

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044105

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.24

(51) Int. Cl. C07D 409/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
201691353

(22) Дата подачи заявки
2014.12.29

(54) 5-ФТОР-4-ИМИНО-3-(АЛКИЛ/ЗАМЕЩЕННЫЙ АЛКИЛ)-1-(АРИЛСУЛЬФОНИЛ)-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОН И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 61/922,582; 61/922,572

(56) US-A1-20110263627
US-A1-2011034493

(32) 2013.12.31

(33) US

(43) 2016.12.30

(86) PCT/US2014/072566

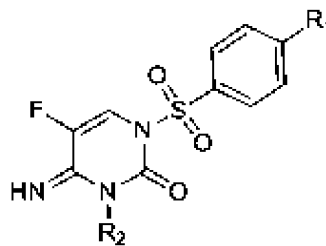
(87) WO 2015/103142 2015.07.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДАМА МАКТЕШИМ ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Чой Накпен, Росс Роналд, мл. (US)

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

(57) В изобретении предоставлены 5-фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он и способы для их получения, которые могут включать в себя использование карбоната щелочного металла и алкилирующего агента.



III

044105 B1

044105 B1

044105 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет у предварительной заявки на патент США с серийными номерами №№ 61/922582 и 61/922572, каждая из которых подана 31 декабря 2013 г., где раскрытия каждой из них явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

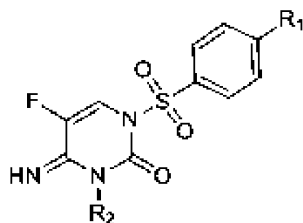
В данном документе предоставляют 5-фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он и способы для его получения.

Уровень техники и сущность изобретения

Заявка на патент США с серийным номером 13/090616, публикация патента США № 2011/0263627, описывает наряду с прочим некоторые соединения N3-замещенного-N1-сульфонил-5-фторпиримидинона и их применение в качестве фунгицидов. Раскрытие заявки явным образом включено посредством ссылки в данный документ. Этот патент описывает различные пути получения соединений N3-замещенного-N1-сульфонил-5-фторпиримидинона.

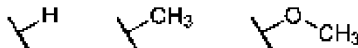
Обеспечение более прямых и эффективных способов для получения, выделения, и очистки N3-замещенных-N1-сульфонил-5-фторпиримидиновых фунгицидов и родственных соединений, например, путем использования реагентов и/или химических промежуточных соединений и методов выделения и очистки, которые обеспечивают улучшенные длительность и эффективность по затратам, может быть предпочтительным.

В данном документе предоставляют 5-фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он и способы для их получения. В одном варианте осуществления, в данном документе предоставляют способ для получения соединений формулы III

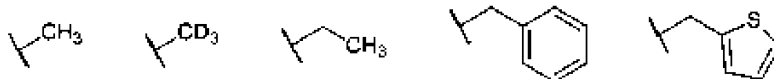


III

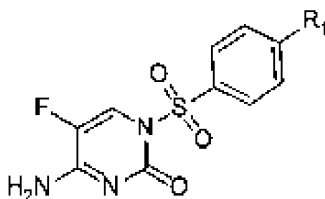
где R₁ выбирают из



и R₂ выбирают из



который включает в себя взаимодействие соединений формулы II с основанием, таким как карбонат щелочного металла, например карбонат натрия, калия, цезия и лития (Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ и Li₂CO₃ соответственно), или алкоксид щелочного металла, например, трет-бутоксид калия (KO^tBu), и алкилирующим агентом, таким как алкилгалогенид формулы R₂-X, где R₂ является таким же, как определено ранее, и X представляет собой галоген, например, йод, бром и хлор, в полярном растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), диметилацетамид (DMA), N-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил (CH₃CN) и тому подобное, при концентрациях от приблизительно 0,1 М до приблизительно 3 М. В некоторых вариантах осуществления, молярное соотношение соединений формулы II к основанию составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1, и молярное соотношение соединений формулы II к алкилирующему агенту составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3. В других вариантах осуществления, используют молярные соотношения соединений формулы II к основанию и соединений формулы II к алкилирующему агенту, составляющие приблизительно 2:1 и 1:3, соответственно. В некоторых вариантах осуществления реакции проводят при температурах от -78°C до 90°C, и в других вариантах осуществления реакции проводят при температурах от 22°C до 60°C.



