMe). Реакцию также

можно проводить в чистом  $\text{POCl}_3$  в отсутствие каких-либо растворителей.

Подходящим необязательным основанием является, например,  $N,N$ -диметиланилин. Реакция также протекает в отсутствие основания.

Соответствующее количество подходящего основания составляет от приблизительно 0,2 до приблизительно 2 эквивалентов основания на каждый эквивалент используемого промежуточного соединения (10) или промежуточного соединения (10'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество основания составляет от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,8 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1 эквивалент.

Для указанных выше одностадийных способов синтеза соединений формулы II или соединений формулы IV.

Подходящий реагент трансферной гидрогенизации представляет собой.  $\text{HCOOH}$  чаще всего использовали в присутствии органических/неорганических оснований, таких как  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  и т.п.  $\text{HCOONH}_4$ ,  $\text{HCOONa}$ ,  $\text{HCOOK}$ , изопропанол, триэтилсилан и циклогексадиен также могут быть использованы.

Подходящим металлическим катализатором является палладий на активированном угле, например 10% Pd на активированном угле.

Соответствующее количество подходящего металлического катализатора представляет собой каталитическое количество, т.е. менее одного эквивалента Pd на эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество подходящего металлического катализатора составляет от 0,01 до 0,02 эквивалентов Pd на эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7').

Подходящим основанием является триэтиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). Другими подходящими основаниями, которые можно использовать, являются, например, основание Хунига,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  и ацетат натрия.

Соответствующее количество подходящего основания составляет по меньшей мере один эквивалент основания на каждый эквивалент промежуточного соединения (7) или промежуточного соединения (7'). В некоторых вариантах осуществления подходящее количество основания составляет по меньшей мере 1,5 эквивалентов. В других вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1,6 эквивалентов.

Подходящая температура составляет от приблизительно  $35^\circ\text{C}$  до приблизительно  $60^\circ\text{C}$ . Подходящая температура составляет от приблизительно  $35^\circ\text{C}$  до приблизительно  $55^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от приблизительно  $40^\circ\text{C}$  до приблизительно  $50^\circ\text{C}$ .

Подходящий органический растворитель представляет собой, например, THF. Другими растворителями, которые можно использовать, являются, например, метанол, этанол, изопропанол, 2-метилтетрагидрофуран или их смеси.

Альтернативные способы получения соединений формулы II и формулы IV ранее были описаны в US 8748442 B2, WO 2013101830 и WO 2014144100.

В этих публикациях синтез промежуточных соединений (4) и (4') осуществляли в соответствии со схемой 1, изображенной ниже, с использованием промежуточного соединения (4') в качестве примера.

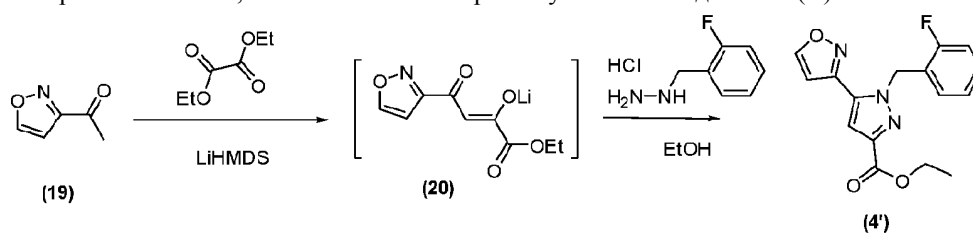


Схема 1

Согласно схеме 1 синтез промежуточных соединений (4) и (4') может быть осуществлен в две стадии. Например, для соединения (4') первая стадия включает реакцию кетона (19) с диэтилоксалатом с получением промежуточного соединения (20). На второй стадии промежуточное соединение (20) подвергают взаимодействию с соответствующим образом замещенным гидразином или его соответствующей гидрохлоридной солью. В конкретном случае соединения (4') гидразин будет одним из формулы  $\text{NH}_2\text{NH-CH}_2\text{-(2-фторфенил)}$ .

Здесь описывается получение соединений (4) и (4') в соответствии со схемой 2, приведенной в качестве примера для соединения (4'), изображенного ниже.

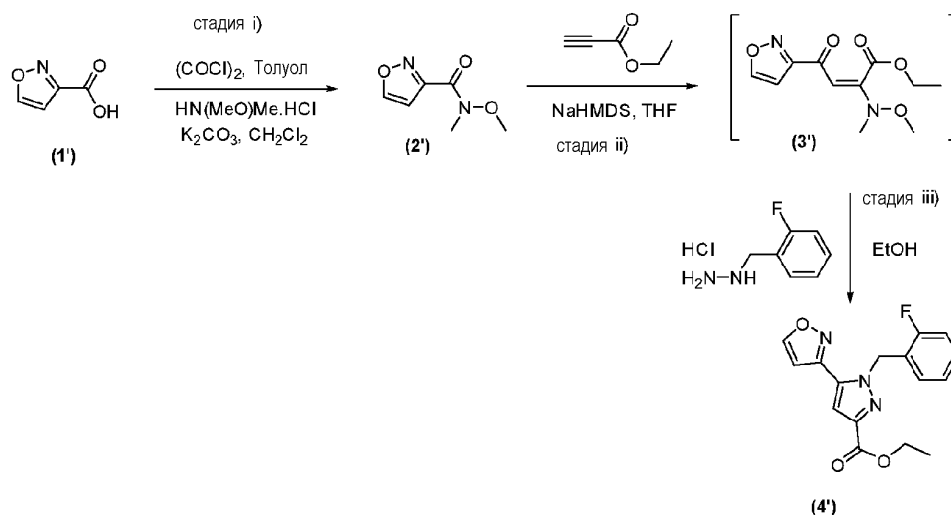
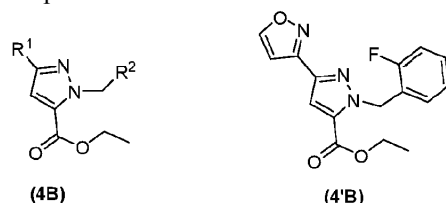


Схема 2

Было обнаружено, что получение промежуточного соединения (4) или (4') по схеме 2 дает несколько преимуществ по сравнению с их получением по схеме 1. Хотя в синтезе в соответствии со схемой 2 вводят одну дополнительную стадию по сравнению с синтезом в соответствии со схемой 1, синтез в соответствии со схемой 2 более поддается масштабированию для крупномасштабного производства, что приводит к общим более высоким выходам и более высокой чистоте.

Схема 2 использует соединение (1') в качестве исходного материала на стадии i). Этот исходный материал является твердым при комнатной температуре и является недорогим, доступным из коммерческих источников. Соединение (19), используемое в качестве исходного материала на схеме 1, является жидкостью при комнатной температуре, что затрудняет его обработку в крупномасштабных производствах. Соединение (19) также значительно дороже, чем соединение (1') из коммерческих источников.

Другое преимущество синтеза согласно схеме 2 состоит в том, что промежуточное соединение (3'), полученное на стадии ii), может быть повторно кристаллизовано и получено с высокой чистотой. Промежуточное соединение (20) схемы 1 используют без дополнительной очистки на второй стадии реакции, что приводит к получению менее чистого конечного продукта и более сложному процессу очистки. Кроме того, вторая стадия получения соединения (4) или соединения (4') в синтезе по схеме 1 происходит с очень низкой степенью региоселективности для желаемого региоизомера (4) или (4'), что изображено на приведенных выше схемах. Менее желательные региоизомеры структур (4B) и (4'B) изображены ниже. Низкая региоселективность, наблюдаемая во время синтеза по схеме 1, приводит к потере общего выхода желаемого изомера, а также требует длительных и менее эффективных процессов очистки для выделения чистого желаемого изомера.



В публикациях US 8748442B2, WO 2013101830 и WO 2014144100 получение соединений формулы II или соединений формулы IV из промежуточных амидинов (5A) или (5A') или промежуточных солей амидина (5B) или (5'B) проводили в соответствии со схемой 3 посредством образования промежуточного соединения (10'), как проиллюстрировано для конечного соединения формулы IV ниже.

