



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **115025**

(13) **C2**

(51) МПК

C07D 239/54 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

| | | | |
|--|--|---|--|
| (21) Номер заявки: | а 2013 01879 | (72) Винахідник(и): | Шекхар Шашанк (US), Франчік Таддеуш С. (US), Барнс Девід М. (US), Данн Тревіс Б. (US), Хейт Ентоні Р. (US), Чан Вінсент С. (US) |
| (22) Дата подання заявки: | 15.07.2011 | (73) Власник(и): | ЕББВІ АЙРЛЕНД АНЛІМІТЕД КОМПАНІ, с/о Codan Services Limited, Clarendon House, 2 Church Street, Hamilton, HM11, Bermuda (BM) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: | 11.09.2017 | (74) Представник: | Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: | 61/365,293, 61/444,475 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | WO 2009/039127 A1 (ABBOTT LAB [US]; WAGNER ROLF [US]; TUFANO MICHAEL D. [US]; STEWART KENT), 26.03.2009 WO 2009/039134 A1 (ABBOTT LAB [US]; FLENTGE CHARLES A [US]; HUTCHINSON DOUGLAS K. [US]), 26.03.2009 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: | 16.07.2010, 18.02.2011 | | |
| (33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: | US, US | | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: | 27.05.2013, Бюл.№ 10 | | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: | 11.09.2017, Бюл.№ 17 | | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/US2011/044283, 15.07.2011 | | |

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ СПОЛУК

(57) Реферат:

Дане розкриття стосується: (а) способів одержання сполуки і її солей, які, крім іншого, застосовні для інгібування вірусу гепатиту С (ВГС), (b) проміжних сполук, застосовних для одержання даної сполуки і солей, (c) фармацевтичних композицій, що містять дану сполуку або солі, і (d) способів застосування подібних композицій.

UA 115025 C2

Перехресне посилання на споріднені заявки

У даній заявці заявлений пріоритет відносно попередньої заявки США № 61/444475, поданої 18 лютого 2011, і попередньої заявки США № 61/365293, поданої 16 липня 2010, повний зміст яких включений в даний опис посиланням у всій повноті.

5 Галузь техніки, до якої належить винахід

Дане розкриття направлене на: (a) способи одержання сполуки і її солей, які, крім іншого, застосовні для інгібування вірусу гепатиту С (ВГС), (b) проміжні сполуки, застосовні для одержання даної сполуки і солей, (c) фармацевтичні композиції, які містять дану сполуку або солі, і (d) способи застосування подібних композицій.

10 Рівень техніки

Гепатит С являє собою інфекційне, вірусне захворювання, що передається з кров'ю, яке викликається гепатотропним вірусом, званим ВГС. На даний час відомо щонайменше шість різних генотипів ВГС (з декількома підтипами в кожному генотипі). У Північній Америці переважає генотип ВГС 1a, за яким ідуть генотипи ВГС 1b, 2a, 2b і 3a. У Сполучених Штатах найбільш поширені 1, 2 і 3 генотипи ВГС, при цьому приблизно 80 % пацієнтів з гепатитом С страждають ВГС 1 генотипу. У Європі переважає генотип ВГС 1b, за яким ідуть генотипи ВГС 2a, 2b, 2c і 3a. Генотипи ВГС 4 і 5 виявлені практично виключно в Африці. Як обговорюється далі, генотип ВГС пацієнта клінічно важливий при визначенні можливої реакції пацієнта на терапевтичне лікування і необхідну тривалість подібного лікування.

20 Інфекційне захворювання ВГС може привести до запалення печінки (гепатит), яке часто протікає безсимптомно, але подальший хронічний гепатит може привести до цирозу печінки (фіброзу печінки), раку печінки і/або печінкової недостатності. За оцінками Всесвітньої Організації Охорони здоров'я, близько 170 мільйонів чоловік по всьому світу хронічно інфіковані ВГС, і приблизно від трьох приблизно до чотирьох мільйонів чоловік знову інфікуються в світовому масштабі кожного року. За Інформацією Центру контролю і попередження захворювань, близько чотирьох мільйонів чоловік в Сполучених Штатах інфіковані ВГС. Звичайною є супутня інфекція вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), і процентна частка інфекції ВГС серед ВІЛ-позитивного населення вище.