II

Специалисту в данной области будет ясно, что манипуляция реакционными параметрами, описанными выше, может давать в результате образование смесей продуктов, состоящих из соединений формул

Термин "алкил" относится к разветвленной, неразветвленной, или насыщенной циклической углеродной цепи, включая метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, третичный бутил, пентил, гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное, но не ограничиваясь этим.

Термин "алкенил" относится к разветвленной, неразветвленной, или циклической углеродной цепи, содержащей одну или более двойных связей, включая этенил, пропенил, бутенил, изопропенил, изобутенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, и тому подобное, но не ограничиваясь этим.

Термин "арил" относится к любой ароматической группе, моно- или би-циклической, содержащей гетероатомы.

Термин "гетероцикл" относится к любому ароматическому или неароматическому кольцу, моно- или би-циклическому, содержащему один или более гетероатомов.

Термин "алкоксигруппа" относится к заместителю -OR.

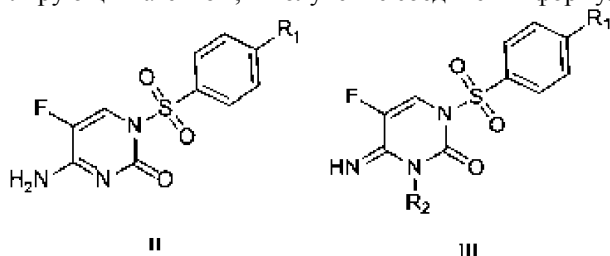
Термин "галоген" или "галогено" относится к одному или более атомам галогена, определяемым как F, Cl, Br и I.

Термин "галогеноалкил" относится к алкилу, который замещен посредством Cl, F, I, или Br или любой их комбинации.

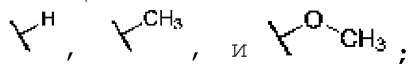
На протяжении всего раскрытия, упоминания соединений с формулами I, II, III и IV следует также понимать как включающие оптические изомеры и соли. Приводимые в качестве примера соли могут включать в себя гидроклорид, гидробромид, гидройодид и тому подобное. Кроме того, соединения с формулами I, II, III и IV могут включать таутомерные формы.

Некоторые соединения, раскрытые в данном документе могут существовать в виде одного или более изомеров. Специалистам в данной области должно быть ясно, что один изомер может быть более активным, чем другие изомеры. Структуры, раскрытые в настоящем раскрытии, нарисованы только в одной геометрической форме для упрощения, но предназначены для представления всех геометрических и таутомерных форм молекулы.

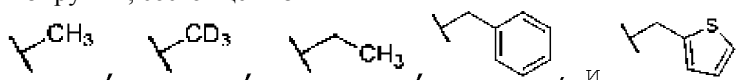
В одном приведенном в качестве примера варианте осуществления, предоставлен способ получения соединения формулы III. Способ включает в себя взаимодействие соединения формулы II с карбонатом щелочного металла и алкилирующим агентом; и получение соединения формулы III



где R₁ выбирают из группы, состоящей из



и R₂ выбирают из группы, состоящей из



В более конкретном варианте осуществления, стадию взаимодействия проводят при температуре от 22°C до 60°C.

В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упоминаемых выше вариантов осуществления, стадия взаимодействия дополнительно включает растворитель, выбираемый из группы, состоящей из DMF, DMSO, DMA, NMP и CH₃CN.

В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упоминаемых выше вариантов осуществления, карбонат щелочного металла выбирают из группы, состоящей из Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ и Li₂CO₃.

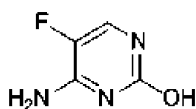
В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, алкилирующий агент выбирают из группы, состоящей из алкилгалогенидов и бензилгалогенидов. В еще более конкретном варианте осуществления, алкилгалогенид и бензилгалогенид выбирают из метилйодида (CH₃I), этилйодида (C₂H₅I) и бензилбромида (BnBr).

В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, основание на основе карбоната щелочного металла представляет собой Cs₂CO₃, и растворитель представляет собой DMF.

