

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490342** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.07

(51) Int. Cl. *C07D 249/06* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07C 15/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.08.06

(54) **УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ (2Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-2-ИЛ)ФЕНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ОРЕКСИНА**

(31) 62/883,857; 62/971,265

(32) 2019.08.07; 2020.02.07

(33) US

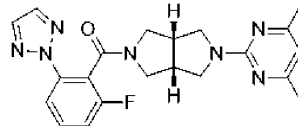
(62) 202290503; 2020.08.06

(71) Заявитель:  
**ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (ВЕ)**

(72) Изобретатель:  
**Депре Доминик Поль М, Матча  
Киран, Медина Флориан Дамьен,  
Вестердейн Питер (ВЕ), Чэнь Чэн И  
(СН)**

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

(57) Описаны процессы получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона



используемые для промышленного производства. Указанное соединение представляет собой модулятор рецептора орексина и может быть использовано в фармацевтических композициях и способах лечения патологических состояний, расстройств и заболеваний, опосредованных активностью орексина, таких как бессонница и депрессия.

**A1**

**202490342**

**202490342**

**A1**

**УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ (2H-1,2,3-ТРИАЗОЛ-2-ИЛ)ФЕНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ОРЕКСИНА**

**ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/883,857, поданной 7 августа 2019 г., и по предварительной заявке на патент США

№ 62/971,265, поданной 7 февраля 2020 г., все из которых полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

**ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к способам синтеза для получения соединения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона (Селторексанта), используемого для модуляции рецепторов орексина и для лечения патологических состояний, расстройств и заболеваний, которые опосредуются активностью рецепторов орексина.

**ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Орексиновая (или гипокретиновая) сигнализация опосредована двумя рецепторами и двумя пептидными агонистами. Два пептида орексина (орексин А и орексин В), далее называемые в настоящем документе орексинами, связываются с двумя высокоаффинными рецепторами, называемыми рецепторами орексина-1 и орексина-2. Рецептор орексина-1 является селективным в отношении орексина А, а рецептор орексина-2 связывает оба орексина с аналогичными значениями аффинности. Орексины являются продуктами расщепления одного и того же гена препроорексина. В нейронах центральной нервной системы, экспрессирующих предшественник препроорексина, из которого формируется орексин, обнаруживают в перифорникальном ядре, дорсальной области гипоталамуса и латеральной области гипоталамуса (С. Peyron et al., *J. Neurosci.*, 1998, 18(23), 9996-10015). Орексинергические клетки в этих ядрах проецируются на многие области головного мозга и распространяются при этом рострально на обонятельные луковицы и каудально на спинной мозг (van den Pol, A.N. et al., *J. Neuroscience.*, 1999, 19(8), 3171-3182).

Цитирование ссылки в настоящем документе не следует толковать как признание того, что такая ссылка указывает на предшествующий уровень техники настоящего изобретения. Все публикации, ссылки на которые приведены в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

В качестве активных агентов центральной нервной системы описаны замещенные диаза-бициклические соединения (международная публикация № WO2001081347, 1 ноября 2001 г.; US2002/0019388, 14 февраля 2002 г.), амодуляторы 7 рецепторов ацетилхолина (US2005/101602, 12 мая 2005 г.; US2005/0065178, 24 марта 2005 г., и Frost et

al, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49(26), 7843-7853), ингибиторы транспортера пролина для лечения нарушения когнитивных функций (WO2008067121, 5 июня 2008 г.) и для улучшения когнитивных функций (WO 2006 124897, 23 ноября 2006 г., и US20060258672, 16 ноября 2006 г.), в качестве лигандов андрогенных рецепторов для лечения ассоциированных с андрогенными рецепторами состояний, включая рак (WO2009081197, 2 июля 2009 г.), и в качестве ингибиторов гистондеацетилазы для лечения онкологических, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний (WO20060123121, 23 ноября 2006 г.).

Было обнаружено, что среди разработанных соединений (((3a*R*,6a*S*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон выступает в качестве ингибитора рецептора орексина-2, и его используют для лечения расстройств сна и больших депрессивных заболеваний (US 8,653,263 B2). Соединение было создано из двух ключевых составляющих, как показано ниже на схеме 1:

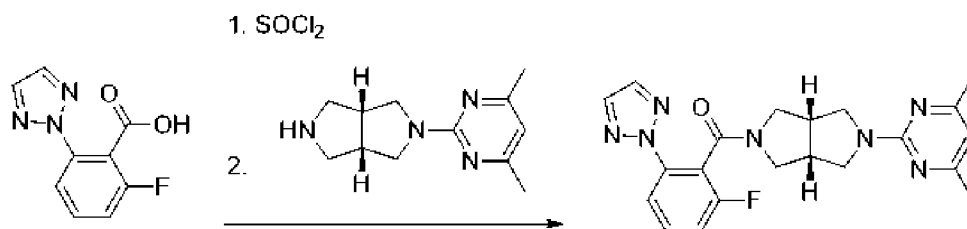


Схема 1

В первоначальном синтезе использовалось непосредственное связывание фенила с триазолом. Смесь продуктов образовалась в результате неселективного связывания с разными атомами азота, содержащимися в триазоле, как показано ниже на схеме 2.

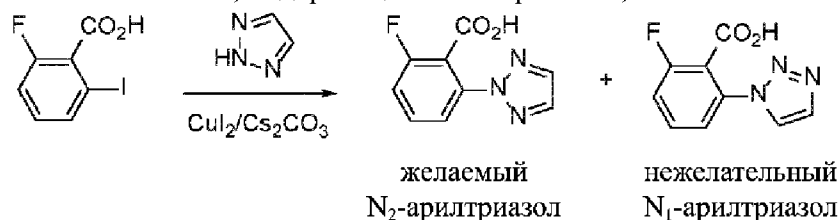


Схема 2

Эксклюзивный синтез 2-арилтриазолов может осуществляться с помощью циклизации бис-гидразонов, опосредованной Cu(II), как показано на схеме 3. Однако этот подход имеет недостаток в виде низкой атомной эффективности, так как бис-присоединение фенилгидразина к глиоксалу приводит к тому, что 50% арильных групп тратятся на получение побочного продукта - анилина (см., например, *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 815; для информации об актуальных оптимизациях подхода с использованием дигидразона см. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2009**, *45*, 1683; и *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2010**, *46*, 79).

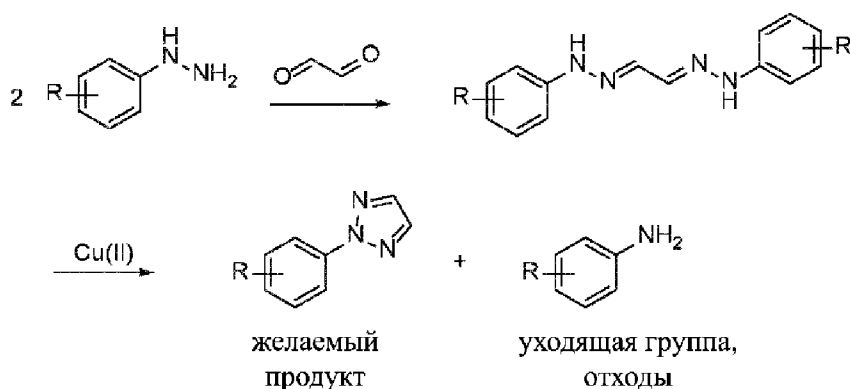


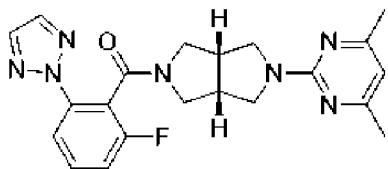
Схема 3

Сообщается и о других попытках получения 2-замещенных триазолов (Tomé, A.C. *Science of Synthesis* **2004**, Section 13.13.2, pp 528-540; *Topics Heterocycl. Chem.* **2015**, 40, 51; *Org. Let.* **2009**, 11, 5026; *OPRD* **2019**, 23, 234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8944; и *Heterocycles* **1980**, 14, 1279), но во всех случаях подходы, связанные с циклизацией промежуточных продуктов к производным 2-арилтриазола, были низкопродуктивными, когда положения 4 и 5 триазольного кольца оказываются незамещенными.

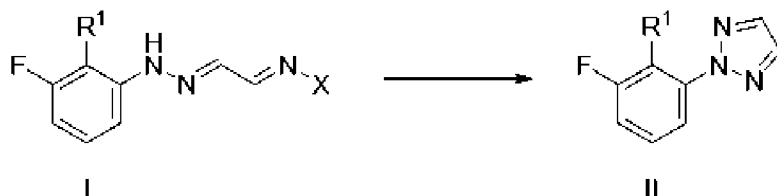
Цель изобретения заключается в обеспечении процесса получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона с использованием эксклюзивного производства N-2-арилтриазола для сокращения отходов, устранения необходимости в разделении нежелательных продуктов связывания и для снижения себестоимости производства.

#### ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**Изобретение включает процесс получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона**



причем указанный процесс включает описанную ниже стадию:  
циклизация гидразона формулы I с получением 2-фенил-2H-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию



где

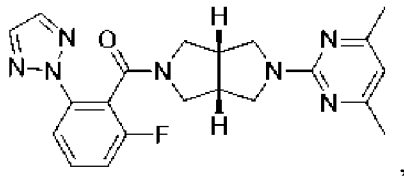
R<sup>1</sup> представляет собой -H, -CO<sub>2</sub>H или -CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>алкил;

X представляет собой -OH, -OC<sub>(1-4)</sub>алкил, -OCH<sub>2</sub>Ph, -OPh, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -

$\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , пиперидин-1-ил,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{PhCH}_3$  или  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$ .

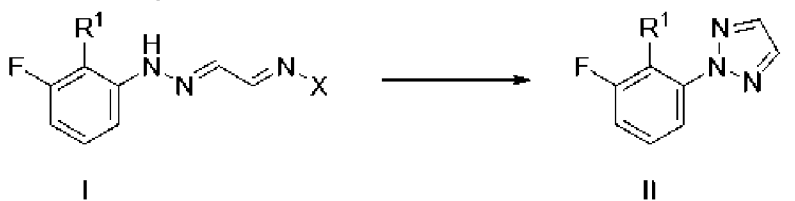
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение включает процесс получения  $((3aR,6aS)-5-(4,6\text{-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)\text{-ил})(2\text{-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола}$



причем указанный процесс включает описанную ниже стадию:

циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2H-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию



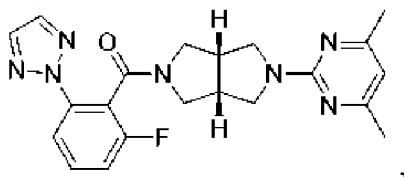
где

$\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  или  $-\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{алкил}$ ;

X представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{(1-4)}\text{алкил}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{OPh}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , пиперидин-1-ил,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{PhCH}_3$  или  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$ .

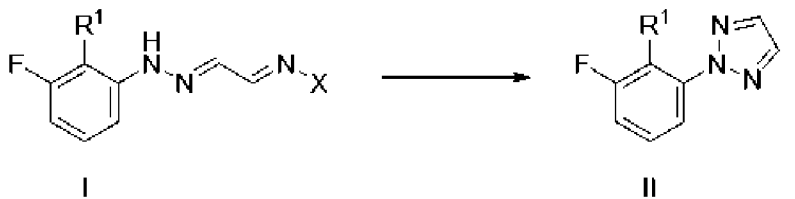
В другом варианте осуществления изобретения:

Изобретение включает процесс получения  $((3aR,6aS)-5-(4,6\text{-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)\text{-ил})(2\text{-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанола}$



причем указанный процесс включает описанную ниже стадию:

циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2H-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию



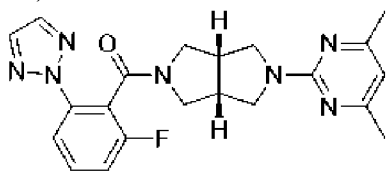
где

$\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{H}$  или  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ;

X представляет собой  $-\text{OC}_{(1-2)}\text{алкил}$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  или  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$ .

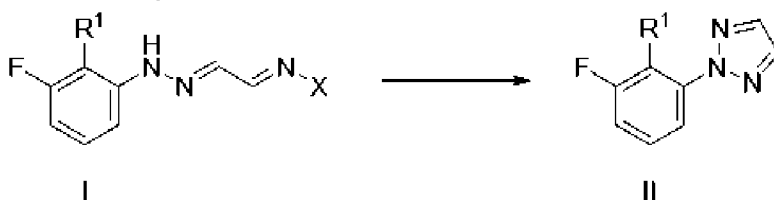
В другом варианте осуществления изобретения:

Изобретение включает процесс получения (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона



причем указанный процесс включает описанные ниже стадии:

а) циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию,

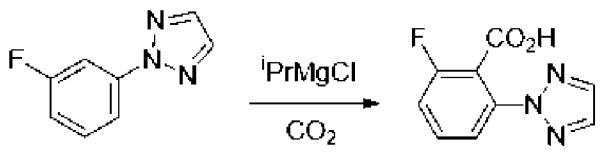


где

R<sup>1</sup> представляет собой -H;

X представляет собой -OC<sub>(1,2)</sub>алкил, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>I.