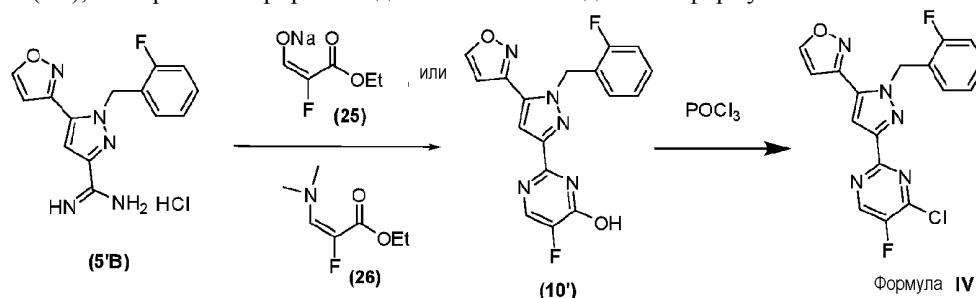
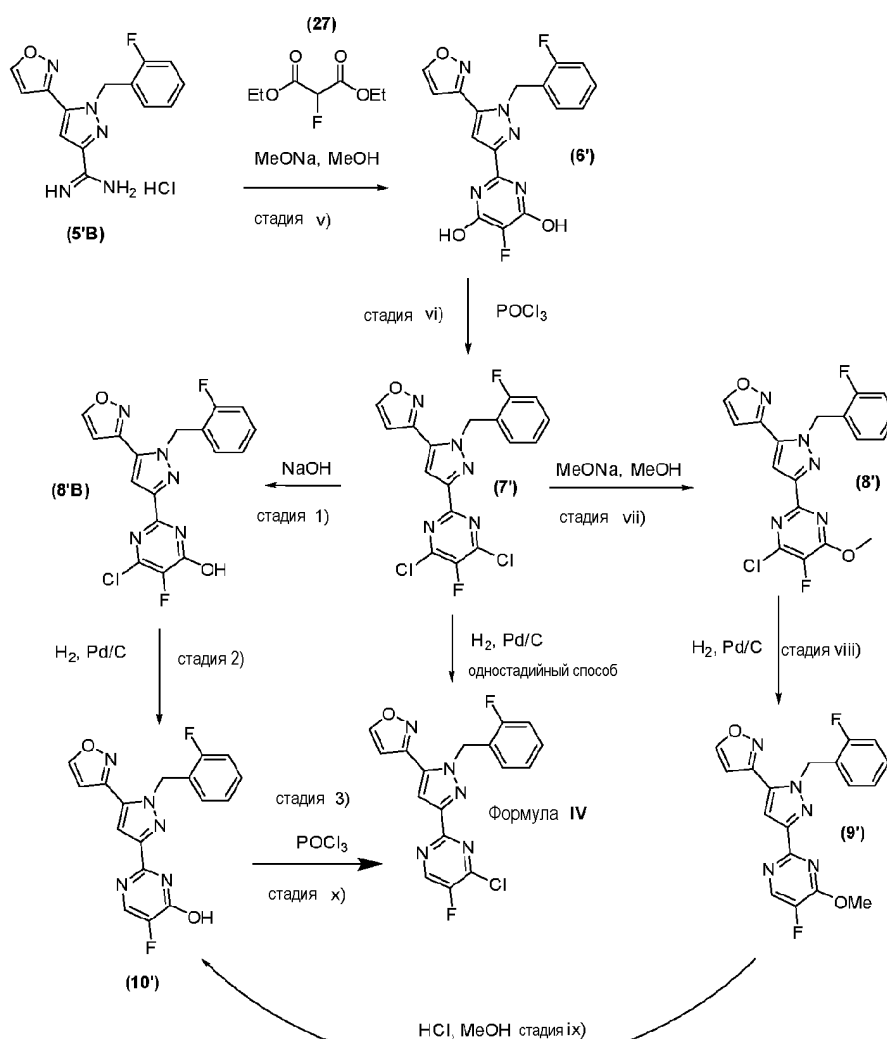


Схема 3

В настоящем документе раскрыто получение соединений формулы II или соединений формулы IV из соответствующих амидинов (5A) или (5A') или солей амидинов (5B) или (5'B) одним из нескольких

альтернативных способов. Они приведены в качестве примера для конечного соединения формулы IV на схеме 4 ниже.



Было обнаружено, что получение соединений формулы II или формулы IV в соответствии со схемой 4 дает несколько преимуществ по сравнению с их получением в соответствии со схемой 3. Хотя процесс, представленный на схеме 3, является очень коротким, он не так поддается масштабированию для крупномасштабного производства, как схема 4. Использование несимметричных реагентов (25) и (26) или аналогичных реагентов для получения промежуточных соединений (10) или (10') приводит к образованию большого количества примесей. Эти примеси должны быть отделены перед выполнением следующей стадии, чтобы избежать переноса в конечный продукт. Это включает в себя длительные и сложные способы очистки и низкие выходы.

Способы, приведенные на схеме 4, которые используют в качестве первой стадии реакцию симметричного реагента (27), имеют то преимущество, что обеспечивают симметричное промежуточное соединение (6) или (6') с высокой чистотой и выходами. Это промежуточное соединение затем может быть превращено в соединение формулы II или соединение формулы IV с помощью нескольких альтернативных способов: посредством 5-стадийного способа со стадиями vi)-x); посредством одностадийного способа непосредственно в конечный продукт или посредством четырехстадийного способа со стадиями vi) и 1)-3). Во всех случаях каждая из полученных стадий является высокопродуктивной и все промежуточные соединения выделяются с высокой чистотой и выходом после простых осадений или кристаллизации, избегая использования хроматографии. Таким образом, общий способ является высокоэффективным и поддается масштабированию для крупномасштабного производства.

Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения изобретения. Как используется в настоящем документе, формы единственного числа предназначены также для включения форм множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Далее будет понятно, что термины "содержать" (и любые его формы, такие как "содержит" и "содержащий"), "иметь" (и любые его формы, такие как

"имеет" или "имеющий"), "включать" (и любые его формы, такие как "включает" и "включающий") и "вмещают" (и любые его формы, такие как "вмещает" и "вмещающий") и любые другие их грамматические варианты являются открытыми глаголами-связками. В результате способ или средство, которое "содержит", "имеет", "включает" или "вмещает" одну или несколько стадий или элементов, обладает этой одной или несколькими стадиями или элементами, но не ограничивается наличием только этой одной или нескольких стадиями или элементами. Аналогично стадия способа или элемент средства, которые "содержат", "имеют", "включают" или "вмещают" одну или несколько особенностей, обладают этими одной или несколькими особенностями, но не ограничиваются обладанием только одной или несколькими особенностями. Кроме того, способ или структура, которые сконфигурированы определенным образом, сконфигурированы, по меньшей мере, таким образом, но также могут быть сконфигурированы способами, которые не перечислены.

Как используется в настоящем документе, термины "содержащий", "имеет", "включающий", "вмещающий" и другие их грамматические варианты охватывают термины "состоящий из" и "состоящий по существу из".

Фраза "состоящий в основном из" или ее грамматические варианты при использовании в настоящем документе должны восприниматься как указывающие заявленные признаки, целые числа, стадии или компоненты, но не исключают добавления одного или нескольких их дополнительных признаков, целых чисел, стадий, компонентов или групп, но только если их дополнительные признаки, целые числа, стадии, компоненты или группы существенно не изменяют основные и новые характеристики заявленной композиции, средства или способа.

Все публикации, процитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки так, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально указана для включения в качестве ссылки в настоящем описании, как если бы она была полностью изложена.

Объект, включенный посредством ссылки, не считается альтернативой каким-либо ограничениям формулы изобретения, если не указано иное.

В тех случаях, когда в настоящем описании упоминается один или несколько диапазонов, предполагается, что каждый диапазон предназначен для краткого представления информации, где подразумевается, что диапазон охватывает каждую дискретную точку в пределах диапазона, как если бы он был полностью изложен в данном документе.

Хотя несколько аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения были описаны и изображены в настоящем документе, специалисты в данной области могут повлиять на альтернативные аспекты и варианты осуществления для достижения тех же целей.

Соответственно настоящее раскрытие и прилагаемая формула изобретения предназначены для охвата всех таких дополнительных и альтернативных аспектов и вариантов осуществления, которые соответствуют истинному духу и объему изобретения.

### Примеры

Следующие препаративные примеры приведены для того, чтобы настоящее изобретение было более полно понято. Эти примеры приведены только с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Способы.

Анализ ВЭЖХ.

Оборудование.

A. Анализ ВЭЖХ проводили с использованием системы ВЭЖХ серии Agilent 1100/1200, состоящей из насоса, детектора ChemStation UV VWD или DAD, автоинжектора и нагревателя колонки или аналогичного. Программное обеспечение ChemStation, установленное на GX270 или аналогичное. Колонка была HALO C18 150×4,6 мм.

B. Колонка: HALO C18 150×4,6 мм, 2,7 микрон или эквивалент.

C. Автодозатор флаконов, септа силикон/тефлон, 12×32 мм.

D. 100-мл мерные колбы класса А.

E. Весовые воронки.

F. Шпатели.

G. Одноразовые стеклянные пипетки Пастера.

H. Весы, способные точно взвешивать 0,01 мг.

I. 2×2-л резервуар для растворителя.

Реагенты.

A. Вода, степень чистоты "для ВЭЖХ" или эквивалент.

B. Ацетонитрил (ACN), степень чистоты "для ВЭЖХ" или эквивалент.

C. Трифторуксусная кислота (TFA) степень чистоты "для ВЭЖХ" или эквивалент.

D. Промежуточный испытуемый образец.

E. Промежуточные аутентичные материалы или стандартный образец, если имеется.

Растворитель и разбавитель.

А. Растворитель А: 0,1% TFA в воде (т.е. 1 мл в 1 л воды).

В. Растворитель В: 0,1% TFA в ацетонитриле (т.е. 1 мл в 1 л ACN).

С. Разбавитель: ацетонитрил/вода.

Температура колонки: 40°C.

Таблица времени

| Время (минута) | % Растворитель А | % Растворитель В |
|----------------|------------------|------------------|
| 0              | 85               | 15               |
| 10             | 5                | 95               |
| 15             | 5                | 95               |

Время удерживания выбранных соединений

| Соединение                           | Приблизительное время удерживания (мин) |
|--------------------------------------|---|
| Изооксазол-3-карбоновая кислота (1') | 1,8                                     |
| Соединение (2')                      | 3,1                                     |
| Соединение (3')                      | 6,2                                     |
| Соединение (4')                      | 8,6                                     |
| Соединение (5')                      | 5,1                                     |
| Соединение (6')                      | 6,2                                     |
| Соединение (7')                      | 10,3                                    |
| Соединение (8')                      | 10,0                                    |
| Соединение (9')                      | 8,8                                     |
| Соединение (10')                     | 7,0                                     |
| формула I V                          | 9,3                                     |
| Соединение I                         | 8,9                                     |

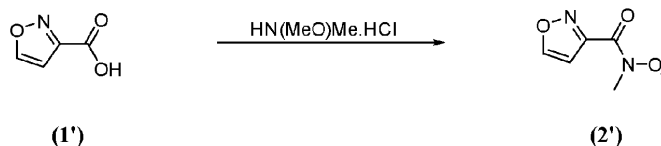
Ядерная магнитно-резонансная спектроскопия.

<sup>1</sup>H ЯМР спектры всех соединений записывали на ЯМР-спектрометре BRUKER, работающем при 500 МГц при комнатной температуре. Образцы, растворенные в CDCl<sub>3</sub>, были указаны относительно пика остаточного растворителя при 7,27 ч/млн. Образцы, растворенные в DMSO-d<sub>6</sub>, были указаны относительно пика остаточного растворителя при 2,50 ppm.