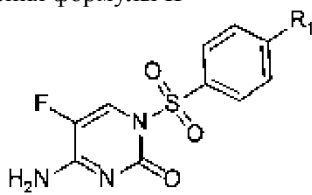
В другом более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, молярное соотношение соединения II к основанию на основе карбоната щелочного металла составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1, и молярное соотношение соединения II к алкилирующему агенту составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3. В еще более конкретном варианте осуществления, молярное соотношение соединения II к основанию на основе карбоната щелочного металла составляет приблизительно 2:1, и молярное соотношение соединения II к алкилирующему агенту составляет 1:3.

В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, способ дополнительно включает стадию разбавления смеси, полученной по завершении реакции, посредством CH_3CN и 2,5%-ного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, соотношение DMF к CH_3CN составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1, и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1. В еще более конкретном варианте осуществления, соотношение DMF к CH_3CN составляет приблизительно 2:1, и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ составляет приблизительно 1:1.

В другом варианте осуществления, предоставляется способ получения соединения формулы II. Способ включает в себя взаимодействие соединения формулы I с бис-N,O-триметилсилацетамидом (BSA)



и собственно получение соединения формулы II



II ;

где молярное соотношение соединения I к бис-N,O-триметилсилацетамиду (BSA) составляет 1:1,1, и стадию взаимодействия проводят приблизительно при 22°C-приблизительно 70°C.

В более конкретном варианте осуществления, стадия взаимодействия дополнительно включает в себя взаимодействие соединения I с CH_3CN .

В другом более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, способ включает в себя взаимодействие BSA-обработанной реакционной смеси с арилсульфонилхлоридом.

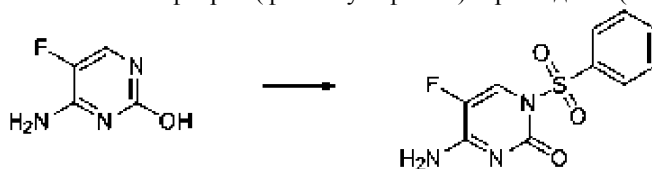
В другом более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, молярное соотношение соединения I к арилсульфонилхлориду составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1. В еще более конкретном варианте осуществления, молярное соотношение соединения I к арилсульфонилхлориду составляет 1:1,1.

Варианты осуществления, описываемые выше, предназначены всего лишь для предоставления в качестве примеров, и специалисты в данной области распознают, или смогут выявить в результате проведения только лишь обычных экспериментов многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов, и методик. Предполагается, что все такие эквиваленты находятся в рамках объема изобретения и охватываются прилагаемыми пунктами формулы изобретения.

Подробное описание

5-Фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидро-пиримидин-2(1H)-он, как показано в примерах 1-2.

Пример 1. Получение 4-амино-5-фтор-1-(фенилсульфонил)пиримидин-2(1H)-она (1)



1

В сухую 500-мл круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, впускным отверстием для азота, капельной воронкой, термометром, и обратным холодильником, добавляли 5-фторцитозин (20,0 грамм (г), 155 миллимоль (ммоль)) и CH_3CN (100 мл). В получающуюся в результате смесь добавляли BSA (34,7 г, 170 ммоль) одной порцией, и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 30 мин. Получающийся в результате однородный раствор охлаждали до 5°C с помощью ледяной бани и обрабатывали по каплям бензолсульфонилхлоридом. Реакционную смесь перемешивали при 0°C-5°C в течение 1 ч и затем в течение ночи при комнатной температуре. Получающуюся в результате суспензию бледно-желтого цвета выливали в холодную H_2O (1,5 л) и энергично перемешивали в течение 1 ч. Получающееся в результате твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, промывали посред-

ством H₂O, и сушили под вакуумом в течение ночи при 40°C с получением 4-амино-5-фтор-1-(фенилсульфонил)пиримидин-2(1H)-она (29,9 г, 72%) в виде порошкообразного твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,35-8,26 (м, 2H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -163,46; масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) m/z 270 ([M+H]⁺).

Следующие соединения 1-3 в табл. 1а получали в соответствии с реакцией, отраженной на схеме 1, и методиками, описанными в примере 1. Данные характеристик для соединений 1-3 показаны в табл. 1б.