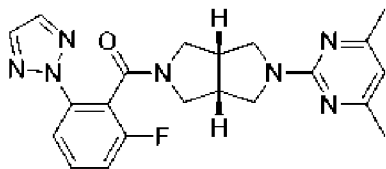
б) карбоксилирование 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола с получением 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты,



причем указанное карбоксилирование отличается тем, что используется изопропил-*MgCl* и *CO*<sub>2</sub>.

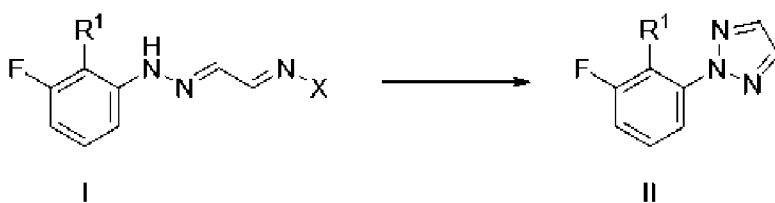
В другом варианте осуществления изобретения:

Изобретение включает процесс получения (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона,



причем указанный процесс включает описанные ниже стадии:

а) циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию

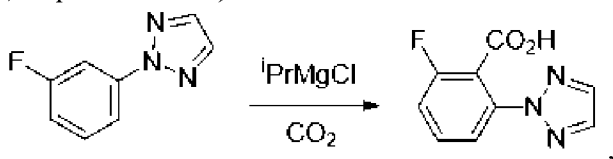


где

$R^1$  представляет собой -H;

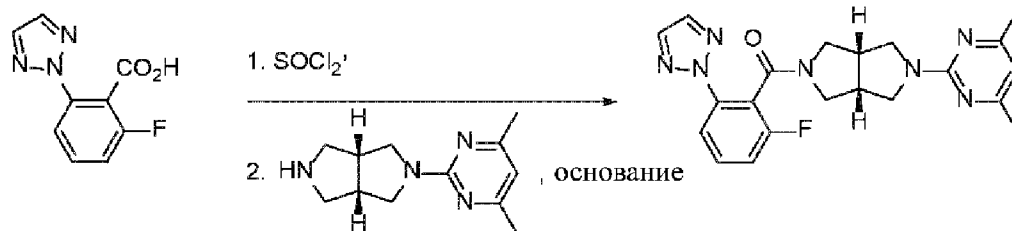
X представляет собой -OC<sub>(1-2)</sub>алкил, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>I;

b) карбоксилирование 2-(3-фторфенил)-2H-1,2,3-триазола с получением 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты



причем указанное карбоксилирование отличается тем, что используется изопропил-MgCl и CO<sub>2</sub>;

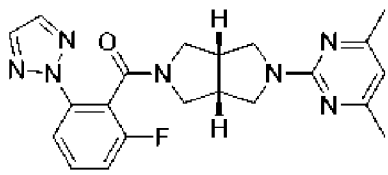
с) реакция 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты с (3aR,6aS)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пирролом с образованием (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона



причем указанная реакция отличается тем, что используется SOCl<sub>2</sub>.

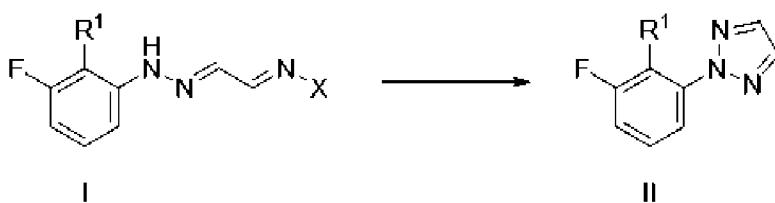
В другом варианте осуществления изобретения:

**Изобретение включает процесс получения (((3aR,6aS)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона**



причем указанный процесс включает описанные ниже стадии:

а) циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2H-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию

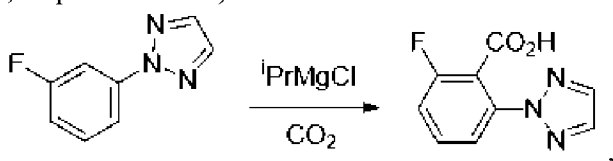


где

R<sup>1</sup> представляет собой -H;

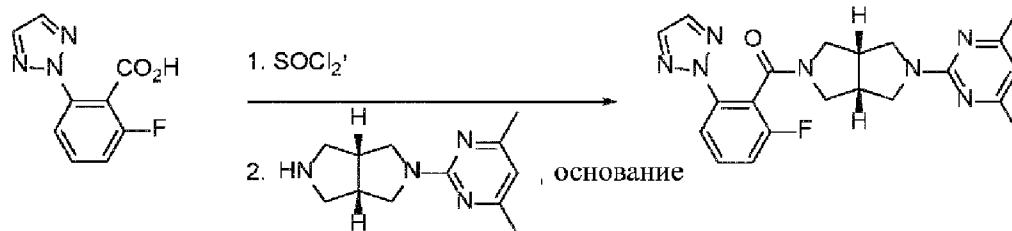
X представляет собой -OC<sub>(1,2)</sub>алкил, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>I;

b) карбоксилирование 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола с получением 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты



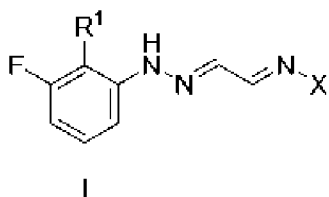
причем указанное карбоксилирование отличается тем, что используется LiCl, изопропил-MgCl и CO<sub>2</sub>;

с) реакция 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты с (3*aR*,6*aS*)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-*c*]пирролом с образованием (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

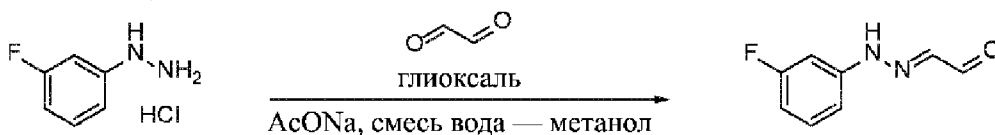


причем указанная реакция отличается тем, что используется SOCl<sub>2</sub>.

Изобретение также включает способ получения соединения формулы I



включающий



реакцию гидрохлорида (3-фторфенил)гидразина с глиоксалем в присутствии воды и/или метанола с образованием (*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида с выходом более 90%;



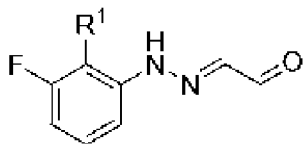
где

R<sup>1</sup> представляет собой H, CO<sub>2</sub>H или -CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>алкил;

и

X представляет собой -OH, -OC<sub>(1-4)</sub>алкил, -OCH<sub>2</sub>Ph, -OPh, -OAc, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, пиперидинил, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>PhCH<sub>3</sub> или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>I.

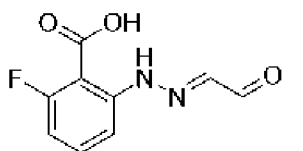
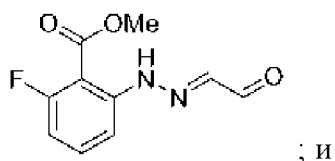
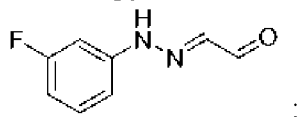
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I:



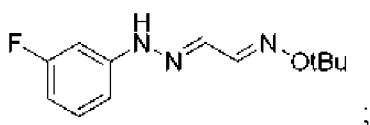
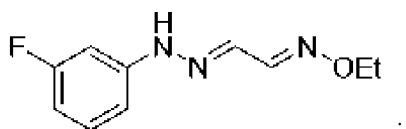
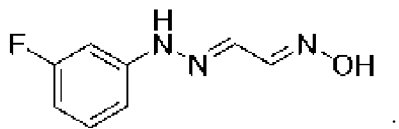
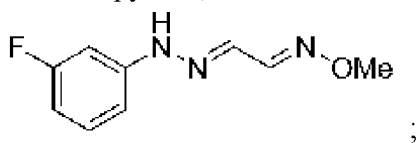
где

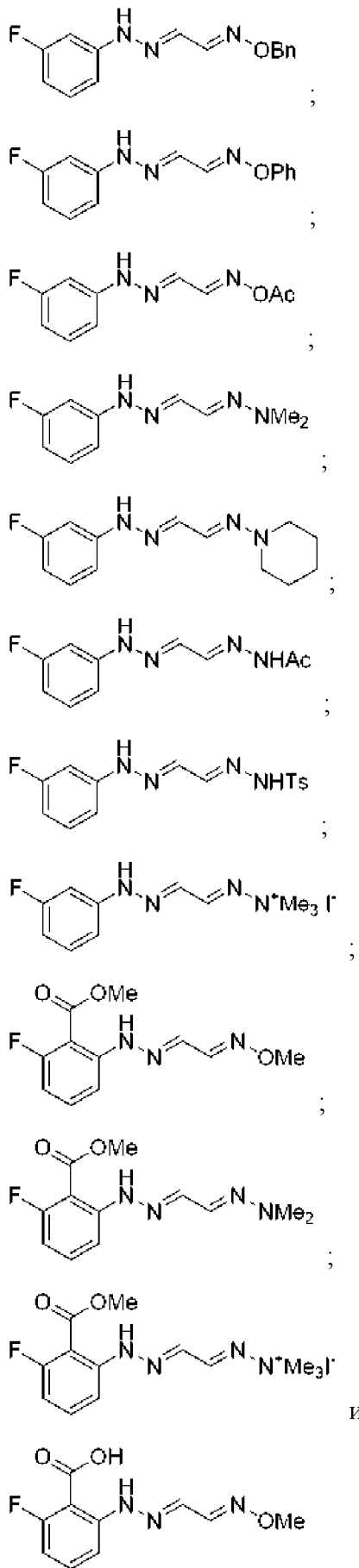
R<sup>1</sup> представляет собой H, CO<sub>2</sub>H или -CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>алкил.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:



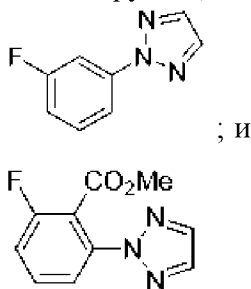
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:





Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение,

выбранное из группы, состоящей из:

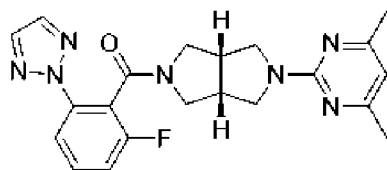


Изобретение можно в более полной мере оценить с использованием ссылки на представленное ниже описание, включающее следующие определения терминов и заключительные примеры. Для краткости описания всех цитируемых в настоящем описании публикаций, включая патенты, включены в настоящее описание путем ссылки.

В настоящем документе термины «включающий», «содержащий», «состоящий из» применяют в их открытом значении, не имеющем ограничительного характера.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин «(((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон» означает



Продукты химических реакций, описанные в настоящем документе, можно непосредственно вводить в реакцию с дополнительными реагентами или разделять перед последующей реакцией. Термин «выделенный» означает частичное или полное отделение продукта реакции от других материалов в реакционном сосуде. Эти другие материалы включают, без ограничений, растворители, непрореагировавший исходный материал, реагенты, используемые при реакции, побочные продукты, примеси и продукты реагентов, применяемых в реакции.

Термин «получение» означает синтез с помощью химических процессов.

Кроме того, любая приведенная в настоящем документе формула также включает гидраты, сольваты и полиморфы таких соединений, а также их смеси, даже если такие формы не указаны явным образом.

Любая приведенная в настоящем документе формула также представляет как немеченые, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. К примерам изотопов, которые могут входить в состав соединений по изобретению, относятся изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  соответственно. Такие меченные изотопами соединения используют при

исследованиях метаболизма (предпочтительно с применением  $^{14}\text{C}$ ), кинетики реакций (например, с применением  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), для методик детекции или получения изображений (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата по тканям, или при радиотерапии пациентов. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е.  $^2\text{H}$ ), может дополнительно обеспечивать определенные терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозировки. Соединения изобретения, меченные изотопами, и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, которые описаны ниже, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с мечеными изотопами атомами.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения изобретения, в которых присутствует по меньшей мере одна двойная связь, могут существовать в виде стереоизомеров. Изобретение относится к обоим стереоизомерам (*E*) и (*Z*) и ко всем их смесям.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения и реагенты, используемые в реакциях изобретения, могут существовать в виде солей. В настоящем изобретении рассматривается применение всех солей любого соединения, используемого в реакции, примеры которой приведены в настоящем документе.