Полученные FID были перенесены на ПК и обработаны с использованием программного обеспечения для обработки ЯМР ACD/Labs.

Пример 1.

і) Сочетание соединения (1') и N,O-диметилгидроксиламина с получением N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамиды (2').



Изооксазол-3-карбоновую кислоту ((1'), 241,6 г, 2137 ммоль, 1,0 экв.), толуол (1450 мл) и DMF (7,8 г, 107 ммоль, 0,05 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Полученную суспензию нагревали до 45-50°C. Оксалилхлорид (325 г, 2559 ммоль, 1,2 экв.) затем загружали через капельную воронку в течение 2 ч, поддерживая температуру реакции от 45 до 50°C и наблюдалось энергичное выделение газа. После добавления была получена коричневая смесь. Коричневую смесь нагревали до 87-92°C в течение 1 ч и перемешивали при 87-92°C в течение 1 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Во время нагревания коричневая смесь превращалась в темный раствор. Реакцию контролировали путем гашения части реакционной смеси в пиперидин и контроля пиперидин амида с помощью ВЭЖХ. Темную смесь охлаждали до 20-25°C и затем фильтровали через воронку из спеченного стекла для удаления любых нерастворимых веществ. Темный фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 400 мл темного масла.

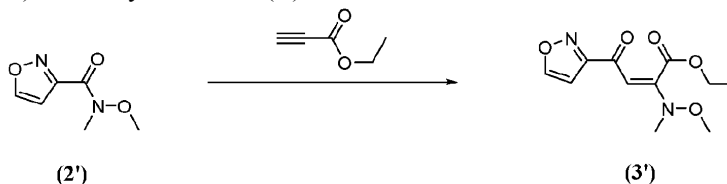
Карбонат калия (413 г, 2988 ммоль, 1,4 экв.) и воду (1000 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционный раствор охлаждали до от -10 до -5°C. Гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (229 г, 2348 ммоль, 1,1 экв.) загружали в под-

ходящий реакционный сосуд и растворяли в воде (1000 мл). Затем раствор N,O-диметилгидроксиамина и дихлорметан (2500 мл) загружали в раствор карбоната калия.

Вышеуказанное темное масло (400 мл) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции от -10 до 0°C. Добавление было немножко экзотермическим и после добавления была получена коричневая смесь. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 20 мин и затем нагревали до 20-25°C. Нижний органический слой собирали, а верхний водн. слой экстрагировали дихлорметаном (400 мл). Объединенные органические слои промывали 15%-ным раствором хлорида натрия (1200 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением промежуточного соединения (2') в виде темного масла (261,9 г, 97 мас.%, выход 76%, 3 мас.% толуол по <sup>1</sup>H-ЯМР, содержание воды 0,04 мас.% по KF).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48 (с, 1H); 6,71 (с, 1H); 3,78 (с, 3H); 3,38 (с, 3H).

ii) Алкилирование соединения (2') и этилпропиолата с получением (E)-этил 4-(изоксазол-3-ил)-2-(метокси(метил)амино)-4-оксобут-2-еноата (3').

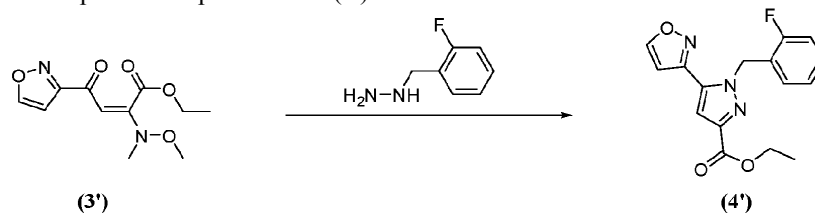


Промежуточное соединение (2') (72,2 г, 96 мас.%, 444 ммоль, 1,0 экв.), этилпропиолат (65,7 г, 670 ммоль, 1,5 экв.) и безводный THF (650 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Раствор охлаждали до от -65 до -55°C. Натрий бис (триметилсилил)амид в THF (1 М, 650 мл, 650 ммоль, 1,46 экв.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции от -65 до -55°C. Смесь перемешивали при температуре ниже -55°C в течение 10 мин после завершения добавления. Затем загружали 1н HCl (650 мл, 650 ммоль, 1,46 экв.), чтобы погасить реакцию, поддерживали температуру реакции ниже -20°C с последующим немедленным добавлением этилацетата (1500 мл) и воды (650 мл). Верхний этилацетатный слой собирали, а нижний водный слой экстрагировали этилацетатом (800 мл). Объединенные органические слои промывали 10% лимонной кислотой (1000 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (650 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая темное масло.

Темное масло растворяли в растворе дихлорметан/этилацетат/гептан (150/100/100 мл). Раствор наносили на слой силикагеля (410 г) и слой силикагеля элюировали смесью этилацетат/гептан (1/1 об./об.). Фильтрат (~3000 мл) собирали и затем концентрировали при пониженном давлении до объема 150 мл с получением суспензии при стоянии. Затем к суспензии добавляли гептан (200 мл) и суспензию концентрировали при пониженном давлении до объема 150 мл. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали гептаном (150 мл). Затем осадок на фильтре сушили на воздухе в течение ночи с получением промежуточного соединения (3') в виде коричневого твердого вещества (63,4 г, выход 56%, >99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,42 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,76 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,18 (с, 1H); 4,47 (кв, J=7,07 Гц, 2H); 3,75 (с, 3H); 3,21 (с, 3H); 1,41 (т, J=7,17 Гц, 3H).

iii) Циклизация соединения 3' и 2-фторбензилгидразина с получением этил 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (4').

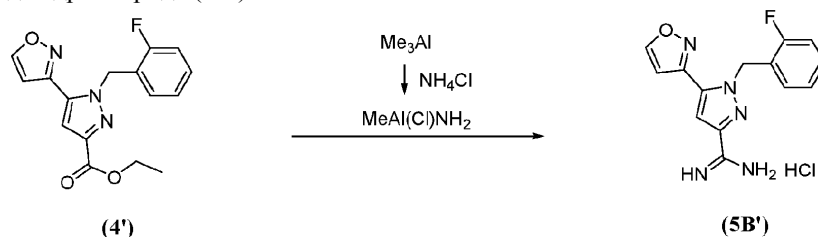


Промежуточное соединение (3') (72,9 г, 287 ммоль, 1,0 экв.) и абсолютный этанол (730 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 0-5°C. 2-фторбензилгидразин (48,2 г, 344 ммоль, 1,2 экв.) затем загружали в смесь. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч и затем нагревали до 20-25°C и перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Концентрированную HCl (33,9 г, 37 мас.%, 344 ммоль, 1,2 экв.) загружали в реакционную смесь в течение 1 мин и температуру смеси экзотермизировали от 20 до 38°C. Получали суспензию. Смесь охлаждали до 0-10°C в течение 1 ч и перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали этанолом (200 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 30-40°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (4') в виде не совсем белого твердого вещества (81,3 г, выход 90%, >99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,47 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,15-7,26 (м, 2H); 6,94-7,08 (м, 2H);

6,77-6,87 (м, 1H); 6,55 (д, J=1,68 Гц, 1H); 5,95 (с, 2H); 4,43 (кв, J=7,02 Гц, 2H); 1,41 (т, J=7,17 Гц, 3H).

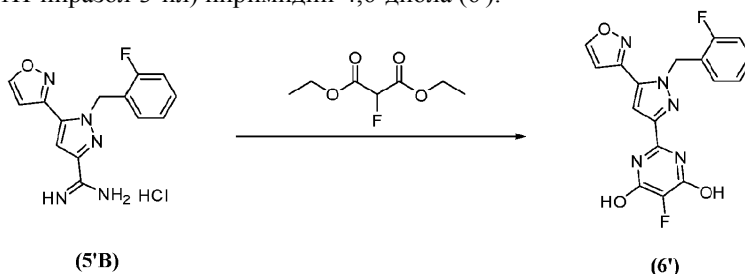
iv) Аминирование соединения (4') с получением 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамид гидрохлорида (5'В).



Безводный хлорид аммония (267 г, 4991 ммоль, 5,0 экв.) и толуол (5400 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Триметилалюминий в толуоле (2 М, 2400 мл, 4800 ммоль, 4,8 экв.) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-40°C (примечание: во время добавления наблюдалось выделение газа метана). Затем смесь нагревали до 75-80°C в течение 30 мин и получали чистый белый раствор. Промежуточное соединение (4') (315 г, 999 ммоль, 1,0 экв.) загружали в реакционную смесь четырьмя равными порциями в течение 1 ч при 75-90°C. Реакционную смесь перемешивали при 80-90°C в течение 30 мин и затем нагревали до 100-110°C и перемешивали при 100-110°C в течение 3 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 10-20°C и метанол (461 г, 14,4 моль, 14,4 экв.) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции 10-40°C. Примечание: гашение было очень экзотермичным, и наблюдалось выделение большого количества газа. Получали густую суспензию. 3 н. HCl (6400 мл, 3 н., 19,2 моль, 19,2 экв.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-45°C. Смесь нагревали до 80-85°C и перемешивали при 80-85°C в течение 10 мин с получением чистой двухфазной смеси. Смесь охлаждали до 0-5°C в течение 3 ч и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (3000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 50-60°C в течение 24 ч с получением промежуточного соединения (5'В) в виде не совсем белого твердого вещества (292 г, выход 91%, >99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,52 (с, 2H); 9,33 (с, 2H); 9,18 (д, J=1,53 Гц, 1H); 7,88 (с, 1H); 7,29-7,38 (м, 1H); 7,19-7,25 (м, 1H); 7,10-7,16 (м, 1H); 7,03 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,92-6,98 (м, 1H); 5,91 (с, 2H). М.Р. 180-185°C.

v) Циклизация соединения (5'В) и диэтил фтормалоната с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил) пириимидин-4,6-диола (6').