Схема 1

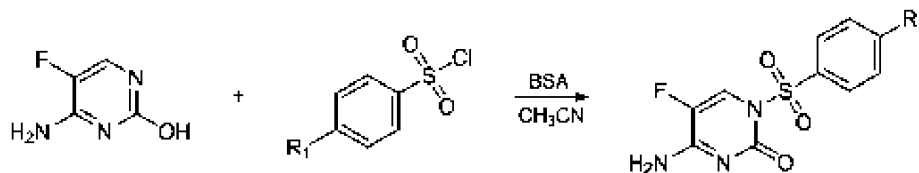


Таблица 1а

Номер Соединения	R ₁	Внешний вид	Выход (%)
1	H	Порошкообразное белое твердое вещество	72
2	CH ₃	Порошкообразное белое твердое вещество	61
3	OCH ₃	Порошкообразное белое твердое вещество	57

Таблица 1б

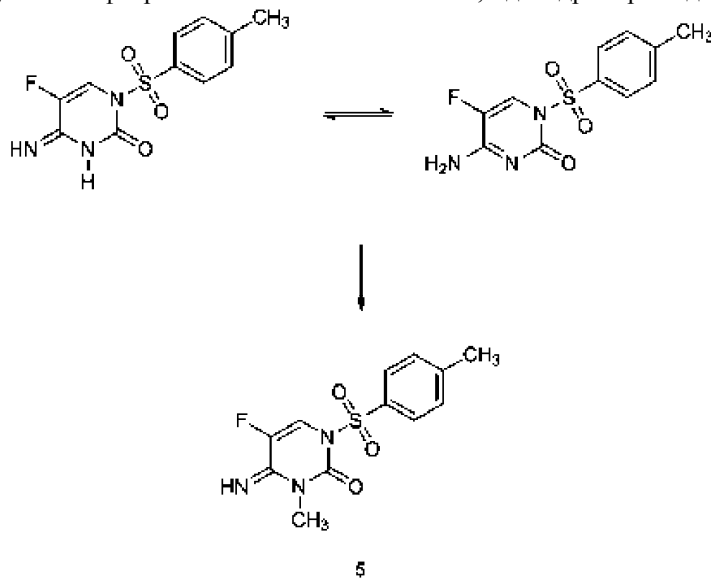
Номер Соединения	Масс-спектрометрия	¹ H ЯМР (δ) ^a	¹³ C ЯМР или ¹⁹ F ЯМР (δ) ^{b,c}
1	Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) m/z 270 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,35-8,26 (м, 2H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H)	¹⁹ F ЯМР (DMSO-d ₆) δ -163,46
2	ESIMS m/z 284 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 8,54 (с, 1H), 8,40-8,16 (м, 2H), 8,05-7,76 (м, 2H), 7,66-7,36 (м, 2H), 2,41 (с, 3H)	¹⁹ F ЯМР (DMSO-d ₆) δ -163,62
3	ESIMS m/z 300 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,10-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, J=5,4 Гц, 2H), 7,11-6,94 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,32 (д, J=0,6 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃) δ -158,58

^a Все ¹H ЯМР-данные, измеренные при 400 МГц, если не отмечено иное.

^b Все ¹³C ЯМР-данные, измеренные при 101 МГц, если не отмечено иное.

^c Все ¹⁹F ЯМР-данные, измеренные при 376 МГц, если не отмечено иное.

Пример 2. Получение 5-фтор-4-имино-3-метил-1-тозил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (5)