Примеры солей включают, без ограничений, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилосульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты,  $\gamma$ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Если соединение или реагент, применяемые в реакции изобретения, содержат основной атом азота, соль можно получать любым приемлемым способом, доступным в данной области, например обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т. п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота,

щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота, глутаровая кислота или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любой совместимой смесью кислот, такой как приведенные в примерах настоящего документа, и любой другой кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии.

Специалистам в данной области будет понятно, что для омыления сложного эфира

можно применять множество реагентов, 
$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{алкил} \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$$
 и эти реагенты разнообразны и известны специалисту в данной области. Изобретение предусматривает применение всех распространенных средств превращения сложного эфира в карбоновую кислоту, включая средства, описанные в публикации *Protective Groups in Organic Synthesis*, авторы Т. W. Green, and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999, 579-580, 744-747.

Ниже описаны примеры реакций, используемых в способах изобретения, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам в данной области будет понятно, что реакции можно выполнять в любом приемлемом растворителе. Специалистам в данной области будет также понятно, что, за исключением конкретных ограничений, реакции можно выполнять в широком диапазоне температур. Реакции можно выполнять в диапазоне между температурой плавления и температурой кипения растворителя с обратным холодильником и предпочтительно между 0 °С и температурой кипения растворителя с обратным холодильником. Реакционные смеси можно нагревать традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции можно также проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры кипения с обратным холодильником растворителя.

#### СОКРАЩЕНИЯ

Здесь и в тексте описания могут применяться следующие сокращения.

Сокращение	Термин
Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
Bn	бензил
ДХМ	дихлорметан

DMCO	диметилсульфоксид
ЭГ	этиленгликоль
EtOAc или EA	этилацетат
Et	этил
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
iPr или <sup>1</sup> Pr	изопропил
ЖХ	жидкостная хроматография
Me	метил
nBu или <sup>n</sup> Bu	н-бутил
OAc	ацетат
OTf	трифлат (= трифторметансульфонил)
Ph	фенил
tBu или <sup>t</sup> Bu	трет-бутил
ТГФ	тетрагидрофуран
Ts	тозил (= п-толуолсульфонил)

#### ПРИМЕРЫ

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали при комнатной температуре (кт) в атмосфере азота. Если смеси, растворы и экстракты «концентрировали», то их, как правило, концентрировали при пониженном давлении. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе SEM Discover.

Нормально-фазовую колоночную флэш-хроматографию (FCC) выполняли на силикагеле (SiO<sub>2</sub>) с использованием предварительно заполненных картриджей, элюируя указанными растворителями.

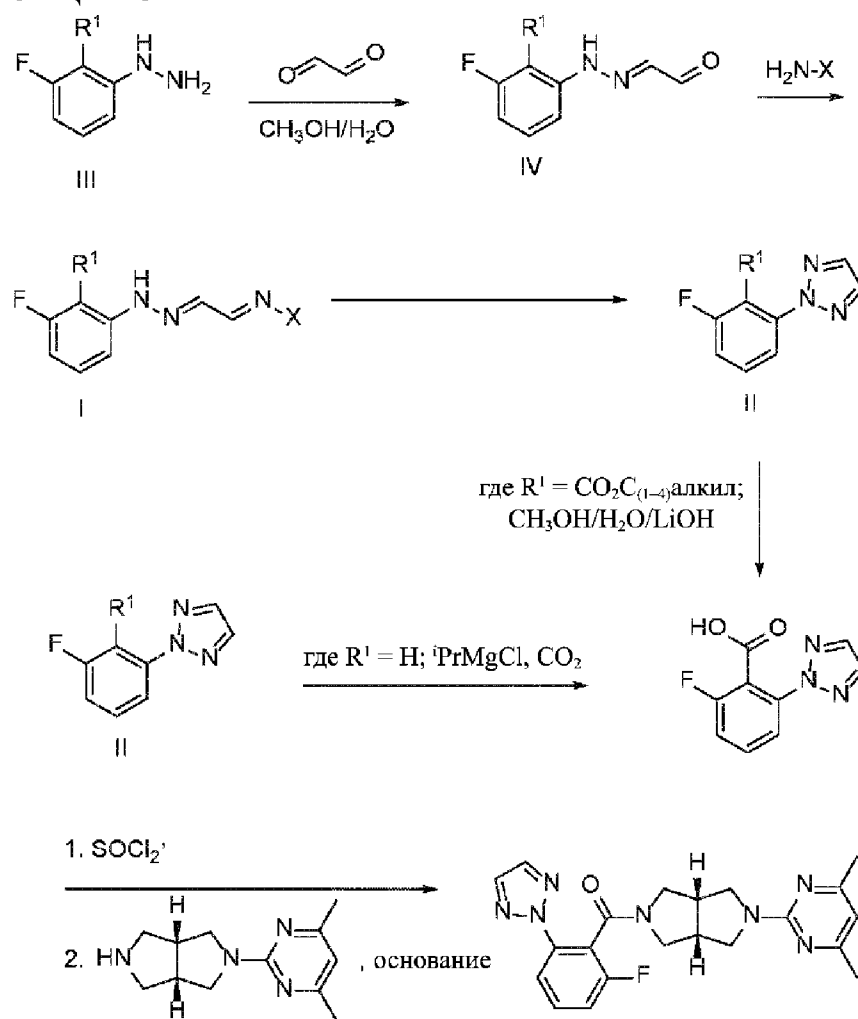
Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали либо на приборах Bruker QTOF, Waters QTOF Ultima с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в положительном режиме, либо на Waters GC-TOF с использованием электронного удара (ЭУ). Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker. Ниже приведен формат представления данных <sup>1</sup>H ЯМР: химический сдвиг в ч/млн в сторону слабого поля от сигнала, используемого в качестве стандарта тетраметилсилана (мультиплетность, константа спин-спинового взаимодействия J в Гц, интеграл).

Химические названия были составлены с помощью ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., г. Кембридж, штат Массачусетс, США) или ACD/Name версии 9

(Advanced Chemistry Development, г. Торонто, провинция Онтарио, Канада).

ОБЩАЯ СХЕМА



Фенилгидразины III или соответствующие соли в присутствии ацетата натрия могут вводиться в реакцию с глиоксалем и водой или смесью вода - метанол с образованием гидразона ацетальдегида IV. В настоящем изобретении применяется водно-глиоксальная смесь, в которой фенилгидразин плохо растворяется, для достижения требуемой моноконденсации с относительно небольшим избытком глиоксала. Желаемый продукт моноконденсации можно получать с большим выходом, используя соответствующий растворитель, такой как вода, или смесь метанола и воды, что сводит к минимуму концентрацию исходного материала гидразина в растворе, а также позволяет осаждаться из раствора продукту моноконденсации по мере его образования.

Конденсация с H<sub>2</sub>N-X позволяет получать гидразон I. Продукт образуется в виде смеси стереоизомеров E/Z, претерпевающих взаимное превращение при нагревании; нет необходимости отделять стереоизомеры друг от друга. Циклизация гидразоновой смеси обеспечивает получение 2-фенил-2H-1,2,3-триазола II формулы I за одну стадию.

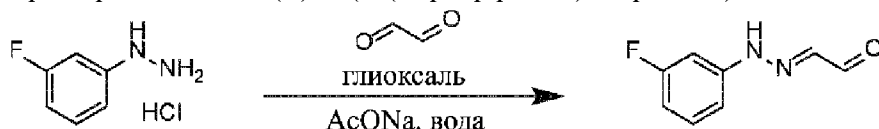
Преобразование 2-фенил-2H-1,2,3-триазола II обеспечивается посредством омыления, когда R<sup>1</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>алкил, или посредством карбоксилирования, когда R<sup>1</sup> представляет собой H, и позволяет получить 2-фтор-6-(2H-

1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту. Добавление LiCl к реакционной смеси уменьшило нежелательное бис-присоединение  $-\text{CO}_2$ .

Полученную 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту активируют с использованием тионилхлорида или любого приемлемого активирующего агента и вводят в реакцию с (3*aR*,6*aS*)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-*c*]пирролом с образованием ((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона.

**Пример 1.** Синтез гидразонов ацетальдегидов формулы IV

Пример 1а. Синтез (*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида.



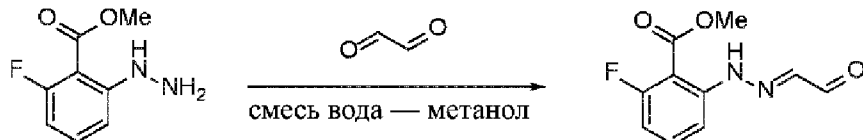
Раствор глиоксаля в воде (40 масс./масс.%; 613 г, 4,22 моль) добавляли к суспензии 177 г (1,06 моль) (3-фторфенил)гидразина (соль HCl) в 1,24 л воды с последующим добавлением раствора 129,9 г (1,58 моль) ацетата натрия в 708 мл воды в течение 2 часов. После перемешивания в течение нескольких часов при комнатной температуре суспензию фильтровали, а осадок промывали 0,89 л воды и сушили в условиях вакуума с получением 172,8 г (выход 95%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

Температура плавления (mp) 118-119 °C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,80 (уш. с, 1H), 9,49 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,32-7,39 (м, 1H), 6,96-7,03 (м, 2H), 6,75-6,83 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 190,4, 163,0 (уш. д,  $J=242,7$  Гц), 144,7 (уш. с,  $J=10,8$  Гц), 136,3, 131,2 (д,  $J=10,0$  Гц), 110,0 (д,  $J=2,3$  Гц), 108,5 (д,  $J=21,6$  Гц), 100,6 (д,  $J=27,0$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : -111,72.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитанное для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{FN}_2\text{O}$ : 167,0621; полученное значение: 167,0611.

Пример 1б. Синтез метил (*E*)-2-фтор-6-(2-(2-оксоэтилиден)гидразинил)бензоата



Раствор метил 2-фтор-6-гидразинилбензоата (17,65 г, 0,08 моль) в растворе метанола в воде (90 мл+180 мл) добавляли при 10 °C к смеси 40 масс.% раствора глиоксаля в воде (58,04 г, 0,8 моль), воды (100 мл) и ацетата натрия (9,85 г, 0,12 моль) в течение 10 минут. Затем смесь перемешивали в течение приблизительно 1,5 ч перед фильтрацией. Осадок на фильтре промывали в воде (2×50 мл) и сушили в условиях вакуума. Высушенное твердое вещество (16,12 г) повторно растворяли при 50 °C в этилацетате (50 мл) перед кристаллизацией, которая осуществлялась посредством медленного добавления гептана (200 мл) и охлаждения до 5 °C. Полученное твердое

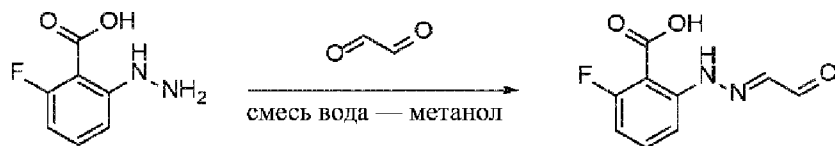


вещество фильтровали, промывали в гептане (2×15 мл) и сушили в условиях вакуума. Желаемый продукт (13,33 г, выход 74%) получали в виде желтого твердого вещества.  $m_p$  110,8 °C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,74 (с, 1H), 9,41 (д, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 6,92 (м, 1H), 3,84 (с, 3H).

МС (ESI-TOF)  $m/z$ : 225,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

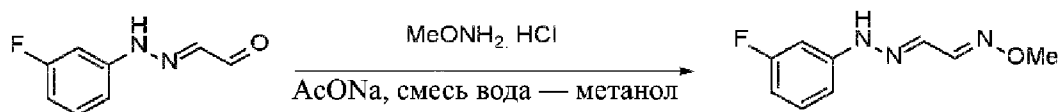
Пример 1с. Синтез (*E*)-2-фтор-6-(2-(2-оксоэтилиден)гидразинил)бензойной кислоты



Проводили реакцию 2-фтор-6-гидразинилбензойной кислоты с избытком глиоксала в воде с получением 64%-го выхода желаемого соединения 2-фтор-6-(2-(2-оксоэтилиден)гидразинил)бензойной кислоты в виде твердого вещества желтого цвета. Соединение применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

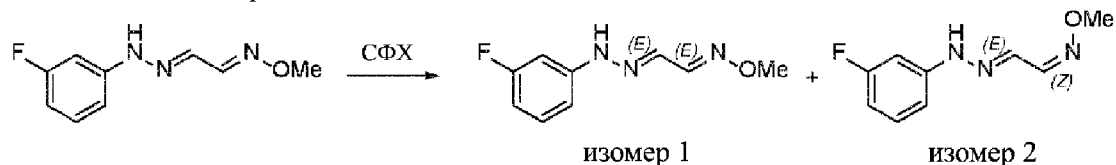
**Пример 2.** Синтез гидразонов формулы I

Пример 2а. Синтез (1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида *O*-метилоксиама



Раствор 59,7 г (715 ммоль) гидрохлорида метоксиламина и 58,6 г (715 ммоль) ацетата натрия в 210 мл воды добавляли к раствору 70 г (408 ммоль) (*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида в 350 мл метанола в течение 1,5 часа с последующим добавлением 210 мл воды. Через 2 часа перемешивания при комнатной температуре суспензию охлаждали до 0 °C и перемешивали в течение ночи при этой температуре перед фильтрацией. Осадок на фильтре промывали 70 мл воды и сушили в условиях вакуума с получением 77,4 г (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЯМР-анализ выявил присутствие 2 изомеров (соотношение ~ 1 : 1).