Промежуточное соединение (5'В) (224,6 г, 698 ммоль, 1,0 экв.), метанол (2250 мл) и диэтил фтормалонат (187 г, 1050 ммоль, 1,5 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Затем метоксид натрия в растворе метанола (567 г, 30 мас.%, 3149 ммоль, 4,5 экв.) загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции от 20 до 35°C. Смесь перемешивали при 20-35°C в течение 30 мин и получали светлую суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Раствор 1,5 н. HCl (2300 мл, 3450 ммоль, 4,9 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч при поддержании температуры реакции 20-30°C. Была получена белая суспензия. pH реакционной смеси должно быть ~1 по pH бумаги. Суспензию перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (500/500 мл) и затем водой (1000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 50-60°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (6') в виде не совсем белого твердого вещества (264 г, выход 97%, >99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,82 (шир.с, 1H); 12,31 (шир.с, 1H); 9,14 (д, J=1,53 Гц, 1H); 7,55 (с, 1H); 7,31-7,37 (м, 1H); 7,18-7,25 (м, 1H); 7,10-7,15 (м, 2H); 6,97-7,02 (т, J=7,55 Гц, 1H); 5,88 (с, 2H).



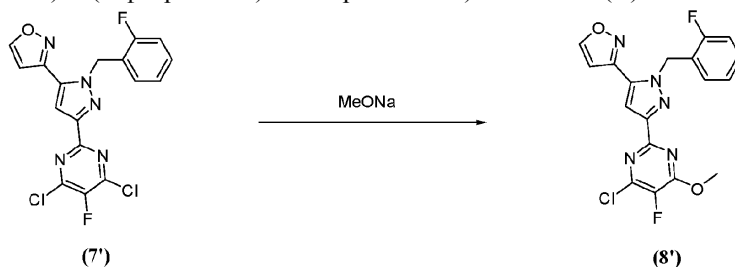
vi) Хлорирование соединения (6') с получением 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил) изоксазола (7').



Промежуточное соединение (6') (264 г, 711 ммоль, 1,0 экв.), ацетонитрил (4000 мл) и N,N-диметиланилин (138 г, 1137 ммоль, 1,6 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Суспензионную смесь нагревали до 70-80°C. Затем оксихлорид фосфора (655 г, 4270 ммоль, 6,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч при поддержании температуры реакции 70-80°C. Смесь перемешивали при 75-80°C в течение 22 ч и получали коричневый раствор. Реакцию завершали с помощью ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до от 0 до 5°C и хлопкоподобные твердые вещества выпадали в осадок при 25°C. Воду (3000 мл) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 0-10°C. Суспензию перемешивали при 0-10°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором ацетонитрила и воды (500/500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (7') в виде не совсем белого твердого вещества (283 г, выход 98%, >99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,19-7,25 (м, 1H); 6,96-7,08 (м, 2H); 6,81-6,88 (м, 1H); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1H); 6,03 (с, 2H).

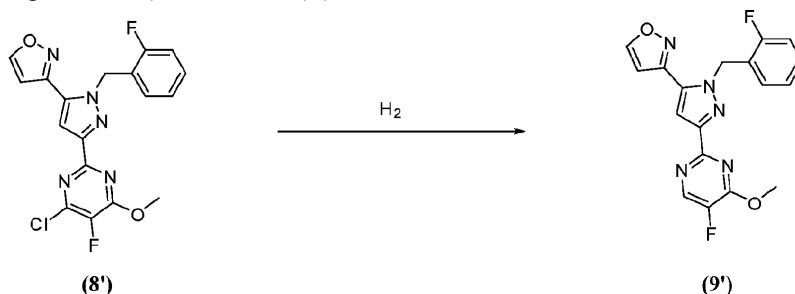
vii) Замещение соединения (7') метоксидом с получением 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил)изоксазола (8').



Метанол (3400 мл) и метоксид натрия в метаноле (154 мл, 5,4 М, 832 ммоль, 1,2 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 23-27°C. Промежуточное соединение (7') (283 г, 693 ммоль, 1,0 экв.) загружали в смесь небольшими порциями (5-10 г каждой порции) в течение 40 мин, поддерживая температуру реакции 23-27°C. Суспензию перемешивали при 23-27°C в течение 30 мин. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (850 мл) и затем водой (850 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 50-60°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (8') в виде не совсем белого твердого вещества (277 г, выход 99%, 97% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,47 (д, J=1,83 Гц, 1H); 7,38 (с, 1H); 7,18-7,25 (м, 1H); 7,01-7,08 (м, 1H); 6,94-7,00 (м, 1H); 6,81-6,88 (м, 1H); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1H); 6,00 (с, 2H); 4,21 (с, 3H).

viii) Гидрирование соединения (8') с получением 3-(3-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил)изоксазола (9').

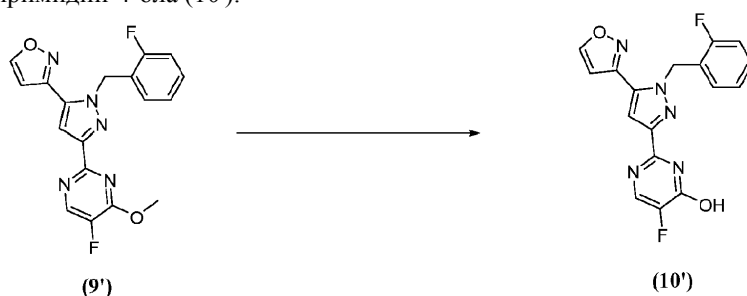


Промежуточное соединение (8') (226 г, 560 ммоль, 1,0 экв.), палладий (10% на активированном угле, номинально 50% воды мокрый, 22,6 г, 0,01 моль, 0,018 экв.), тетрагидрофуран (3400 мл) и триэтила-

мин (91 г, 897 ммоль, 1,6 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 10 мин при 20-30°C. Затем смесь нагревали до 40-50°C и газообразный водород барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 6 ч, поддерживая температуру реакции при 40-50°C. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 10 мин при 40-50°C. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии через Нуро Supercel™ и осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (2000 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема ~1300 мл с получением суспензии. Затем тетрагидрофуран заменяли на метанол при пониженном давлении посредством непрерывной подачи метанола (3000 мл). Конечный объем после замены растворителя составил 1300 мл. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 20-25°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (9') в виде белого твердого вещества (192 г, выход 93%, 98% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,47 (д, J=1,68 Гц, 1H); 8,41 (д, J=2,59 Гц, 1H); 7,36 (с, 1H); 7,17-7,24 (м, 1H); 6,95-7,07 (м, 2H); 6,83-6,90 (м, 1H); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1H); 5,99 (с, 2H); 4,19 (с, 3H).

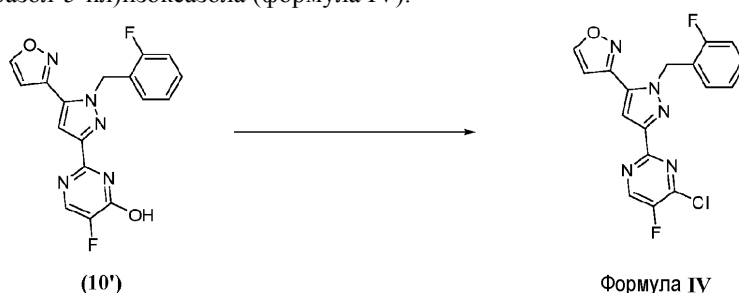
ix) Деметилирование соединения (9') с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (10').



Промежуточное соединение (9') (230 г, 623 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (3450 мл) и конц. HCl (307 г, 37 мас.%, 3117 ммоль, 5,0 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь нагревали до 60-65°C и получали раствор. Затем смесь перемешивали при 60-65°C в течение 17 ч и получали суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 2 ч и перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (1000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (10') в виде белого твердого вещества (214 г, выход 97%, >99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,90-13,61 (шир.с, 1H); 9,11 (д, J=1,68 Гц, 1H); 8,16 (с, 1H); 7,64 (с, 1H); 7,29-7,42 (м, 1H); 7,17-7,28 (м, 2H); 7,08-7,15 (м, 1H); 6,97 (с, 1H); 5,91 (с, 3H).

x) Хлорирование соединения (10') с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (формула IV).

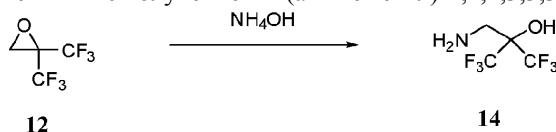


Промежуточное соединение (10') (214 г, 602 ммоль, 1,0 экв.), ацетонитрил (3000 мл) и N,N-диметиланилин (109 г, 899 ммоль, 1,5 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Суспензионную смесь нагревали до 70-80°C. Затем оксихлорид фосфора (276 г, 1802 ммоль, 3,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 30 мин, поддерживая температуру реакции 70-80°C. Смесь перемешивали при 75-80°C в течение 2 ч и получали зеленый раствор. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до 0-5°C. Воду (1500 мл) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 0-10°C. Суспензию перемешивали при 0-10°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором ацетонитрила и воды (500/500 мл) и водой и водой (500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 30-40°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения формулы IV в виде твердого вещества от белого до розового цвета (214 г, выход 95%, >99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,65 (с, 1H); 8,48 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,21-7,25 (м, 1H);

6,97-7,06 (м, 2H); 6,83-6,87 (м, 1H); 6,61 (д, J=1,68 Гц, 1H); 6,03 (с, 2H).