К смеси 4-амино-5-фтор-1-тозилпиримидин-2(1H)-она (5,66 г, 20 ммоль) и Li_2CO_3 (0,880 г, 12,0 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли CH_3I (8,52 г, 60,0 ммоль), и получающуюся в результате смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством CH_3CN (10 мл), и обрабатывали 2,5%-ным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл). Получающуюся в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и твердые вещества собирали фильтрацией. Фильтрационный осадок промывали водным раствором CH_3CN (10%-ный раствор CH_3CN в H_2O) и подвергали воздушной сушке в течение 2 ч. Фильтрационный осадок растворяли в CH_3CN (15 мл) при 40°C , и раствор обрабатывали посредством H_2O (30 мл). Получающуюся в результате суспензию охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2,5 ч, и фильтровали. Фильтрационный осадок вновь промывали 10%-ным водным раствором CH_3CN и затем сушили под вакуумом при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (2,70 г, 45%) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления (mp) $156\text{--}158^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=6,0, 0,6$ Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 3,12 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 2,42 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) -157,86 (с); масс-спектрометрия с ионизацией электро-распылением (ESIMS) m/z 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Следующие соединения 4-6 в табл. 2а получали в соответствии с реакцией, отраженной на схеме 2, и методиками, описанными в примере 2. Данные характеристик для соединений 4-6 показаны в табл. 2б.

Схема 2

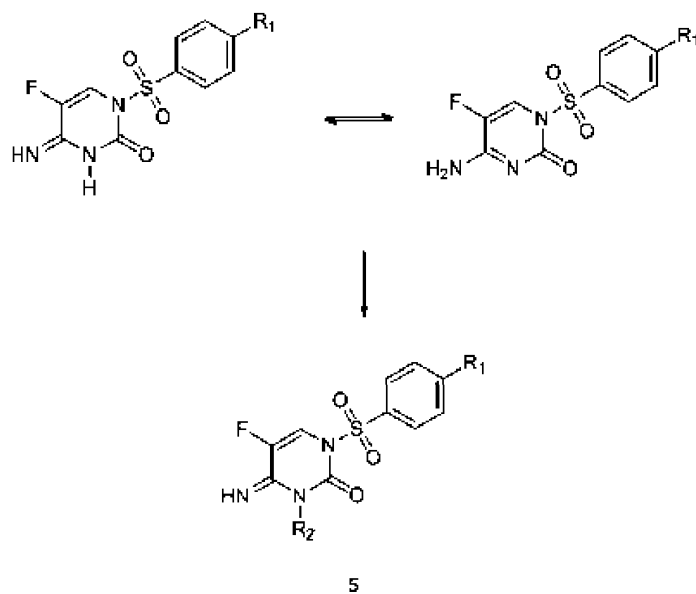


Таблица 2а

Номер Соединения	R ₁	R ₂	Внешний вид	Выход (%)
4	H	CH ₃	Белое твердое вещество	64
5	CH ₃	CH ₃	Белое твердое вещество	45
6	OCH ₃	CH ₃	Белое твердое вещество	62

Таблица 2б

Номер соединения	Масс-Спектрометрия	¹ H ЯМР (δ) ^а	¹³ C ЯМР или ¹⁹ F ЯМР (δ) ^{б,с}
4	Масс-спектрометрия с ионизацией	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,14-8,02 (м, 2H),	¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃) δ -
	электрораспылением (ESIMS) m/z 284 ([M+H] ⁺)	7,88-7,67 (м, 3H), 7,67-7,50 (м, 2H), 3,31 (д, J = 0,7 Гц, 3H)	158,05
5	ESIMS m/z 298 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 8,54 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 6,0, 0,6 Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 3,12 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H)	¹⁹ F ЯМР (DMSO-d ₆) δ 157,86 (с)
6	ESIMS m/z 314 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,10-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 7,11-6,94 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,32 (д, J = 0,6 Гц, 3H)	¹⁹ F NMR (CDCl ₃) δ - 158,58

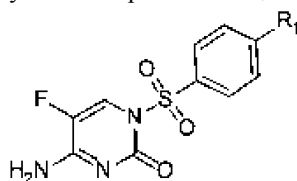
^а Все ¹H ЯМР-данные, измеренные при 400 МГц, если не отмечено иное.

^б Все ¹³C ЯМР-данные, измеренные при 101 МГц, если не отмечено иное.

^с Все ¹⁹F ЯМР-данные, измеренные при 376 МГц, если не отмечено иное.