Разделение изомеров



Изомеры 10 г продукта реакции из примера 2а разделяли с использованием сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ; элюент: изократический 7%-й ацетонитрил в сверхкритическом  $\text{CO}_2$ ) с получением 6 г (выход 63%) изомера 1 (*E*, *E*) и 2,7 г (выход 28%) изомера 2 (*E*, *Z*).

Изомер 1 (*E*, *E*):

mp: 90 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,89 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 7,20-7,28 (м, 1H), 6,74-6,83 (м, 2H), 6,54-6,62 (м, 1H), 3,84 (с, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 163,2 (уш. д, J=241,2 Гц), 148,3, 146,1 (уш. д, J=10,8 Гц), 132,8, 130,8 (д, J=10,0 Гц), 108,4 (д, J=2,3 Гц), 105,9 (д, J=21,6 Гц), 98,9 (д, J=27,0 Гц), 61,7. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: -112,30.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF)) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>, рассчитанное для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>O: 196,0881; полученное значение: 196,0876.

Изомер 2 (*E, Z*):

mp 114 °С.

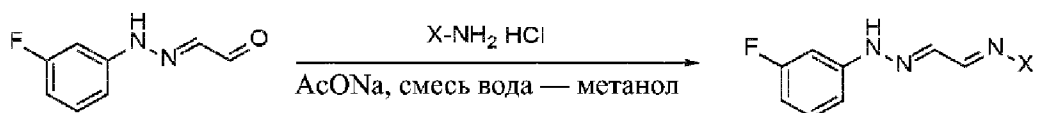
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 11,04 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,6, 0,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 1H), 6,78-6,86 (м, 2H), 6,59-6,66 (м, 1H), 3,85 (с, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=163,2 (уш. д, J=242,0 Гц), 145,8 (уш. д, J=10,8 Гц), 145,4, 130,8 (д, J=10,0 Гц), 127,9, 108,8 (д, J=2,3 Гц), 106,6 (д, J=21,6 Гц), 99,3 (д, J=26,2 Гц), 61,7. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: -112,18.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF)) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>, рассчитанное для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>O: 196,0881; полученное значение: 196,0876.

Пример 2b. Альтернативный синтез (1*E,2E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида *O*-метилоксима из соединения (3-фторфенил)гидразина (соль HCl), глиоксаля и метоксиламина HCl без сушки (1*E,2E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида.

В первый реактор загружали 4,5 кг (3-фторфенил)гидразина (соль HCl) и 36 л воды. Суспензию перемешивали при 65 °С в течение часа. Во второй реактор загружали 6,15 кг глиоксаля и 4,6 л воды и охлаждали до 10 °С. Водный раствор (3-фторфенил)гидразина (соль HCl) переносили из первого реактора во второй реактор в течение 2 часов. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 3 часов перед фильтрацией и промывкой твердого (1*E,2E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида водой. Влажный осадок загружали в реактор вместе с 18 кг метанола. Затем при эффективном перемешивании добавляли 3,77 кг гидроксиламина HCl, 3,7 кг ацетата натрия и 9 кг воды. Суспензию перемешивали в течение 30-60 мин, добавляли 18 кг воды, и готовую смесь охлаждали до 5 °С и перемешивали в течение 1-2 часов. Смесь продуктов (1*E,2E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида *O*-метилоксима и (1*E,2Z*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида *O*-метилоксима фильтровали, промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением 5,01 кг желтого твердого вещества (выход: 93%) с чистотой > 99%.

Пример 2с. Синтез соединений формулы I из (1*E,2E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида и X-NH<sub>2</sub>.



Если не указано иное, соединения формулы I, где R1 представляет собой H, получали из (*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразо)ацетальдегида и X-NH<sub>2</sub>, следуя процедуре из примера 2а или очень похожей процедуре, и использовали либо неочищенными, либо очищенными с помощью кристаллизации или хроматографии. Результаты представлены в таблице 1.

X-NH <sub>2</sub>		% выхода	соотношение изомеров (наблюдалось от 2 до 4 изомеров)
HO-NH <sub>2</sub> ·HCl		71	85 : 15
EtO-NH <sub>2</sub> ·HCl		91	76 : 24
<sup>t</sup> BuO-NH <sub>2</sub> ·HCl		80	74 : 18 : 10 : 4
BnO-NH <sub>2</sub> ·HCl		79	95 : 5
PhO-NH <sub>2</sub> ·HCl		99	67 : 33
HO-NH <sub>2</sub> ·HCl затем Ac <sub>2</sub> O		65	86 : 10 : 4
Me <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub>		89	Одиночный изомер
		90	Одиночный изомер
AcNH-NH <sub>2</sub>		53	<95 : >5 (основной изомер демонстрирует)

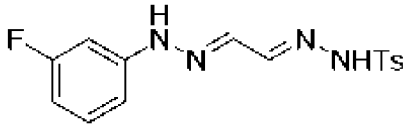
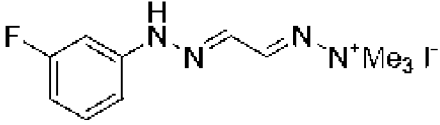
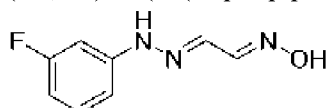
			ротамеризацию)
TsNH-NH <sub>2</sub>		85	Одиночный изомер
Me <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> Затем MeI		90	Одиночный изомер

Таблица 1

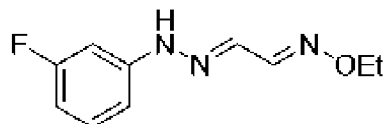
(1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегидоксимЖелтое твердое вещество. *mp* 135 °С.

Изомер 1 (основной): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=11,33 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 7,77 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J*=0,4, 8,8 Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 6,75 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 6,59-6,51 (м, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=163,24 (уш. д, *J*=241,2 Гц), 147,88, 146,46 (уш. д, *J*=10,8 Гц), 134,44, 130,74 (д, *J*=10,0 Гц), 108,29 (д, *J*=2,3 Гц), 105,56 (д, *J*=21,6 Гц), 98,71 (д, *J*=26,2 Гц). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=-112,36.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF)) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>, рассчитанное для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>3</sub>O: 182,0730; полученное значение: 182,0726.

Изомер 2 (второстепенный): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=11,28 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 8,06 (дд, *J*=0,7, 8,4 Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 6,63-6,59 (м, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=163,21 (уш. д, *J*=241,2 Гц), 146,16 (уш. д, *J*=10,8 Гц), 144,96, 130,82 (д, *J*=10,0 Гц), 128,71, 108,65 (д, *J*=2,3 Гц), 106,14 (д, *J*=21,6 Гц), 99,09 (д, *J*=26,2 Гц). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=-112,26.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF)) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>, рассчитанное для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>3</sub>O: 182,0730; полученное значение: 182,0727.

(1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида О-этилоксимТвердое вещество желтого цвета. *mp*: 82,7 и 101,7 °С (смесь изомеров).

Изомер 1 (основной): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=10,88 (с, 1H), 7,82 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,56 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 6,85-6,73 (м, 2H), 6,61-6,52 (м, 1H), 4,10 (кв., *J*=7,0 Гц, 2H), 1,22 (т, *J*=7,0 Гц, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=163,21 (уш. д, *J*=241,2 Гц), 148,02, 146,20 (уш. д, *J*=10,8 Гц), 133,08, 130,73 (д, *J*=10,0 Гц), 108,40 (д, *J*=2,3 Гц), 105,84 (д, *J*=20,8 Гц), 98,86 (д, *J*=26,2 Гц), 69,24, 14,31. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц,

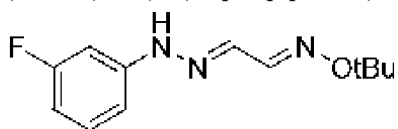
ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =-112,34.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$ , рассчитанное для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>O: 210,1043; полученное значение: 210,1035.

Изомер 2 (второстепенный): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =11,05 (с, 1H), 8,00 (д,  $J$ =8,6 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,85-6,73 (м, 2H), 6,66-6,58 (м, 1H), 4,11 (кв.,  $J$ =7,0 Гц, 2H), 1,22 (уш. т,  $J$ =7,0 Гц, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =163,16 (уш. д,  $J$ =241,2 Гц), 145,86 (уш. д,  $J$ =11,6 Гц), 145,17, 130,80 (уш. д,  $J$ =10,0 Гц), 128,15, 108,78 (д,  $J$ =2,3 Гц), 106,46 (д,  $J$ =21,6 Гц), 99,25 (д,  $J$ =27,0 Гц), 69,20, 14,38. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =-112,22.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$ , рассчитанное для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>O: 210,1043; полученное значение: 210,1035.

(1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида О-(трет-бутил)оксим



Твердое вещество желтого цвета. тп: 93,8 °С (смесь изомеров).

Изомер 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =10,80 (с, 1H), 7,80 (д,  $J$ =8,6 Гц, 1H), 7,60 (д,  $J$ =9,0 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 6,84-6,75 (м, 2H), 6,60-6,53 (м, 1H), 1,28 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =163,23 (уш. д,  $J$ =241,2 Гц), 147,19, 146,33 (уш. д,  $J$ =10,8 Гц), 133,76, 130,63 (д,  $J$ =10,0 Гц), 108,35 (д,  $J$ =2,3 Гц), 105,66 (д,  $J$ =21,6 Гц), 98,84 (д,  $J$ =26,2 Гц), 78,78, 27,18. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =-112,36.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$ , рассчитанное для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 238,1356; полученное значение: 238,1351.

Изомер 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =11,02 (с, 1H), 8,03 (д,  $J$ =9,0 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,84-6,75 (м, 2H), 6,60-6,53 (м, 1H), 1,29 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =163,18 (уш. д,  $J$ =242,0 Гц), 146,01 (уш. д,  $J$ =10,8 Гц), 144,37, 130,69 (уш. д,  $J$ =10,0 Гц), 128,56, 108,70 (д,  $J$ =2,3 Гц), 99,17 (д,  $J$ =26,2 Гц), 78,40, 27,18. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =-112,29.

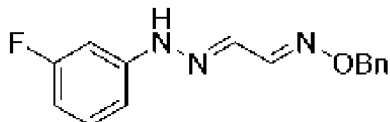
Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$ , рассчитанное для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 238,1356; полученное значение: 238,1351.

Изомер 3: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =10,93 (с, 1H), 7,80 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 6,84-6,75 (м, 2H), 6,60-6,53 (м, 1H), 1,34 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =163,30 (уш. д,  $J$ =241,2 Гц), 146,66 (д,  $J$ =11,6 Гц), 141,90, 137,58, 130,69 (уш. д,  $J$ =10,0 Гц, 1C), 130,63 (д,  $J$ =10,0 Гц, 1C), 130,56 (д,  $J$ =10,0 Гц, 1C), 128,56, 127,44, 108,13 (д,  $J$ =2,3 Гц), 105,04 (д,  $J$ =21,6 Гц), 98,49 (д,  $J$ =26,2 Гц), 79,63, 27,11. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =-112,16.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$ , рассчитанное для  $C_{12}H_{17}FN_3O$ : 238,1356; полученное значение: 238,1351.

Изомер 4:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=11,35$  (с, 1H), 8,28 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 6,84-6,75 (м, 3H), 6,60-6,53 (м, 1H), 1,27 (с, 9H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$  - обнаруженные сигналы)  $\delta=163,30$  (уш. д,  $J=241,2$  Гц, 1C), 163,23 (уш. д,  $J=241,2$  Гц, 1C), 163,18 (уш. д,  $J=242,0$  Гц, 1C), 144,28, 127,44, 108,86 (д,  $J=2,3$  Гц), 106,56 (д,  $J=21,6$  Гц), 99,38 (уш. д,  $J=26,2$  Гц), 27,06.  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-112,22$ .

(1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида *O*-бензилоксим



Твердое вещество желтого цвета.  $mp$ : 105,6 °C (смесь изомеров).