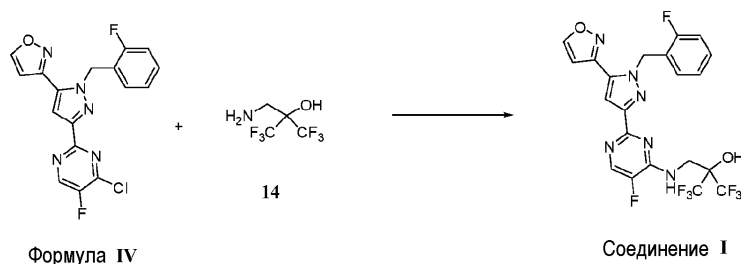
а) Аминирование соединения 12 с получением 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (14).



Раствор гидроксида аммония (29% (в виде NH<sub>3</sub>)) в воде, 354 мл, 5435 ммоль, 9,7 экв.) и метил-трет-бутиловый эфир (354 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. (Примечание: температура конденсатора была установлена на -20°C и сводила к минимуму испарение гидроксида аммония.) 2,2-Бис(трифторметил)оксиран ((12), 101 г, 561 ммоль, 1,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 40 мин, поддерживая температуру реакции при 20-26°C. Смесь перемешивали при 20-26°C в течение 3 ч после добавления. Смесь оставляли для разделения и нижний водный слой экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (2×354 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении для доведения объема до 303 мл. Добавляли метил трет-бутиловый эфир (354 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении для доведения объема до 303 мл. Добавляли гептан (303 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении для доведения объема до 303 мл. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали гептаном (100 мл). Твердое вещество высушивали в вытяжном шкафу при 20-25°C в течение 2 ч до достижения постоянной массы с получением промежуточного соединения (14) в виде белого твердого вещества. (79,5 г, выход 71%,).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 3,09 (с, 2H).

б) Сочетание соединения формулы IV и соединения 14 для получения 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3)ил)-1H-пирозол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединение I).



Промежуточное соединение формулы IV (133 г, 356 ммоль, 1,0 экв.), промежуточное соединение (14) в растворе диметилсульфоксида (352 г, 60 мас.%, 1071 ммоль, 3,0 экв.) и диметилсульфоксид (1200 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 125-130°C и перемешивали при 125-130°C в течение 4 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до 20-25°C. Затем в реакционную смесь загружали метил трет-бутиловый эфир (3800 мл) и воду (2600 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1000 мл) и 1 н. раствором HCl (1000 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении до объема 1500 мл. Органический раствор наносили на слой силикагеля (800 г) и слой силикагеля элюировали метил трет-бутиловым эфиром. Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении до объема 2000 мл. Раствор МТВЕ нагревали при 45-55°C и гептан (2000 мл) загружали через капельную воронку в течение 30 мин, поддерживая температуру реакции от 45 до 55°C с получением суспензии. Суспензию охлаждали до 20-25°C и перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором МТВЕ и гептан (400/600 мл). Затем осадок на фильтре высушивали в вакууме при 45-55°C в течение 5 ч с получением соединения I в виде не совсем белого твердого вещества (130 г, выход 68%, >99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,11 (д, J=1,96 Гц, 1H); 8,66 (с, 1H); 8,37 (д, J=3,13 Гц, 1H); 8,11 (т, J=5,87 Гц, 1H); 7,48 (с, 1H); 7,30-7,37 (м, 1H); 7,17-7,24 (м, 1H); 7,21 (д, J=1,7 Гц, 1H); 7,06-7,13 (м, 1H); 7,00-7,06 (м, 1H); 5,87 (с, 2H); 4,11 (д, J=5,87 Гц, 2H).

Пример 2. Способы в масштабе килограммов.

и) Сочетание соединения (1') и N,O-диметилгидроксиламина с получением N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамиды (2').

Изооксазол-3-карбоновую кислоту ((1'), 3,857 кг, 34,1 моль, 1,0 экв.), толуол (19,3 л) и DMF (0,131 л, 1,692 моль, 0,05 экв.) смешивали в реакционном сосуде на 30 л с рубашкой, снабженном впускным-выпускным отверстием для азота, верхней мешалкой, термopарой и капельной воронкой. Полученную суспензию нагревали до 45-55°C. Оксалилхлорид (4,8 кг, 37,8 моль, 1,11 экв.) затем загружали через капельную воронку в течение 4 ч 30 мин, поддерживая температуру реакции от 45 до 55°C, и наблюдалось энергичное выделение газа. Коричневую смесь получали после добавления. Коричневую смесь вы-

держивали при 45-55°C в течение 30 мин и затем нагревали до 85-95°C и перемешивали при 85-95°C в течение 1 ч. Во время нагревания коричневая смесь превращалась в темную смесь. Темную смесь медленно охлаждали до 20-25°C в течение 4 ч и реакцию контролировали путем гашения части реакционной смеси в пиперидин и отслеживания исчезновения пиперидин амида с помощью ВЭЖХ до тех пор пока % площадь/площадь (1'): пиперидин амид не составила <1,9). После завершения реакции с помощью ВЭЖХ темную смесь фильтровали в потоке в колбе роторного испарителя 20 л. Толуол (3,9 л) использовали для промывки реактора и в потоке фильтровали в колбу роторного испарителя объемом 20 л. Отфильтрованную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока большая часть толуол не была отогнана для получения 4,4 кг ацилхлорида в виде темного масла.

Отдельно карбонат калия (7,06 кг, 51,1 моль, 1,5 экв.) и воду (31 л) перемешивали в реакторе с рубашкой 100 л. Реакционный раствор охлаждали до -10-10°C. N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (3,93 кг, 4 0,3 моль, 1,18 экв.) загружали в реактор с последующим добавлением дихлорметана (39 л). Реакционную смесь охлаждали до -10-0°C. Указанный выше промежуточный ацилхлорид в виде темного масла (4,4 кг) затем медленно загружали в реактор с рубашкой 100 л, содержащий N,O-диметилгидроксиламин в дихлорметане, при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру реакции от -10 до 0°C в течение периода 30 мин. Добавление было немного экзотермичным и коричневую смесь получали после добавления. Реакционную смесь перемешивали при -10-0°C в течение 20 мин и затем нагревали до 15-25°C и перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и нижний органический слой собирали и верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (7,7 л). Водный слой отбрасывали и объединенные органические слои переносили в реактор с рубашкой объемом 100 л и промывали 15 мас.% раствором хлорида натрия (11,6 л). Слои разделяли и нижний органический слой собирали и верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (3,9 л). Водный слой отбрасывали и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока большая часть дихлорметана не будет удалена. Тетрагидрофуран (7,7 л) загружали в это темное масло и концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока большая часть тетрагидрофурана не была удалена, для получения промежуточного соединения (2') в виде темного масла (4,6 кг, выход 86%, содержание воды 0,01 мас.%, по KF, 98,9% чистота по ВЭЖХ).

ii) Алкилирование соединения (2') и этилпропиолат с получением (E)-этил 4-(изоксазол-3-ил)-2-(метокси(метил)амино)-4-оксобут-2-еноата (3').

Промежуточное соединение (2') (2,99 кг, 19,15 моль, 1,0 экв.), этилпропиолат (2,08 кг, 21,2 моль, 1,1 экв.) и безводный THF (15 л) смешивали в 50 л круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционный раствор охлаждали до от -70 до -60°C. Натрий бис(триметилсилил)амид в THF (40 мас.%, 9,52 кг, 21 моль, 1,1 экв.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при от -65 до -50°C в течение 1 ч и 30 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при ниже -55°C в течение 10 мин. Затем 2 н. HCl (10,7 л, 21,6 моль, 1,14 экв.) загружали в течение 2 мин для погашения реакции, поддерживая температуру реакции ниже 20°C (экзотермы от -65°C до 18°C).

Отдельно этилацетат (39 л) предварительно загружали в реакционный сосуд с рубашкой 100 л и указанную выше реакционную смесь из круглодонной колбы 50 л быстро переносили в реакционный сосуд с рубашкой 100 л, содержащий этилацетат. Загружали 20% лимонную кислоту (10,5 л, 10,93 моль, 0,57 экв.) для корректировки значения pH партии ~4-5 и перемешивали в течение 5 мин. Нижний водный слой отбрасывали и верхний этилацетатный слой собирали и дважды промывали 15 мас.% раствором хлорида натрия (9,0 л на промывку). Органический слой фильтровали в потоке и концентрировали при пониженном давлении до объема 9,0 л. Загружали этанол (9,0 л) и концентрировали для азеотропного удаления воды при пониженном давлении до объема 9,0 л с получением 8,1 кг неочищенного продукта (3') в этаноле в виде темно-коричневого масла (3,59 кг с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР-анализа, выход 74%).

iii) Циклизация соединения (3') и 2-фторбензилгидразина с получением этил 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (4').

2-Фторбензилгидразин (3,234 кг, 18,3 моль, 1,3 экв.), воду (0,9 л) и абсолютный этанол (7,2 л) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой. Реакционный раствор охлаждали до 10-25°C. Отдельно карбонат калия (1,27 кг, 9,19 моль, 0,65 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд и растворяли в воде (1,8 л). Затем раствор карбоната калия загружали в 100 л реакционный сосуд с рубашкой, содержащий раствор 2-фторбензилгидразина, при температуре 15-25°C с последующим добавлением абсолютно этанола (25,2 л). Реакционный раствор охлаждали до 10-20°C и промежуточное соединение (3') (3,59 кг, 14,12 моль, 1,0 экв.) в безводном этаноле загружали через капельную воронку в течение 5 мин, поддерживая температуру ниже 30°C. Это добавление было слегка экзотермическим. После перемешивания в течение минимум 12 ч при 15-25°C, Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (3'):(4')=0,7). Конц. HCl (1,53 л, 37 мас.%, 18,4 моль, 1,3 экв.) загружали в реакционную смесь в течение 1 мин и температуру смеси экзотермировали от 20 до 38°C. Смесь охлаждали до 0-5°C в течение 2 ч и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью этанола (11,5 л) и воды (2,9 л), затем водой (28,7 л). Осадок на фильтре сушили в высоком вакууме при 40°C в течение 16 ч для получения промежуточного соединения (4') в виде

не совсем белого твердого вещества (2,538 кг, выход 57%, 98,8% чистота по ВЭЖХ).

iv) Аминирование соединения (4') с получением 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамид гидрохлорида (5'В).