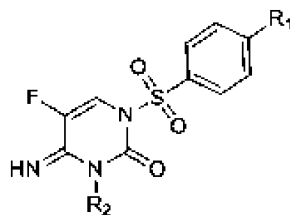
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединений формулы III, включающий стадии взаимодействия соединения формулы II с карбонатом щелочного металла и алкилирующим агентом



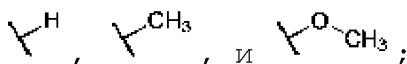
II ;

и получения соединения формулы III

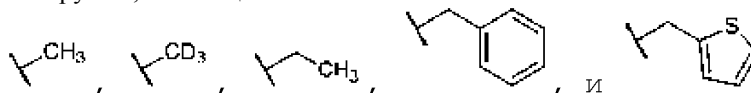


III

где R₁ выбирают из группы, состоящей из



и R₂ выбирают из группы, состоящей из



где молярное соотношение соединения формулы II и карбоната щелочного металла составляет от 3:1 до 1:1.

2. Способ по п.1, где молярное соотношение соединения формулы II и карбоната щелочного металла составляет 2:1.

3. Способ по п.1 или 2, где R₁ представляет собой



и R₂ представляет собой



4. Способ по любому из пп.1-3, где:

- стадию взаимодействия проводят при температуре от 22 до 60°C,
- стадия взаимодействия дополнительно включает растворитель, выбираемый из группы, состоящей из DMF, DMSO, DMA, NMP и CH₃CN,
- карбонат щелочного металла выбирают из группы, состоящей из Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, и Li₂CO₃ и/или
- алкилирующий агент выбирают из группы, состоящей из алкилгалогенидов и бензилгалогенидов.

5. Способ по п.4, где алкилгалогениды и бензилгалогениды выбирают из группы, состоящей из метилйодида, этилийодида и бензилбромида.

6. Способ по п.4 или 5, где карбонат щелочного металла представляет собой Li₂CO₃ и растворитель представляет собой DMF.

7. Способ по любому из пп.1-6, где молярное соотношение соединения формулы II к алкилирующему агенту составляет от 1:1 до 1:3.

8. Способ по любому из пп.1-7, где молярное соотношение соединения формулы II к карбонату щелочного металла составляет 2:1 и молярное соотношение соединения формулы II к алкилирующему агенту составляет 1:3.

9. Способ по любому из пп.1-8, дополнительно включающий стадию разбавления образованной после завершения реакции смеси посредством CH₃CN и 2,5%-ного водного раствора Na₂S₂O₃.

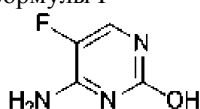
10. Способ по п.9, где стадия взаимодействия включает растворитель DMF.

11. Способ по п.10, где:

а) соотношение DMF к CH₃CN составляет от 1:1 до 3:1 и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору Na₂S₂O₃ составляет от 1:2 до 2:1 или

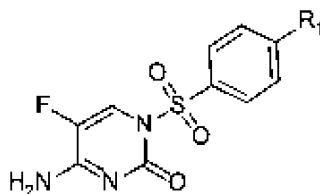
б) соотношение DMF к CH₃CN составляет 2:1 и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору Na₂S₂O₃ составляет 1:1.

12. Способ получения соединения формулы II, включающий стадии взаимодействия между соединением формулы I



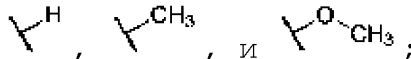
I

и бис-N,O-триметилсилилацетамидом и арилсульфонилхлоридом и получения соединения формулы II



II

где R₁ выбирают из группы, состоящей из

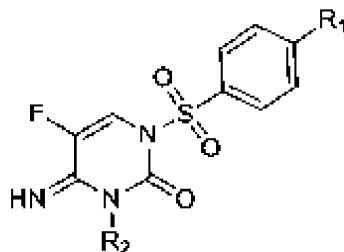


и где молярное соотношение соединения формулы I к бис-N,O-триметилсилилацетамиду составляет 1:1,1, и стадию взаимодействия проводят при температуре от 22 до 70°C.

13. Способ по п.12, где стадия взаимодействия дополнительно включает взаимодействие соединения формулы I с CH₃CN.

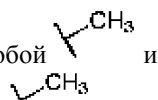
14. Способ по п.12 или 13, где молярное соотношение соединения формулы I к арилсульфонилхлориду составляет от 1:2 до 2:1.

15. Соединение формулы III



III

где R₁ представляет собой



R₂ представляет собой

,

или его соль.