Изомер 1 (основной):  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,91$  (с, 1H), 7,94 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,42-7,27 (м, 5H), 7,27-7,19 (м, 1H), 6,87-6,76 (м, 2H), 6,62-6,54 (м, 1H), 5,13 (с, 1H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=163,20$  (д,  $J=241,2$  Гц), 148,86, 146,13 (уш. д,  $J=10,8$  Гц, 1C), 137,43, 132,71, 130,74 (д,  $J=9,2$  Гц), 128,25, 128,00, 127,74, 108,46 (д,  $J=2,3$  Гц), 105,96 (д,  $J=21,6$  Гц), 98,95 (д,  $J=26,2$  Гц), 75,51.  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-112,23$ .

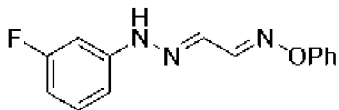
Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$ , рассчитанное для  $C_{15}H_{15}FN_3O$ : 272,1199; полученное значение: 272,1198.

Изомер 2 (второстепенный):  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=11,08$  (с, 1H), 8,06 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,42-7,27 (м, 5H), 7,27-7,19 (м, 1H), 6,87-6,76 (м, 2H), 6,66-6,62 (м, 1H), 5,14 (уш. с, 1H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=163,16$  (уш. д,  $J=241,2$  Гц), 145,94, 137,50, 108,83 (д,  $J=2,3$  Гц), 106,58 (д,  $J=21,6$  Гц), 99,31 (д,  $J=26,2$  Гц) 75,56.  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-112,12$ .

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$ , рассчитанное для  $C_{15}H_{15}FN_3O$ : 272,1199; полученное значение: 272,1199.

Изомер 3: Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$ , рассчитанное для  $C_{15}H_{15}FN_3O$ : 272,1199; полученное значение: 272,1200.

(1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида *O*-фенилоксим



Твердое вещество желтого цвета.  $mp$ : 93,4 °C (смесь изомеров).

Изомер 1 (основной):  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=11,17$  (с, 1H), 8,28 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,18 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H),

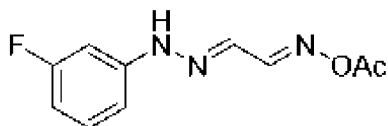
7,09-7,01 (м, 1H), 6,93-6,81 (м, 2H), 6,64 (дт,  $J=2,2, 8,6$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=163,17$  (уш. д,  $J=241,2$  Гц), 158,61, 151,99, 145,82 (уш. д,  $J=11,6$  Гц), 131,57, 130,87 (д,  $J=9,2$  Гц), 129,44, 122,43, 114,18, 108,72 (д,  $J=2,3$  Гц), 106,48 (д,  $J=21,6$  Гц), 99,62 (д,  $J=26,2$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-112,13$ .

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитанное для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}$ : 258,1043; полученное значение: 258,1038.

Изомер 2 (второстепенный):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=11,38$  (с, 1H), 8,19 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,69 (уш. д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,18 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,93-6,81 (м, 2H), 6,69 (дт,  $J=2,2, 8,6$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=163,13$  (уш. д,  $J=242,0$  Гц), 158,66, 148,82, 145,47 (уш. д,  $J=10,8$  Гц), 130,95 (д,  $J=10,0$  Гц), 129,44, 127,23, 122,33, 114,21, 109,14 (д,  $J=2,3$  Гц), 107,14 (д,  $J=21,6$  Гц), 99,62 (д,  $J=26,2$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-112,02$ .

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитанное для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}$ : 258,1043; полученное значение: 258,1038.

(1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида *O*-ацетилоксим



1,16 мл водного раствора (50 масс.%) гидроксилamina (19 ммоль) добавляли к раствору 3 г (18 ммоль) соединения (*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегид в 15 мл метанола. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре двумя порциями добавляли 3,6 мл (19 ммоль) уксусного ангидрида. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре для завершения осаждения добавляли 15 мл воды. Желаемое соединение фильтровали, промывали несколькими мл воды и сушили в условиях вакуума с получением 2,6 г (выход 65%) желтого твердого вещества.

Твердое вещество желтого цвета.  $\text{mp}$ : 100,8 °C (смесь изомеров).

Изомер 1:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=11,31$  (уш. с, 1H), 8,20 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 1H), 6,93-6,79 (м, 2H), 6,78-6,60 (м, 1H), 2,15 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=167,88, 163,15$  (уш. д,  $J=242,0$  Гц), 155,53, 145,54 (уш. д,  $J=10,8$  Гц), 131,12 (д,  $J=10,0$  Гц), 130,58, 108,93 (д,  $J=2,3$  Гц), 106,94 (д,  $J=21,6$  Гц), 99,44 (д,  $J=26,2$  Гц), 19,25.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-112,07$ .

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_2$ : 224,0835; полученное значение: 224,0835.

Изомер 2:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , видимые сигналы)  $\delta=11,46$  (уш. с, 1H), 7,36-7,22 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,93-6,79 (м, 2H), 6,78-6,60 (м, 1H), 1,91 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,

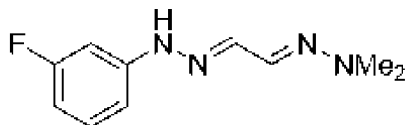
ДМСО- $d_6$ )  $\delta=171,93, 163,02$  (уш. д,  $J=242,7$  Гц),  $151,84, 144,63$  (уш. д,  $J=10,8$  Гц),  $130,95$  (д,  $J=10,0$  Гц),  $130,97, 109,45$  (д,  $J=2,3$  Гц),  $108,23$  (д,  $J=21,6$  Гц),  $100,16$  (д,  $J=26,2$  Гц),  $21,00$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-111,71$ .

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_2$ : 224,0835; полученное значение: 224,0836.

Изомер 3:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=11,85$  (уш. с, 1H),  $7,97$  (д,  $J=8,4$  Гц, 1H),  $7,74$  (д,  $J=8,4$  Гц, 1H),  $7,36-7,22$  (м, 1H),  $6,93-6,79$  (м, 2H),  $6,78-6,60$  (м, 1H),  $2,17$  (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=167,91, 163,11$  (уш. д,  $J=242,0$  Гц),  $155,53, 145,20$  (уш. д,  $J=10,0$  Гц),  $131,66$  (д,  $J=9,3$  Гц),  $126,80, 109,35$  (д,  $J=2,3$  Гц),  $107,57$  (д,  $J=21,6$  Гц),  $99,85$  (д,  $J=27,0$  Гц),  $19,37$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-111,95$ .

(*E*)-2-((*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-1,1-диметилгидразин

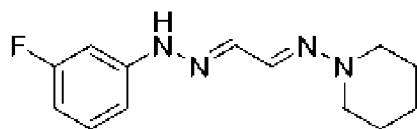


Твердое вещество желтого цвета.  $\text{mp}$ :  $134,4$  °C (одиночный изомер).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,27$  (с, 1H),  $7,58$  (д,  $J=7,9$  Гц, 1H),  $7,23-7,13$  (м, 1H),  $7,02$  (д,  $J=8,1$  Гц, 1H),  $6,77-6,67$  (м, 2H),  $6,52-6,42$  (м, 1H),  $2,89$  (с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=163,33$  (уш. д,  $J=240,4$  Гц),  $147,21$  (д,  $J=10,8$  Гц),  $139,63, 130,69, 130,55$  (д,  $J=10,0$  Гц),  $107,80$  (д,  $J=1,5$  Гц),  $104,33$  (д,  $J=21,6$  Гц),  $98,06$  (д,  $J=26,2$  Гц),  $42,24$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-112,61$ .

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FN}_4$ : 209,1202; полученное значение: 209,1200.

(1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)-*N*-(пиперидин-1-ил)этан-1-имин



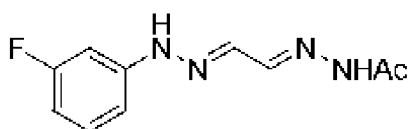
Твердое вещество желтого цвета.  $\text{mp}$ :  $155,4$  °C (одиночный изомер).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,36$  (с, 1H),  $7,58$  (д,  $J=8,1$  Гц, 1H),  $7,31$  (д,  $J=7,9$  Гц, 1H),  $7,25-7,08$  (м, 1H),  $6,83-6,62$  (м, 2H),  $6,48$  (дт,  $J=2,3, 8,5$  Гц, 1H),  $3,06$  (уш. т,  $J=5,4$  Гц, 4H),  $1,81-1,52$  (м, 4H),  $1,52-1,23$  (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=163,31$  (д,  $J=240,4$  Гц, 1C),  $147,05$  (д,  $J=10,8$  Гц, 1C),  $139,45, 132,82, 130,55$  (уш. д,  $J=10,0$  Гц, 1C),  $107,88$  (уш. д,  $J=2,3$  Гц, 1C),  $104,54$  (д,  $J=21,6$  Гц, 1C),  $98,17$  (уш. д,  $J=26,2$  Гц, 1C),  $51,14, 24,43, 23,48$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=-112,59$ .

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}_4$ : 249,1515; полученное значение: 249,1518.

*N*'-((1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)ацетогидразид





Твердое вещество желтого цвета. *mp*: 265,1 °С (смесь изомеров).

Изомер 1 (ротамер 1, основной):

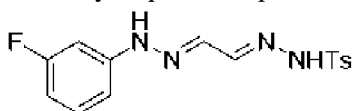
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =11,22 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 7,75 (д,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,57 (д,  $J$ =8,6 Гц, 1H), 7,25 (кв.,  $J$ =7,8 Гц, 1H), 6,93-6,73 (м, 2H), 6,59 (уш. т,  $J$ =7,8 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =190,43, 171,62, 163,26 (д,  $J$ =241,2 Гц, 1C), 146,20 (уш. д,  $J$ =10,8 Гц, 1C), 142,49, 136,15, 130,79 (д,  $J$ =10,0 Гц, 1C), 108,44 (д,  $J$ =2,3 Гц, 1C), 105,84 (уш. д,  $J$ =21,6 Гц, 1C), 98,86 (уш. д,  $J$ =26,2 Гц, 1C), 20,07.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =-112,21.

Изомер 1 (ротамер 2, второстепенный):

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =11,37 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 7,87 (д,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,62 (д,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,25 (кв.,  $J$ =7,8 Гц, 1H), 6,93-6,73 (м, 2H), 6,59 (уш. т,  $J$ =7,8 Гц, 1H), 1,96 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =190,43, 165,52, 163,26 (д,  $J$ =241,2 Гц, 1C), 146,17 (уш. д,  $J$ =10,8 Гц, 1C), 145,05, 136,32, 130,79 (д,  $J$ =10,0 Гц, 1C), 108,48 (уш. д,  $J$ =2,3 Гц, 1C), 105,91 (уш. д,  $J$ =21,6 Гц, 1C), 98,89 (уш. д,  $J$ =26,2 Гц, 1C), 21,56.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =-112,21.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитанное для  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O}$ : 223,0995; полученное значение: 223,0994.

*N*'-((1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-4-метилбензолсульфоногидразид

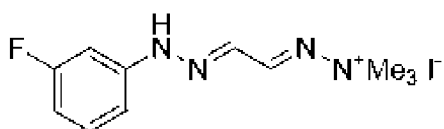


Твердое вещество желтого цвета. *mp*: 146,7 °С (одионочный изомер).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =11,48 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 7,71 (д,  $J$ =8,4 Гц, 2H), 7,61 (д,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,42 (уш. д,  $J$ =8,6 Гц, 1H), 7,41 (уш. д,  $J$ =8,1 Гц, 2H), 7,27-7,17 (м, 1H), 6,79-6,70 (м, 2H), 6,63-6,52 (м, 1H), 2,37 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =163,18 (уш. д,  $J$ =241,2 Гц), 146,37, 145,99 (уш. д,  $J$ =10,8 Гц), 143,46, 136,07, 135,31, 130,83 (д,  $J$ =10,0 Гц), 129,68, 127,05, 108,52 (д,  $J$ =2,3 Гц), 106,07 (д,  $J$ =21,6 Гц), 98,92 (д,  $J$ =26,2 Гц), 20,96.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =-112,20.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ : 335,0978; полученное значение: 335,0982.