Безводный хлорид аммония (1,39 кг, 26,0 моль, 3,8 экв.) и толуол (34,1 л) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой. Триметилалюминий в толуоле (2 М, 12 л, 24 моль, 3,5 экв.) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-40°C в течение 2 ч (примечание: во время добавления наблюдалось выделение газа метана). Реакционную смесь перемешивали в течение минимум 30 мин при 20-40°C. Промежуточное соединение (4') (2,16 кг, 6,85 моль, 1,0 экв.) в толуоле (6,5 л) в виде суспензии загружали в реакционную смесь одной порцией при 20-40°C. Реакционную смесь нагревали до 70-80°C и выдерживали в течение 30 мин и затем нагревали до 100-110°C в течение 30 мин и выдерживали в течение 3 ч при 100-110°C. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (I-4: ND vs I-5). Реакционную смесь охлаждали до 20-40°C и метанол (2,94 л, 72,6 моль, 10,6 экв.) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-40°C в течение 1 ч. (Примечание: наблюдалось очень экзотермическое охлаждение и выделение большого количества газа.) Получали очень густую суспензию. 3 н. HCl (26,3 л, 78,9 моль, 11,5 экв.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-45°C. Смесь нагревали до 82-85°C и перемешивали при 82-85°C и выдерживали в течение 10 мин с получением чистой двухфазной смеси. Смесь охлаждали до 20-25°C в течение 2 ч и перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (10,8 л). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (5'В) в виде не совсем белого твердого вещества (2,015 кг, выход 91%, 96% чистота по ВЭЖХ).

v) Циклизация соединения (5'В) и диэтил фтормалоната с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил) пиримидин-4,6-диола (6').

Промежуточное соединение (5'В) (3,34 кг, 10,38 моль, 1,0 экв.), метанол (33,4 л) и диэтил фтормалонат (2,95 л, 3,33 кг, 18,69 моль, 1,8 экв.) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой. Метоксид натрия в растворе метанола (5,4 М раствор, 8,75 л, 47,2 моль, 4,5 экв.) загружали в течение 1 ч 30 мин через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20-30°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин и получали светлую суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (I-5: ND vs I-6). 1,5 н. HCl (34 л, 51 моль, 4,9 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч 20 мин, поддерживая температуру реакции при 20-30°C. Была получена белая суспензия. pH реакционной смеси должно быть ~1 по pH бумаги. Суспензию перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (8,35/8,35 л) и водой (16,7 л), затем ацетонитрилом (10 л). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (6') в виде не совсем белого твердого вещества (3,76 кг, выход 98%, >99% чистота по ВЭЖХ).

vi) Хлорирование соединения (6') с получением 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил) изоксазола (7').

Промежуточное соединение (6') (3,6 кг, 9,695 моль, 1,00 экв.), ацетонитрил (50,4 л) и N,N-диметиланилин (1,98 л, 15,6 моль, 1,6 экв.) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой, оснащенном впускным-выпускным отверстием для азота, термопарой, конденсатором, капельной воронкой и верхней мешалкой. Затем смесь нагревали до 70-80°C. Фосфорилхлорид (5,44 л, 8,95 кг, 58,37 моль, 6,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч 40 мин, поддерживая температуру реакции при 70-80°C. Реакционную смесь перемешивали при 75-80°C в течение 21 ч и получали коричневый раствор. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (6'):(7')). Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C в течение 40 мин при энергичном перемешивании и выпадении в осадок твердых веществ при 28-30°C. Воду (39,6 л) медленно загружали через капельную воронку в течение 2 ч 20 мин, поддерживая температуру реакции от 0 до 10°C. Суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали через воронку Бюхнера 45 см. Раствор ацетонитрила (9 л) и воды (9 л) смешивали в реакторе для охлаждения до 10-15°C и переносили на фильтр для промывки осадка. Воду (18 л) охлаждали в реакторе до 16°C и переносили на фильтр для промывки осадка. Влажный осадок сушили на фильтре в течение 21 ч, а затем влажный осадок сушили в вакууме при 50°C в течение 50 ч до постоянной массы с получением промежуточного соединения (7') в виде не совсем белого твердого вещества (3,755 кг, выход 95%, 99% чистота по ВЭЖХ).

vii) Замещение соединения (7') метоксидом с получением 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метокси-пиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (8').

Метанол (45 л) и метоксид натрия в метаноле (2,02 л, 5,4 М, 10,91 моль, 1,19 экв.) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой с впускным отверстием для азота, термопарой, конденсатором и верхней мешалкой. Реакционную смесь нагревали до 23-27°C. Промежуточное соединение (7') (3,755 кг, 9,2 моль, 1,0 экв.) загружали в реакционную смесь небольшими порциями (40-60 г каждой порции) в течение 1 ч 30 мин, поддерживая температуру реакции при 23-27°C. Суспензию перемешивали при 15-27°C в течение 1 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (7'):(8')=1,8). Суспензию фильтровали через воронку Бюхнера 45 см. Метанол (7,5 л) загружали в реактор и затем пе-

реносили на фильтр для промывания осадка. Осадок на фильтре промыли водой (11,3 л) и затем метанолом (7,5 л). Влажный осадок сушили на фильтре в течение 1 ч и затем сушили в вакууме при 40°C в течение 18 ч до постоянной массы с получением промежуточного соединения (8') в виде не совсем белого твердого вещества (3,59 кг, выход 97%, 96,4% чистота по ВЭЖХ).

viii) Гидрирование соединения (8') с получением 3-(3-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил) изоксазола (9').

Промежуточное соединение (8') (1,87 кг, 4,63 моль, 1,0 экв.), палладий (10% на активированном угле, номинально 50% воды мокрый, 0,188 кг, 87 ммоль, 0,02 экв.), тетрагидрофуран (26,2 л) и триэтиламин (1,03 л, 7,39 моль, 1,6 экв.) смешивали в 30 л реакционном сосуде с рубашкой с впускным отверстием для азота, термопарой, конденсатором и верхней мешалкой. Азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 24 мин при 15-30°C. Затем смесь нагревали до 40-50°C и газообразный водород барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 3 ч, поддерживая температуру реакции при 40-50°C. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (8'):(9')=1,7). Затем азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 25 мин при 40-50°C и смесь нагревали до 45-50°C до фильтрации. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии через NuFlo Supercel. Тетрагидрофуран (11,2 л) загружали в реактор, нагревали до 45°C и переносили на фильтр для промывки осадка на фильтре. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 9,4 л, получая взвесь, и затем тетрагидрофуран заменяли на метанол при пониженном давлении посредством непрерывной подачи метанола (22,5 л). Конечный объем после замены растворителя составил 11,2 л и было подтверждено, что содержание тетрагидрофурана составляет <1 мас.% с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР. Полученную суспензию фильтровали через воронку Бюхнера 45 см и осадок на фильтре промывали метанолом (3,7 л). Влажный осадок сушили на фильтре в течение 25 мин и затем сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч до постоянной массы с получением промежуточного соединения (9') в виде белого твердого вещества (1,54 кг, выход 90%, 98,4% чистота по ВЭЖХ).

ix) Деметилирование соединения (9') с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (10').

Промежуточное соединение (9') (4,44 кг, 12,0 моль, 1,0 экв.), метанол (64,4 л) и концентрированную хлористоводородную кислоту (4,88 л, 37 мас.%, 59,4 моль, 4,95 экв.) загружали в реакционный сосуд на 75 л с рубашкой, оборудованный входом-выходом для азота, термопарой, конденсатором и верхней мешалкой. Смесь нагревали до 62-65°C и становились раствором при 63°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 62-65°C в течение 20 ч и получали суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (9'):(10')=0,4). Суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 50 мин и выдерживали в течение 45 мин. Полученную суспензию фильтровали через воронку Бюхнера 45 см. Метанол (13,3 л) загружали в реактор и затем переносили на фильтр для промывки осадка на фильтре. Влажный осадок сушили на фильтре в течение 1 ч 30 мин и затем твердое вещество сушили в вакууме при 40°C в течение 8 ч до постоянной массы с получением промежуточного соединения (10') в виде белого твердого вещества (4,11 кг, выход 96%, 99,7% чистота по ВЭЖХ).

x) Хлорирование соединения (10') с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил)изоксазол (формула IV).

Промежуточное соединение (10') (2,66 кг, 7,48 моль, 1,0 экв.), ацетонитрил (37,2 л) и N,N-диметиланилин (1,41 л, 1,348 кг, 11,12 моль, 1,49 экв.) смешивали в 100 л реакционном сосуде с рубашкой с вводом азота, термопарой, капельной воронкой, конденсатором и верхней мешалкой. Суспензию нагревали до 70-80°C. Фосфороксихлорид (2,1 л, 3,46 кг, 22,5 моль, 3,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч 20 мин, поддерживая температуру реакции от 70 до 80°C. Смесь перемешивали при 75-80°C в течение 2 ч и получали зеленый раствор. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % (10'):формула IV=0,2). Затем смесь охлаждали до -5-5°C в течение 1 ч. Воду (18,6 л) медленно загружали в течение 40 мин через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при -5-5°C. Суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин, затем фильтровали через воронку Бюхнера 45 см. Ацетонитрил (6,6 л) и воду (6,6 л) загружали в реактор и перемешивали в течение 3 мин, затем переносили на фильтр для промывания осадка. Воду (6,6 л) охлаждали в реакторе до 13°C и переносили на фильтр для промывки осадка. Влажный осадок сушили на фильтре в течение 2 ч и затем сушили в вакууме при 40°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения формулы IV в виде твердого вещества от белого до розового цвета (2,67 кг, выход 96%, 99,3% чистота по ВЭЖХ).

a) Амнирование соединения (12) с получением 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (14).

Гидроксид аммония (28-30% раствор в воде, 7,7 л, 57,3 моль, 4,7 экв.) и метил трет-бутиловый эфир (7,7 л) загружали в реактор с рубашкой 30 л, снабженный механической мешалкой, цифровым термометром, входом-выходом для азота, капельной воронкой и конденсатором. (Примечание: температура конденсатора была установлена ниже -10°C и сводила к минимуму испарение гидроксида аммония.) Смесь нагревали до 23-28°C. 2,2-Бис(трифторметил)оксидан ((12), 2,2 кг, 12,22 моль, 1,0 экв.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч при поддержании температуры реакции от 20 до 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 3 ч после добавления. Слойм давали разделиться в течение

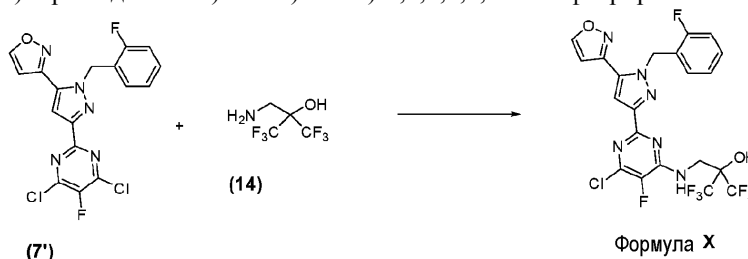
30 мин и нижний вод. слой дважды экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (2×7,7 л). Водный слой отбрасывали и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении до объема 6,6 л. Метил трет-бутиловый эфир (11 л) непрерывно загружали и концентрировали до объема 6,6 л. Затем загружали диметилсульфоксид (2,42 л) и продолжали до тех пор, пока большая часть метил трет-бутилового эфира не была отогнана с получением 4,95 кг соединения 1-13 в растворе диметилсульфоксида, который имеет 1,887 кг (14) на основании <sup>1</sup>H-ЯМР анализа (1,887 кг по <sup>1</sup>H-ЯМР, выход 78%).

б) Сочетание формулы IV и соединения 14 с получением 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединение I).

Промежуточное соединение формула IV (1,51 кг, 4,04 моль, 1,0 экв.), диметилсульфоксид (9,6 л), основание Хунига (1,42 л, 8,08 моль, 2,0 экв.) и вышеуказанное промежуточное соединение (14) в растворе диметилсульфоксида (общая масса 4,95 кг, 1,887 кг, 9,58 моль, 2,37 экв.) загружали в 100 л реактор. Реакционную смесь нагревали до 125-130°C и выдерживали в течение 3,5 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ (площадь/площадь % формула IV:соединение I=1,0). Затем реакционную смесь охлаждали до 15-25°C. Затем в реакционную смесь загружали метил трет-бутиловый эфир (44 л) и воду (18 л). Органический слой промывали 1 н. HCl (10,6 л, 10,6 моль, 2,6 экв.), затем водой (9,1 л). Органический слой затем концентрировали при пониженном давлении до объема 13,6 л. Метил трет-бутиловый эфир (7,6 л) загружали и продолжали концентрировать при пониженном давлении до объема 13,6 л. Органический слой затем переносили в реактор на 100 л с помощью поточной фильтрации. Метил-трет-бутиловый эфир (4,5 л) загружали в реактор 100 л через переходную линию для доведения объема до 18,1 л. Раствор МТВЕ нагревали до 50-56°C и гептан (18,1 л) загружали через капельную воронку в течение 1 ч 30 мин, поддерживая температуру реакции выше 50°C с получением суспензии. Полученную суспензию охлаждали до 15-25°C и перемешивали при 15-25°C в течение 30 мин. Суспензию фильтровали через воронку Бюхнера 45 см и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором МТВЕ и гептан (4,5 л/9,0 л). Осадок на фильтре сушили на фильтре в течение 1 ч а затем сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч с получением соединения I в виде не совсем белого твердого вещества (1,625 кг, выход 75%).

Пример 3А. Альтернативный путь для синтеза соединения I (мелкомасштабный).

А) Замещение (7') амином (14) с получением 2-(((6-хлор-5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (формула X).



Соединение (7') (0,2 г, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), амин (14) (0,25 г, 1,3 ммоль, 2,6 экв.) и диметилсульфоксид (2 мл) загружали в реакционный сосуд с магнитной мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 57-63°C и перемешивали при 57-63°C в течение 24 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ.

Ацетонитрил (4 мл) и затем воду (3 мл) добавляли при 57-63°C. Полученную суспензию фильтровали и сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 ч с получением формулы X в виде не совсем белого твердого вещества (0,2 г, выход 72%, 99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,11 (д, J=1,53, 1H); 8,33 (с, 1H); 8,28 (т, J=6,03, 1H); 7,48 (с, 1H); 7,31-7,36 (м, 1H); 7,18-7,25 (м, 2H); 7,10 (т, J=7,55, 1H); 6,97 (т, J=7,17, 1H); 5,89 (с, 2H); 4,16 (д, J=5,95, 2H).

Пример 3В. Альтернативный путь для синтеза соединения I (крупномасштабный).

(А) Замещение (7') амином (14) с получением 2-(((6-хлор-5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (формула X).

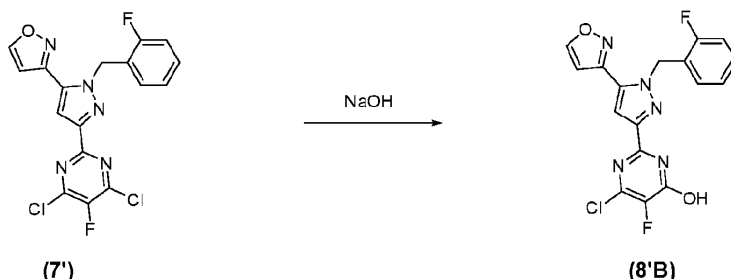
Соединение (7') (22,0 г, 53,9 ммоль, 1,0 экв.), амин (14) (24,4 г, 124 ммоль, 2,3 экв.) и диметилсульфоксид (220 мл) загружали в реакционный сосуд с механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 80-84°C и перемешивали при 80-84°C в течение 4 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Ацетонитрил (330 мл) добавляли в течение 5 мин для разбавления реакционной смеси. Затем добавляли воду (264 мл) в течение 5 мин при 65-72°C. Полученную суспензию охлаждали до 40-50°C в течение 1 ч и перемешивали при 40-50°C в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и твердый осадок на фильтре промывали ацетонитрилом/водой (110 мл, 1/1 об./об.) и сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 ч с получением соединения формулы X в виде не совсем белого твердого вещества (27,9 г, выход 91%, 99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,11 (д, J=1,53, 1H); 8,33 (с, 1H); 8,28 (т, J=6,03, 1H); 7,48 (с,

1H); 7,31-7,36 (м, 1H); 7,18-7,25 (м, 2H); 7,10 (т, J=7,55, 1H); 6,97 (т, J=7,17, 1H); 5,89 (с, 2H); 4,16 (д, J=5,95, 2H).

Пример 4. Альтернативный способ синтеза формулы IV.

1) Замещение промежуточного соединения (7') гидрокси с получением 6-хлор-5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 8'В).

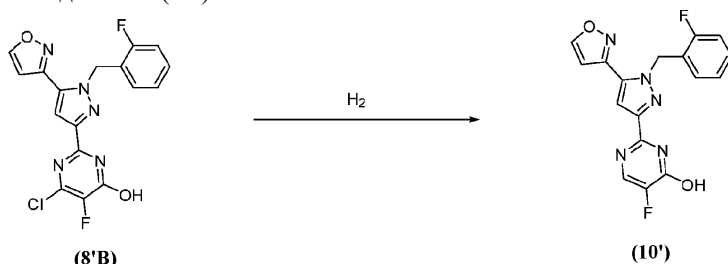


Промежуточное соединение (7') (0,41 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), 1н. NaOH (2,2 мл, 2,2 ммоль, 2,2 экв.), гидроксид тетрабутиламмония в воде (0,1 г, 40 мас.%, 0,15 ммоль, 0,15 экв.) и тетрагидрофуран (4 мл) загружали в реакционный сосуд с магнитной мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 55-60°C и перемешивали при 55-60°C в течение 2 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Добавляли 1 н. HCl (3 мл) и затем метил трет-бутиловый эфир (4 мл) при 45-60°C. Полученную суспензию охлаждали до 20-25°C и перемешивали при 20-25°C в течение 20 мин. Суспензию фильтровали и сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного соединения (8'В) в виде не совсем белого твердого вещества (0,29 г, выход 73%, 99% чистота по ВЭЖХ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,68 (шир.с, 1H); 9,11 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,69 (с, 1H); 7,29-7,39 (м, 1H); 7,17-7,29 (м, 2H); 7,12 (тд, J=7,55, 1,07 Гц, 1H); 6,97 (тд, J=7,71, 1,53 Гц, 1H); 5,93 (с, 2H).

2) Гидрирование промежуточного соединения (8'В) с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил) пиримидин-4-ола.

Промежуточное соединение (10').

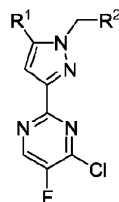


Промежуточное соединение (8'В) (0,1 г, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), палладий (10% на активированном угле, номинально 50% воды мокрый, 5 мг), триэтиламин (0,038 г, 0,38 ммоль, 1,5 экв.), тетрагидрофуран (2 мл) и метанол (1 мл) загружали в 25 мл круглодонную колбу с магнитной мешалкой. Реакционную смесь гидрировали под водородным баллоном при 20-25°C в течение 16 ч.