(*E*)-2-((*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-1,1,1-триметилгидразин-1-ийодид



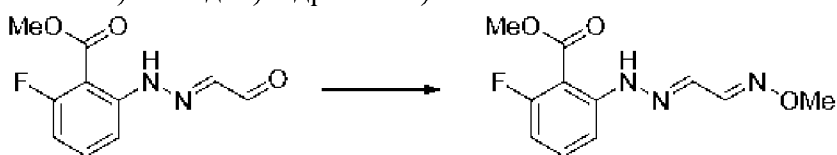
К раствору (*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида (1 ммоль, 1,0 экв.) и NaOAc (1,5 ммоль, 1,5 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли гидрохлоридную соль 1,1-диметилгидразина (1,2 ммоль, 1,2 экв.) одной порцией при 25 °С. После израсходования исходного материала (в течение примерно 30 минут) в реакционную смесь добавляли воду (3 мл). Затем суспензию фильтровали, а осадок промывали водой. Промежуточный дигидразон (*E*)-2-((*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-1,1-диметилгидразин сушили в условиях вакуума при 50 °С в течение 3 ч. К раствору полученного таким образом (*E*)-2-((*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-1,1-диметилгидразина (1,0 ммоль, 1,0 экв.) (выделенное или невыделенное промежуточное соединение) в ACN (2 мл) добавляли MeI (5,0 ммоль, 5,0 экв.) одной порцией при 25 °С. После перемешивания в течение ночи или до израсходования исходного материала в суспензию добавляли EtOAc (3 мл). Суспензию фильтровали, а осадок промывали EtOAc. Гидразониевую соль (*E*)-2-((*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-1,1,1-триметилгидразин-1-ия йодида сушили в условиях вакуума при 30 °С с получением 315 мг желтого твердого вещества (выход: 90%).

mp: 166,8 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,82 (с, 1H), 8,73 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=15,1, 8,2 Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 2H), 6,82-6,71 (м, 1H), 3,47 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 164,73, 163,18, 162,32, 145,32, 145,22, 131,81, 131,72, 131,12, 110,01, 108,77, 108,56, 100,55, 100,29, 55,52, 55,46.

МСВР (ИЭР), рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + ]: 223,1359, определено: 223,1348. Температура плавления (М.Р.): 166,8 °С.

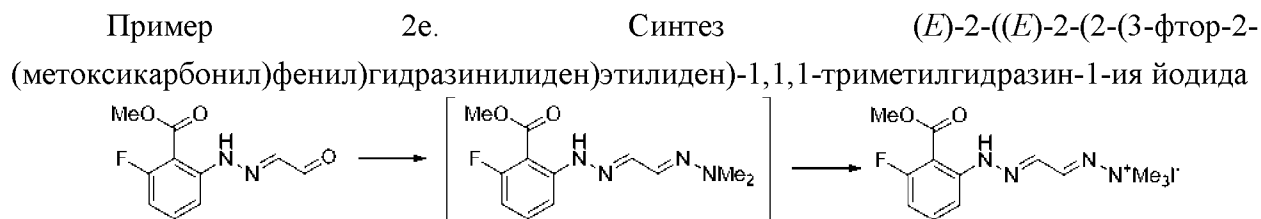
Пример 2d. Синтез метил 2-фтор-6-(2-(2-(метоксиимино)этилиден)гидразинил)бензоата



Раствор гидрохлорида метоксиламина (3,61 г, 43,2 ммоль) и ацетата натрия (3,55 г, 43,2 ммоль) в воде (80 мл) добавляли к раствору метил (*E*)-2-фтор-6-(2-(2-оксоэтилиден)гидразинил)бензоата (8,07 г, 36,0 ммоль) в метаноле (40 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре указанное в заголовке соединение фильтровали, промывали водой (2×15 мл) и сушили в условиях вакуума. Желаемый продукт (7,85 г, выход 79%) получали в виде желтого твердого вещества. ЯМР показывает наличие нескольких изомеров. mp 90,0 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub> - основной изомер) δ: 10,87 (с, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

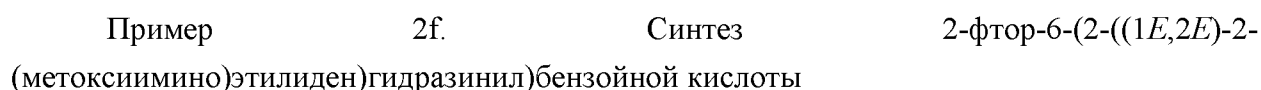
МС (ESI-TOF)  $m/z$ : 254,2 ( $[M+H]^+$ ).



Суспензию 1,1-диметилгидразина гидрохлорида (0,76 г, 7,9 ммоль) и ацетата натрия (0,74 г, 9,0 ммоль) в метаноле (10 мл) медленно добавляли к раствору метил (*E*)-2-фтор-6-(2-(2-оксоэтилиден)гидразинил)бензоата (1,68 г, 7,5 ммоль) в смеси толуола и метанола (25 мл+6 мл). Через 1 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали в условиях вакуума, а остаток распределяли между водой и этилацетатом (10 мл+20 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл), а объединенные органические слои концентрировали в условиях вакуума. Полученное масло очищали с помощью хроматографии (силикагель, элюент: этилацетат - гептан, 1 : 8) и получали промежуточный дигидразон (1,8 г) в виде желтого твердого вещества. Затем промежуточное соединение (1,6 г) повторно растворяли в ацетонитриле (12 мл), добавляли йодметан (5,11 г, 36,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 36 °С в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали, промывали ацетонитрилом (2×20 мл) и сушили в условиях вакуума с получением желаемого соединения (2,0 г, общий выход 65%) в виде желтого твердого вещества.  $mp$ : 177,5 °С.

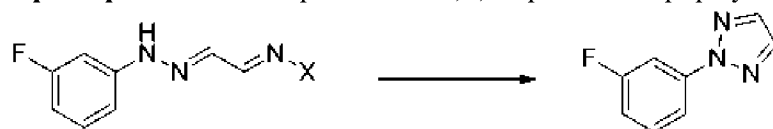
$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,51 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,45 (с, 9H).  $^{19}F$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : -111,49.

МС (ESI-TOF)  $m/z$ : 281,1 ( $[ион\ гидразония]^+$ ).



Проводили реакцию 2-фтор-6-(2-(2-оксоэтилиден)гидразинил)бензойной кислоты с метоксиламина гидрохлоридом и ацетатом натрия в смеси вода - метанол с получением 2-фтор-6-(2-((1*E*,2*E*)-2-(метоксиимино)этилиден)гидразинил)бензойной кислоты с выходом 52% в виде желтого твердого вещества. Желаемое соединение использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

**Пример 3.** Синтез 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазолов формулы II



Пример 3а. Синтез 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола, X представляет собой -

$N^+Me_3$  Г.

К раствору гидразониевой соли (*E*)-2-((*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-1,1,1-триметилгидразин-1-ия йодида ( $X=-N^+Me_3$  Г - 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (ДМФ) (3 мл) добавляли  $K_2CO_3$  или  $KHCO_3$  (2,0 ммоль, 2,0 экв.) одной порцией при 25 °С. Суспензию нагревали до 50 °С. После перемешивания в течение 2 ч или до тех пор, пока не прореагировал исходный материал, реакционную смесь охлаждали до 25 °С и обрабатывали  $H_2O$  и  $EtOAc$ . Органический слой разделяли и дважды экстрагировали  $EtOA$ . Объединенное органическое вещество промывали солевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием гептана/этилацетата в качестве элюента позволяла получать 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазол с выходом 87%.

Выход увеличивался до 96% при замене  $K_2CO_3$  на  $KHCO_3$ .

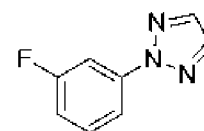
Пример 3b. Синтез 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола с использованием других групп -X.

Синтез 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола из соединений формулы I, где  $R^1$  представляет собой H, может осуществляться с различными уходящими группами -X в соответствии с приведенной ниже процедурой:

5 ммоль раствора/суспензии соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H, и 0,25 ммоль пентагидрата сульфата меди или гидрата мезилата меди в 5-7 мл н-бутанола или этиленгликоля (ЭГ) перемешивали в течение нескольких часов при 110 °С перед охлаждением до комнатной температуры, промывали 7,5 мл водного 1 М HCl и анализировали с помощью ЖХ на 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазол.

В приведенной ниже таблице 2 показаны величины выходов для каждой уходящей группы -X при указанных условиях. Условия реакции не оптимизированы, и в изобретении предполагаются условия реакции для каждой группы -X, а также их очевидные варианты. Пример различных условий скрининга, которые можно применять для оптимизации реакции для любой уходящей группы -X, показан в примере 3c, где -X представляет собой  $-OCH_3$ .

Уходящая группа -X	Условия (соль меди, растворитель)	% выхода in situ
-OMe	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , н-бутанол	70
-OH	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , этиленгликоль	28
-OEt	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , н-бутанол	70
-OtBu	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , этиленгликоль	41
-OtBu	мезилат меди, н-бутанол	54
-OBn	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , н-бутанол	54



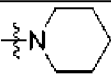
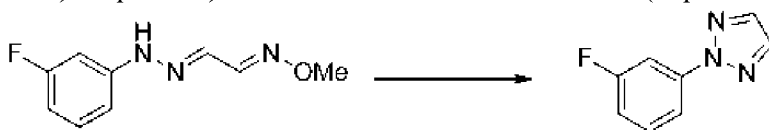
-OPh	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O, н-бутанол	18
-OAc	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O, н-бутанол	20
-OMs	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O, этиленгликоль	0
-NMe <sub>2</sub>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O, этиленгликоль	50
	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O, этиленгликоль	32
-NHAc	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O, этиленгликоль	25
-NHTs	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O, этиленгликоль	4

Таблица 2

Пример 3с. Синтез 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола из (1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида *O*-метилоксима (скрининг условий).



Раствор (1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)ацетальдегида *O*-метилоксима (1 экв.) и катализатор в растворителе нагревали до 110 °С-120 °С в течение периода от 20 минут до целой ночи перед охлаждением до комнатной температуры и ЖХ-анализом на 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазол. Условия реакции и величины выходов приведены в таблице 3.

Условия	Полное время реакции	Выделенный выход
CuSO <sub>4</sub> (5 моль%), ЭГ (5 л/кг), 120 °С	40 мин	60%
CuSO <sub>4</sub> (5 моль%), ЭГ (3 л/кг), 120 °С	40 мин	64%
CuSO <sub>4</sub> (5 моль%), ЭГ (10 л/кг), 120 °С	65 мин	68%
CuSO <sub>4</sub> (5 моль%), MeOH (5 л/кг), 66 °С (обр. хол.)	13 дней	-
CuSO <sub>4</sub> (5 моль%), MeOH (5 л/кг), 120 °С (MW, избыточное давление)	50 ч	80%
CuSO <sub>4</sub> (5 моль%), н-БуОН (5 л/кг), 110 °С	2 ч	82%
Cu(OTf) <sub>2</sub> (5 моль%), ЭГ (5 л/кг), 120 °С	1 ч 20 мин	40%
Cu(OTf) <sub>2</sub> (5 моль%), толуол (5 л/кг), 100 °С	160 ч	71%
Cu(OTf) <sub>2</sub> (5 моль%), ДМФ (5 л/кг), 120 °С	160 ч	53%
Cu(OMs) <sub>2</sub> (5 моль%), н-БуОН (5 л/кг), 110 °С	1 ч 30 мин	86%
CuOTf (5 моль%), н-БуОН (5 л/кг), 110 °С	2 ч 30 мин	73%
Cu(OTf) <sub>2</sub> (5 моль%), н-БуОН (5 л/кг), 110 °С	3 ч 30 мин	55%
CuOAc (5 моль%), н-БуОН (5 л/кг), 110 °С	20 мин	66%
Cu(OAc) <sub>2</sub> (5 моль%), н-БуОН (5 л/кг), 110 °С	20 мин	72%

Ni(OAc) <sub>2</sub> (5 моль%), н-BuOH (5 л/кг), 110 °С	24 ч	-
Zn(OAc) <sub>2</sub> (5 моль%), н-BuOH (5 л/кг), 110 °С	24 ч	-
Комплекс Au(I) (5 моль%), н-BuOH (5 л/кг), 110 °С	24 ч	-
ЭГ (5 л/кг), CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (1 экв.), 120 °С	24 ч	разложение
ЭГ (5 л/кг), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), 120 °С	24 ч	разложение
ЭГ (5 л/кг), MeONa (1 экв.), 120 °С	24 ч	разложение
ДМФ (5 л/кг), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), 120 °С	24 ч	< 5% продукта

Таблица 3

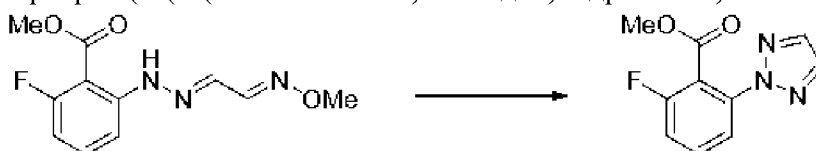
Пример 3д. Образование и выделение 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола из (1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида *O*-метилоксима.

В реактор загружали 0,31 кг пентагидрата сульфата меди и 26,8 кг ЭГ, инертизировали и нагревали до 120-130 °С при перемешивании. 4,8 кг (1*E*,2*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразино)ацетальдегида *O*-метилоксима добавляли 5 порциями. Через 1 час перемешивания при 120-130 °С часть реакционной смеси перегоняли в условиях вакуума. Дистиллят (13 л, 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазол+ЭГ) распределяли между 3,3 кг гептана и 4,8 кг 2 масс./масс.% водного HCl. Два слоя разделяли, и полярный слой экстрагировали 3,3 кг гептана. Два гептановых слоя объединяли, промывали 4,8 кг воды и концентрировали в условиях вакуума с получением 3,09 кг 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола в виде масла от бесцветного до слегка желтого цвета (выход: 77%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=8,14 (с, 2H), 7,87 (дд, *J*=1,3, 8,1 Гц, 1H), 7,79 (тд, *J*=2,2, 10,1 Гц, 1H), 7,60 (дт, *J*=6,4, 8,3 Гц, 1H), 7,26 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,5 Гц, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=162,38 (уш. д, *J*=244,3 Гц), 140,32 (д, *J*=1,5 Гц), 136,88, 131,63 (д, *J*=9,2 Гц), 114,34 (д, *J*=3,1 Гц), 114,37 (д, *J*=20,8 Гц), 105,79 (д, *J*=27,7 Гц). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=-110,88.

МСВР (ВП-ИЭР) *m/z*: [M]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>: 163,0546; полученное значение: 163,0521.

Пример 3е, часть 1. Синтез метил 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата из метил 2-фтор-6-(2-(2-(метоксиимино)этилиден)гидразинил)бензоата



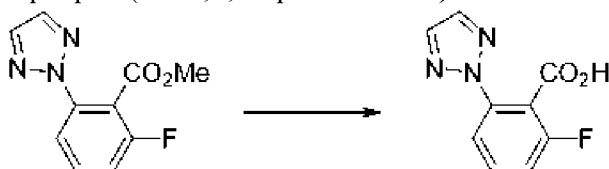
Метил 2-фтор-6-(2-(2-(метоксиимино)этилиден)гидразинил)бензоат (4,05 г, 16 ммоль) добавляли четырьмя порциями к раствору пентагидрата сульфата меди (250 мг, 1,0 ммоль) в этиленгликоле (25 мл), хранящемся при 125 °С. Полученную смесь перемешивали при 125 °С в течение дополнительных 3 часов перед охлаждением до 60 °С. Добавляли воду (60 мл), гептан (30 мл) и этилацетат (20 мл) и разделяли слои. После концентрирования органического слоя и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан - этилацетат 8 : 1) получали 1,3 г (выход 37%)

желаемого продукта.  $m_p$  56,9 °C.

Выход метил 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата увеличивался до 54%, когда метил 2-фтор-6-(2-(2-(метоксиимино)этилиден)гидразинил)бензоат (633 мг, 2,50 ммоль) и пентагидрат сульфата меди (31 мг, 0,125 ммоль) сначала смешивали при комнатной температуре в этиленгликоле (5 мл), а затем нагревали до 120 °C (полное растворение химических веществ достигалось при нагревании) в течение около 4 часов перед охлаждением до комнатной температуры, растворением в воде, экстракцией изопропилацетатом и очисткой с помощью колоночной хроматографии. Выхода 57% достигали при повторении вышеописанной процедуры с 1,00 ммоль исходного материала, 0,05 ммоль пентагидрата сульфата меди в 10 мл этиленгликоля и при нагревании в течение около 8 часов.

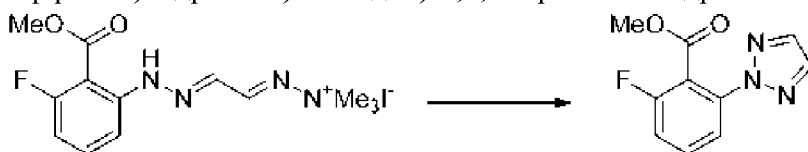
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8,18 (с, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,48 (т, 1H), 3,78 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 163,68, 159,40 (д), 137,63, 137,6 (д), 133,27 (д), 118,00 (д), 115,86 (д), 115,8 (д), 53,28.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : -114,28.

Пример 3е, часть 2. Синтез 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты из метил 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата



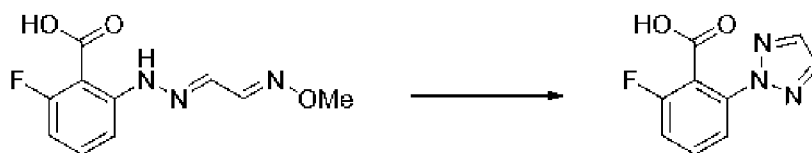
Раствор метил 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата (360 мг) и гидрата гидроксида лития (66 мг, 10,2 ммоль) в смеси ТГФ - вода (2 мл каждого) перемешивали до полного превращения. После нейтрализации и выделения желаемый продукт получали с выходом 86%.

Пример 3f. Синтез метил 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата из (*E*)-2-((*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-1,1,1-триметилгидразин-1-ия йодида



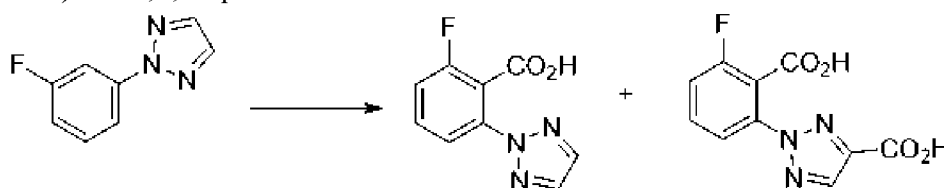
Раствор метил 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата из (*E*)-2-((*E*)-2-(2-(3-фторфенил)гидразоно)этилиден)-1,1,1-триметилгидразин-1-ия йодида (0,61 г, 1,5 ммоль) и бикарбоната калия (0,75 г, 7,5 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 56 °C в течение 1 часа перед концентрацией в условиях вакуума. Остаток распределяли между гептаном и водой (15 мл+6 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали гептаном (15 мл), а объединенные органические слои концентрировали в условиях вакуума с получением желаемого продукта (0,27 г, выход 81%) в виде желтого порошка.

Пример 3g. Синтез 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты из 2-фтор-6-(2-((1*E*,2*E*)-2-(метоксиимино)этилиден)гидразинил)бензойной кислоты



Проводили реакцию 2-фтор-6-(2-((1*E*,2*E*)-2-(метоксиимино)этилиден)гидразинил)бензойной кислоты в присутствии пентагидрата сульфата меди в теплом этиленгликоле с получением 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты с выходом около 25%.

**Пример 4.** Синтез 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты из 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола



Пример 4а: скрининг оснований и добавок

К раствору соединения 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола добавляли основание, и смесь перемешивали перед барботированием газообразным CO<sub>2</sub> до полного прекращения анионной и кислотной обработки реакционной смеси. Полученную смесь анализировали методом ЖХ, и 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту выделяли после прекращения обработки. Результаты представлены в таблице 4 ниже.

Условия	Смесь после прекращения реакции, ЖХ (площадь %)			% выхода
iPrMgCl (1,2 экв.), ТГФ, 35-40 °С, затем CO <sub>2</sub> (1,3 экв.), -5 °С. Обработка: толуол - водный HCl. Выделение: смена растворителя → смесь толуол - вода, обратный холодильник для поддержания 25 °С	1,5	95,3	1,4	78



iPrMgCl (1,2 экв.), LiCl (0,5 экв.), ТГФ, 35-40 °С, затем CO <sub>2</sub> (1,3 экв.), -5 °С. Обработка: толуол - водный HCl. Выделение: смена растворителя → смесь толуол - вода, обратный холодильник для поддержания 25 °С	5,7	93,1	0,3	87
iPrMgCl (1,2 экв.), LiCl (1 экв.), ТГФ, 35-40 °С, затем CO <sub>2</sub> (1,3 экв.), -5 °С. Обработка: толуол - водный HCl. Выделение: смена растворителя → смесь толуол - вода, обратный холодильник для поддержания 25 °С	14,8	84,4	0,2	78

Таблица 4

Пример 4б. Синтез и выделение 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты

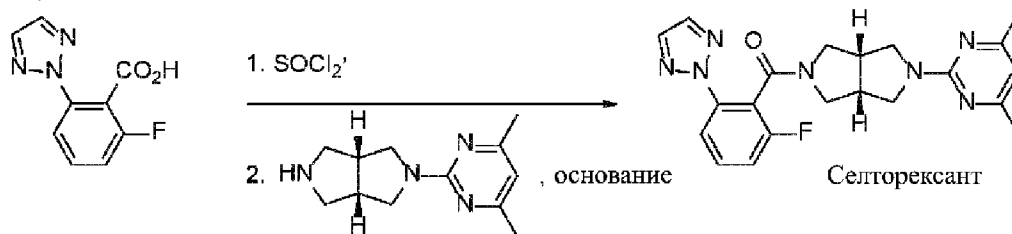
Раствор 2 М изопропилмагнийхлорида в ТГФ (735 мл, 1,47 моль) добавляли к нагретому (35-40 °С) раствору 200 г (1,23 моль) 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола и 25,98 г (0,61 моль) хлорида лития в одном литре ТГФ. Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при 35-40 °С перед охлаждением до -5 °С. Смесь барботировали газообразным CO<sub>2</sub> (67,44 г, 1,53 моль) со скоростью, которая не позволяла температуре реакции превышать 10 °С. Реакционную смесь гасили добавлением 800 мл толуола, 800 мл воды и 144 мл концентрированного раствора HCl. После растворения нерастворимых частиц два слоя разделяли и отбрасывали водный слой. Органический слой фильтровали через древесный уголь и концентрировали в условиях вакуума перед повторным растворением остатка в 1,80 л толуола и 800 мл воды; двухфазную смесь нагревали до кипения в обратном холодильнике в течение нескольких минут, охлаждали до 75-80 °С, вводили затравку и дополнительно охлаждали до 10 °С. После кристаллизации продукт выделяли фильтрацией, промывали несколькими мл воды и толуола и сушили в условиях вакуума с получением 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (212-217 г, выход 83-85%) твердого вещества от белого до светло-желтого цвета.

Температура плавления (mp) 153-155 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=13,70 (уш. с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,79 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,66 (дт, *J*=6,1, 8,3 Гц, 1H), 7,42 (ддд, *J*=1,0, 8,4, 9,3 Гц, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=164,09, 158,90 (уш. д, *J*=247,4 Гц), 136,97, 136,77 (уш. д, *J*=6,2 Гц), 131,82 (д, *J*=9,2 Гц), 118,03 (д, *J*=3,1 Гц), 117,25 (уш. д, *J*=23,1 Гц), 115,48 (д, *J*=22,3 Гц). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=-114,93.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР) (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF))  $m/z$ :  $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_9H_7FN_3O_2$ : 208,0517; полученное значение: 208,0517.

**Пример 5.** Синтез (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона



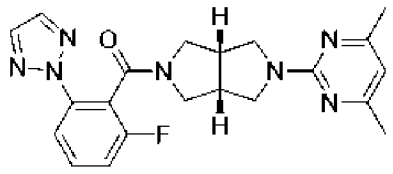
Тионилхлорид (60 ммоль, 4,3 мл) добавляли в суспензию 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (9,5 г, 46 ммоль) в толуоле (110 мл) и нагревали до 55 °С в течение 2,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума до достижения остаточного объема около 100 мл (около 20 мл дистиллированного растворителя) и добавляли к хорошо перемешанной двухфазной смеси (3*aR*,6*aS*)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррола (10,2 г, 45,7 ммоль) в толуоле (44 мл) и водного раствора карбоната натрия (44 мл, 68,5 ммоль). Полученную двухфазную смесь нагревали при 30 °С в течение 3,5 часа, а затем нагревали до 70 °С. Органический слой дважды промывали 57 мл воды и концентрировали в условиях вакуума до получения остаточного объема около 64 мл. Концентрированную смесь нагревали до 90 °С для получения раствора, после чего охлаждали до комнатной температуры и добавляли циклогексан (64 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи, фильтровали, промывали циклогексаном (12 мл), промывали водой (11 мл) и сушили в условиях вакуума с получением (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона (18,1 г, выход 97%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  ч/млн 2,33 (с, 12H), 2,81-2,97 (м, 4H), 3,27 (дд,  $J=10,6$ , 5,0 Гц, 1 H) 3,33 (дд,  $J=10,5$ , 4,7 Гц, 1 H) 3,57 (уш. т,  $J=7,1$  Гц, 1 H) 3,59 (уш. т,  $J=7,0$  Гц, 1 H) 3,67 (дд,  $J=11,7$ , 4,5 Гц, 1 H) 3,70-3,75 (м, 1 H) 3,75-3,82 (м, 2 H) 3,82-3,98 (м, 7 H) 4,11 (дд,  $J=12,4$ , 7,6 Гц, 1 H) 6,29 (с, 1 H) 6,29 (с, 1 H) 7,19 (тд,  $J=8,7$ , 1,0 Гц, 1 H) 7,26 (тд,  $J=8,6$ , 0,9 Гц, 1 H) 7,46 (тд,  $J=8,3$ , 6,2 Гц, 1 H) 7,46 (тд,  $J=8,3$ , 6,0 Гц, 1 H) 7,90 (дт,  $J=8,2$ , 0,8 Гц, 1 H) 7,90 (с, 2 H) 7,98 (дт,  $J=8,2$ , 0,8 Гц, 1 H) 8,04 (с, 2 H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  ч/млн 24,47, 24,48, 41,74, 41,82, 42,71, 42,93, 50,76, 50,82, 50,90, 51,03, 51,43, 51,62, 51,87, 52,06, 109,27, 109,44, 115,88 (уш. д,  $J=22,4$  Гц), 115,89 (уш. д,  $J=22,4$  Гц), 118,82 (уш. д,  $J=3,3$  Гц), 118,97 (уш. д,  $J=3,3$  Гц), 120,48 (д,  $J=24,9$  Гц), 120,55 (д,  $J=24,6$  Гц), 131,53 (уш. д,  $J=9,2$  Гц), 131,54 (д,  $J=9,2$  Гц), 137,33, 137,47, 138,04 (д,  $J=7,0$  Гц), 138,07 (уш. д,  $J=7,0$  Гц), 159,71 (д,  $J=245,8$  Гц), 159,81 (д,  $J=245,4$  Гц), 161,53, 161,61, 162,99 (д,  $J=7,3$  Гц), 162,99 (д,  $J=7,3$  Гц), 167,61, 167,63. МС высокого разрешения (ЭР,  $m/z$ ): рассчитано для  $C_{21}H_{23}FN_7O$   $(M+H)^+$ : 408,1943; определено: 408,1946.