ВЭЖХ показала, что промежуточное соединение (10') образовывалось с чистотой 73% в неочищенной реакционной смеси.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Способ получения соединения формулы II



Формула II

где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;  
R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный до трех R<sup>5</sup>; и  
каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из галогена;  
причем указанный способ включает стадии

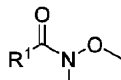


i) амидирования исходного материала (1)



(1)

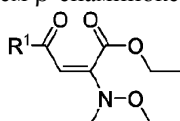
путем взаимодействия его с оксалилхлоридом в смеси воды и апротонного органического растворителя в присутствии катализатора; затем с N,O-диметилгидроксиламин гидрохлоридом в присутствии основания в смеси воды и апротонного растворителя с получением амида (2)



(2)

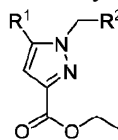
где  $\text{R}^1$  представляет собой незамещенный 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

ii) алкилирования промежуточного амида (2) этилпропиолатом в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением  $\beta$ -энаминокетозэфира (3)



(3)

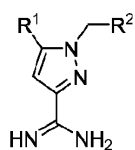
iii) конденсации  $\beta$ -энаминокетозэфира (3) с гидразином формулы  $\text{R}^2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}_2$  или его HCl соли в присутствии основания в протонном растворителе с получением промежуточного пиразолового эфира (4)



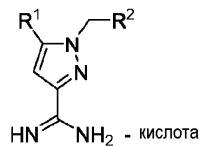
(4)

где  $\text{R}^2$  представляет собой фенил, замещенный до трех  $\text{R}^5$ , где каждый  $\text{R}^5$  независимо представляет собой галоген;

iv) аминирования промежуточного пиразолового эфира (4) хлоридом аммония в присутствии триметилалюминия в апротонном органическом растворителе с получением амидина (5A) или после обработки водным раствором минеральной кислоты соли амидина (5B):

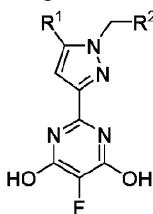


(5A)



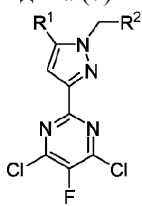
(5B)

v) конденсации амидина (5A) или соли амидина (5B) и фформалоната в присутствии основания в протонном растворителе с получением после обработки минеральной кислотой диола (6)



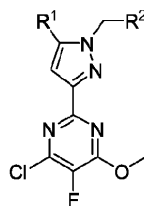
(6)

vi) хлорирования диола (6) фосфорилхлоридом в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением дихлорпиримидина (7)



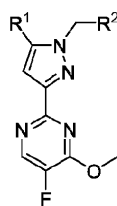
(7) ;

vii) метоксилирования дихлорпиримидина (7) метоксидом натрия в протонном растворителе с получением метоксипиримидина (8)



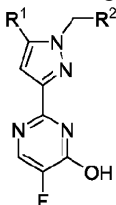
(8) ;

viii) дехлорирования метоксипиримидина (8) газообразным водородом в присутствии металлического катализатора, в присутствии основания в органическом растворителе с получением фторметоксипиримидина (9)



(9) ;

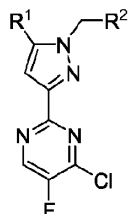
ix) деметилирования фторметоксипиримидина (9) путем взаимодействия его с водным раствором кислоты в протонном растворителе с получением спирта (10)



(10) ; и

x) хлорирования спирта (10) фосфорилхлоридом и основанием в апротонном органическом растворителе.

## 2. Способ получения соединения формулы II



Формула II

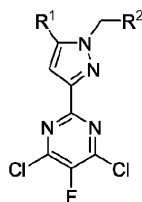
где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенное гетероарильное кольцо, содержащее до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех R<sup>5</sup>; и

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой галоген;

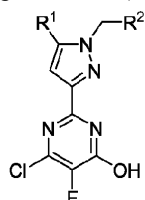
причем указанный способ включает стадии

1) моногидроксилирования дихлорпиримидина (7)



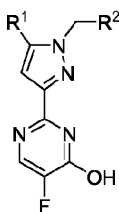
(7)

гидроксидом натрия в смеси апротонного и протонного растворителя в присутствии катализатора фазового переноса с получением гидроксипиримидина (8B)



(8B)

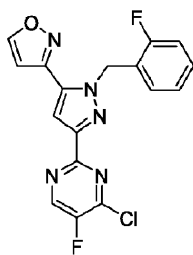
2) дехлорирования гидроксипиримидина (8B) газообразным водородом в присутствии металлического катализатора, в присутствии основания в органическом растворителе с получением фторгидроксипиримидина (10)



(10)

3) хлорирования спирта фторгидроксипиримидина (10) фосфорилхлоридом и основанием в апротонном органическом растворителе.

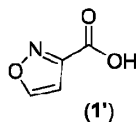
3. Способ по п.1 получения соединения формулы IV



Формула IV

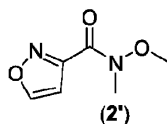
включающий стадии

i) амидирования исходного материала (1')



(1')

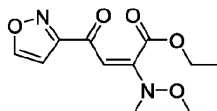
путем взаимодействия его с оксалилхлоридом в апротонном органическом растворителе в присутствии катализатора; затем N,O-диметилгидроксиламин гидрохлоридом в присутствии основания в смеси воды и апротонного органического растворителя с получением амида (2')



(2')

ii) алкилирования промежуточного амида (2') этилпропиолатом в апротонном органическом раство-

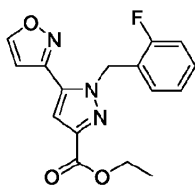
рителе в присутствии основания с получением  $\beta$ -енаминокетоэфира (3')



(3')

;

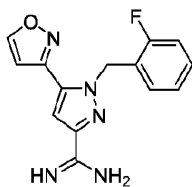
iii) конденсации  $\beta$ -енаминокетоэфира (3') с гидразином формулы  $\text{NH}_2\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-фторфенил})$  или его HCl соли в присутствии основания в протонном растворителе с получением промежуточного пиразолового эфира (4')



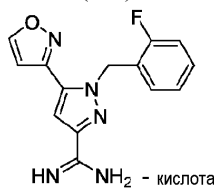
(4')

;

iv) аминирования промежуточного пиразолового эфира (4') хлоридом аммония в присутствии триметилалюминия в апротонном органическом растворителе с получением амидина (5'A) или после обработки водным раствором минеральной кислоты соли амидина (5'B):



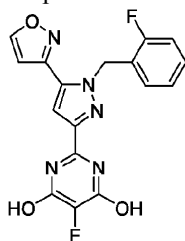
(5'A)



(5'B)

;

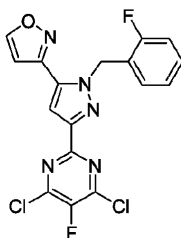
v) конденсации амидина (5'A) или соли амидина (5'B) и фформалоната в присутствии основания, в протонном растворителе с получением после обработки минеральной кислотой диола (6')



(6')

;

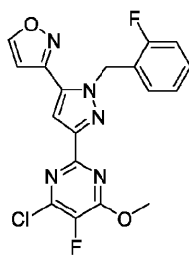
vi) хлорирования диола (6') фосфорилхлоридом в апротонном органическом растворителе в присутствии основания с получением дихлорпиримидина (7')



(7')

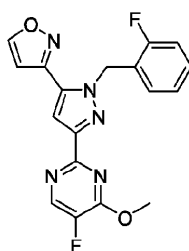
;

vii) монометоксилирования дихлорпиримидина (7') метоксидом натрия в протонном растворителе с получением метоксипиримидина (8')



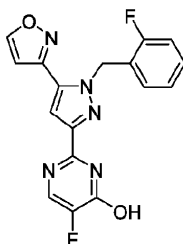
(8')

viii) дехлорирования метоксипиримидина (8') газообразным водородом в присутствии металлического катализатора в присутствии основания в органическом растворителе с получением фторметоксипиримидина (9')



(9')

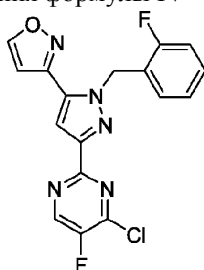
ix) деметилирования фторметоксипиримидина (9') путем взаимодействия его с водным раствором кислоты в протонном растворителе с получением спирта (10')



(10')

x) хлорирования спирта (10') фосфорилхлоридом и основанием в апротонном органическом растворителе.

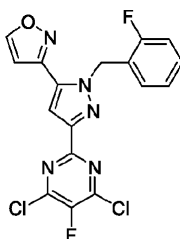
4. Способ по п.2 получения соединения формулы IV



Формула IV

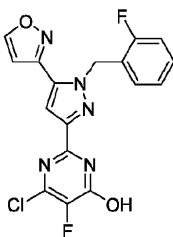
включающий стадии

1) моногидроксилирования дихлорпиримидина (7')



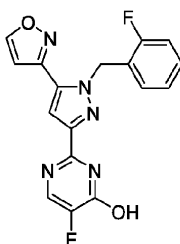
(7')

гидроксидом натрия в смеси апротонного и протонного растворителя в присутствии катализатора фазового переноса с получением гидроксипиримидина (8'В)



(8'В)

2) дехлорирования гидроксипиримидина (8'В) газообразным водородом в присутствии металлического катализатора в присутствии основания в органическом растворителе с получением фторгидроксипиримидина (10')



(10')

3) хлорирования спирта (10') фосфорилхлоридом и основанием в апротонном органическом растворителе.

5. Способ по любому из пп.1 и 2, где R<sup>1</sup> представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

6. Способ по п.5, где R<sup>1</sup> представляет собой изоксалил.

7. Способ по п.6, где R<sup>1</sup> представляет собой 3-изоксалил.

8. Способ по любому из пп.1, 2 и 5-7, где R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный одним R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген.

9. Способ по п.8, где R<sup>5</sup> представляет собой фтор.

10. Способ по любому из пп.1, 2 и 5-7, где R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя R<sup>5</sup>, где каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой галоген.

11. Способ по п.10, где каждый R<sup>5</sup> представляет собой фтор.