Несмотря на то что приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными для иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

Все документы, процитированные в настоящем документе, включены путем ссылки.

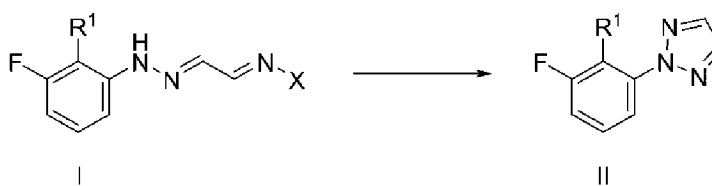
## ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения (((3a*R*,6a*S*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона



причем указанный способ включает описанную ниже стадию:

циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию



10

где

$R^1$  представляет собой -H,  $-CO_2H$  или  $-CO_2C_{(1-4)}$ алкил; и

X представляет собой -OH,  $-OC_{(1-4)}$ алкил,  $-OCH_2Ph$ ,  $-OPh$ ,  $-OC(O)CH_3$ ,  $-OSO_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , пиперидин-1-ил,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-NHSO_2PhCH_3$  или  $-N(CH_3)_3I$ .

15

2. Способ по п. 1, в котором:

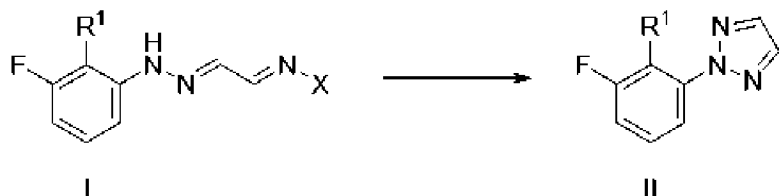
$R^1$  представляет собой -H или  $-CO_2CH_3$ ; и

X представляет собой  $-OC_{(1-2)}$ алкил,  $-OC(CH_3)_3$ ,  $-OCH_2Ph$ ,  $-N(CH_3)_2$  или  $-N(CH_3)_3I$ .

20

3. Способ по п. 2, причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

а) циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию



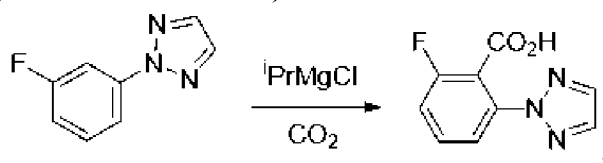
25

где

$R^1$  представляет собой -H; и

X представляет собой  $-OC_{(1-2)}$ алкил,  $-OC(CH_3)_3$ ,  $-OCH_2Ph$ ,  $-N(CH_3)_2$  или  $-N(CH_3)_3I$ ;

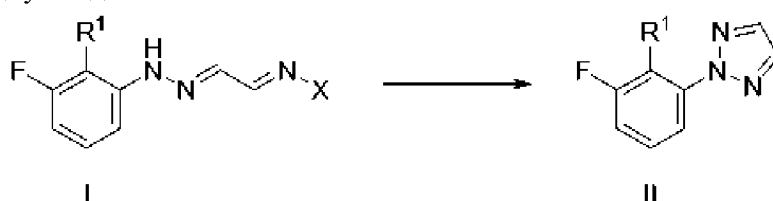
b) карбоксилирование 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола с получением 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты,



5 причем указанное карбоксилирование отличается тем, что используется изопропил-  
MgCl и CO<sub>2</sub>.

4. Способ по п. 3, причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

a) циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию



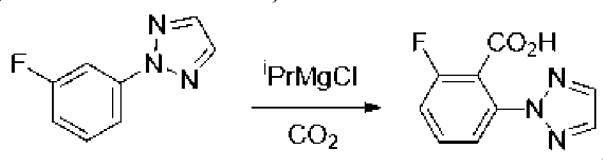
10

где

R<sup>1</sup> представляет собой -H; и

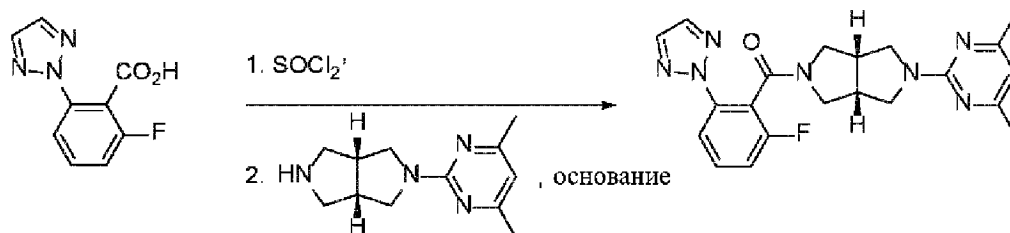
X представляет собой -OC<sub>(1-2)</sub>алкил, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>I;

15 b) карбоксилирование 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола с получением 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты,



причем указанное карбоксилирование отличается тем, что используется изопропил-  
MgCl и CO<sub>2</sub>;

20 c) реакция 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты с (3*a*R,6*a*S)-2-(4,6-  
диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-*c*]пирролом с образованием (((3*a*R,6*a*S)-5-  
(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-  
1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

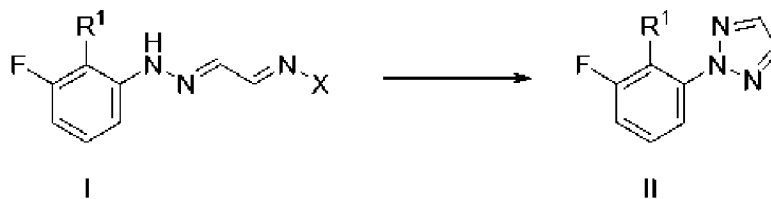


причем указанная реакция отличается тем, что используется SOCl<sub>2</sub>.

25

5. Способ по п. 4, причем указанный способ включает описанные ниже стадии:

а) циклизация гидразина формулы I с получением 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазола формулы II за одну стадию



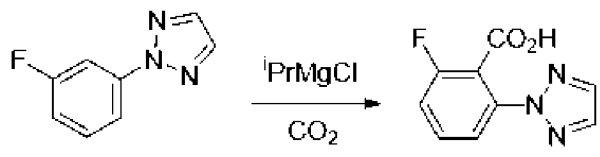
5

где

R<sup>1</sup> представляет собой -H; и

X представляет собой -OC<sub>(1-2)</sub>алкил, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>I;

б) карбоксилирование 2-(3-фторфенил)-2*H*-1,2,3-триазола с получением 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты,

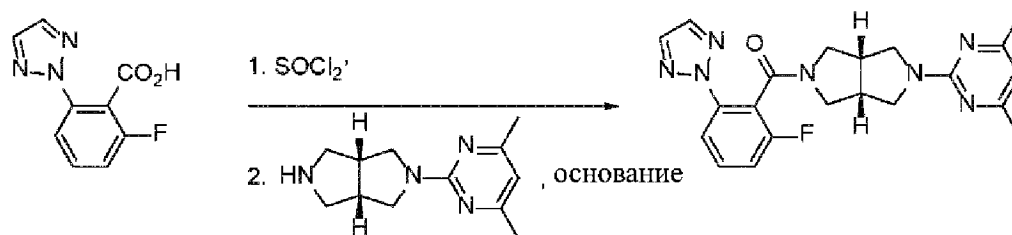


10

причем указанное карбоксилирование отличается тем, что используется LiCl, изопропил-MgCl и CO<sub>2</sub>;

в) реакция 2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты с (3*R*,6*S*)-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-*c*]пирролом с образованием (((3*R*,6*S*)-5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)(2-фтор-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

15



причем указанная реакция отличается тем, что используется SOCl<sub>2</sub>.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2020/072192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D249/06 C07D487/04 C07C15/04  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D C07C  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 8 653 263 B2 (CHAI WENYING [US]; LETAVIC MICHAEL A [US] ET AL.) 18 February 2014 (2014-02-18) cited in the application example 107, intermediate 12, intermediate 23	1-10
Y	WO 2015/150252 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]) 8 October 2015 (2015-10-08) page 69, first reaction	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search <b>18 September 2020</b>	Date of mailing of the international search report <b>29/09/2020</b>
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>Bakboord, Joan</b>
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/072192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 8653263	B2	18-02-2014	
		AR 078731 A1	30-11-2011
		AU 2010310595 A1	17-05-2012
		AU 2015242975 A1	05-11-2015
		BR 112012010820 A2	05-04-2016
		CA 2778484 A1	28-04-2011
		CL 2010001162 A1	08-04-2011
		CN 102781942 A	14-11-2012
		CO 6541572 A2	16-10-2012
		CR 20120273 A	25-10-2012
		CY 1117743 T1	17-05-2017
		DK 2491038 T3	18-07-2016
		DK 3093291 T3	29-07-2019
		EA 201270591 A1	30-11-2012
		EC SP12011908 A	31-07-2012
		EP 2491038 A1	29-08-2012
		EP 3093291 A1	16-11-2016
		EP 3581575 A1	18-12-2019
		ES 2585806 T3	10-10-2016
		ES 2735411 T3	18-12-2019
		HK 1175463 A1	28-10-2016
		HK 1231463 A1	22-12-2017
		HR P20160781 T1	23-09-2016
		HR P20191220 T1	18-10-2019
		HU E028650 T2	28-12-2016
		HU E043962 T2	30-09-2019
		IL 219234 A	26-02-2015
		JO 3267 B1	16-09-2018
		JP 5759470 B2	05-08-2015
		JP 2013508403 A	07-03-2013
		KR 20120105449 A	25-09-2012
		KR 20170135989 A	08-12-2017
		KR 20170136645 A	11-12-2017
		LT 3093291 T	10-07-2019
		ME 02437 B	20-09-2016
		NI 201200062 A	19-04-2013
		NZ 599629 A	20-12-2013
		PE 20110404 A1	08-07-2011
		PL 2491038 T3	31-10-2016
		PL 3093291 T3	29-11-2019
		PT 2491038 T	14-07-2016
		PT 3093291 T	25-07-2019
		SI 3093291 T1	30-08-2019
		SM T201600216 B	31-08-2016
		TR 201910327 T4	22-07-2019
		TW 201217377 A	01-05-2012
		UA 107812 C2	25-02-2015
		US 2012208812 A1	16-08-2012
		US 2014179697 A1	26-06-2014
		US 2015335651 A1	26-11-2015
		US 2017129901 A1	11-05-2017
		US 2020048263 A1	13-02-2020
		UY 32966 A	29-04-2011
		WO 2011050198 A1	28-04-2011
-----			
WO 2015150252	A1	08-10-2015	
		AR 099893 A1	24-08-2016
		BR 112016022691 A2	07-08-2018
		CL 2016002336 A1	25-08-2017
		DO P2016000242 A	16-10-2016



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/072192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 3125692 A1	08-02-2017
		JP 6464190 B2	06-02-2019
		JP 2017512816 A	25-05-2017
		PH 12016501941 A1	09-01-2017
		TW 201625550 A	16-07-2016
		US 2017135346 A1	18-05-2017
		WO 2015150252 A1	08-10-2015
<hr/>			