30 Існує невеликий шанс позбутися вірусу мимовільно, але більшість пацієнтів з хронічним гепатитом С не позбудуться нього без лікування. Показання до лікування звичайно включає встановлену інфекцію ВГС і стійкі тести на аномальну функцію печінки. Є два режими лікування, які, в основному, використовують для лікування гепатиту С: монотерапія (з використанням інтерференового агента або "звичайного", або пегільованого інтерферону тривалої дії) або комбінована терапія (з використанням інтерференового агента і рибавіріну). Інтерферон, який вводять в кровотік, діє, посилюючи імунну відповідь відносно ВГС, а рибавірін, який приймають перорально, передбачувано, діє, запобігаючи реплікації ВГС. Рибавірін, що приймається окремо, неефективно пригнічує рівень ВГС, а комбінація інтерферону/рибавіріну більш ефективна, ніж один інтерферон. Звичайно гепатит С лікують комбінацією пегільованого інтерферону альфа і рибавіріну протягом від 24 до 48 тижнів залежно від генотипу ВГС.

40 Мета лікування полягає в стійкій вірусологічній відповіді, що означає, що ВГС не визначається в крові після закінчення терапевтичного лікування. Після лікування комбінацією пегільованого інтерферону альфа і рибавіріну, стійкі показники ефективності лікування (стійка вірусологічній відповіді), що складають близько 75 % або вище, мають місце у людей з 2 і 3 генотипами ВГС через 24 тижні лікування, близько 50 % у людей з 1 генотипом ВГС через 48 тижнів лікування і близько 65 % у людей з 4 генотипом ВГС через 48 тижнів лікування.

45 Лікування може бути фізично важким, особливо для тих, у кого є попередній досвід лікарської або алкогольної залежності, оскільки і у інтерферону, і у рибавіріну є численні побічні ефекти. Звичайні побічні ефекти, пов'язані з інтерфероном, включають симптоми гриппоподібної хвороби, надмірну стомлюваність, нудоту, втрату апетиту, проблеми з щитовидною залозою, високий рівень цукру в крові, випадіння волосся і шкірні реакції в місці ін'єкції. Можливі серйозні побічні ефекти, пов'язані з інтерфероном, включають психози (наприклад, суїцидальна поведінка), проблеми з серцем (наприклад, серцевий напад, низький тиск крові), ураження інших внутрішніх органів, проблеми з кров'ю (наприклад, кількість формених елементів крові падає до небезпечно низького рівня) і нове або погіршення вже наявного аутоімунного захворювання (наприклад, ревматоїдний артрит). Пов'язані з рибавіріном побічні ефекти включають анемію, стомлюваність, дратівливість, висипання, сухість в носі, синусит і кашель. Крім того, рибавірін здатний викликати вади розвитку, так що в процесі лікування і протягом шести місяців після нього треба виключити вагітність у пацієнтів жіночої статі і у жінок - партнерів пацієнтів чоловічої статі.

Деякі пацієнти не завершують лікування через серйозні побічні ефекти, описані вище, у інших пацієнтів (нон-респондерів) продовжують зберігатися визначувані рівні ВГС, незважаючи на лікування, а ще одні пацієнти (релапсери), мабуть, позбуваються вірусу під час терапевтичного лікування, але вірус повертається через деякий час після закінчення режиму лікування. Таким чином, зберігається потреба в альтернативних композиціях і способах лікування (застосовуваних або в поєднанні, або замість інтерферонового агента і/або рибавіріну) для попередження розвитку ураження печінки від гепатиту С. В даному розкритті надані способи одержання однієї з таких сполук - N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)-нафталін-2-іл)метансульфонаміду (сполука (A)) і його солей.

Короткий опис винаходу

Дане розкриття направлене на спосіб одержання N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонаміду (сполука (A)) або його солі, який включає сульфонамідування сульфонату (сполука (5)).

Дане розкриття направлене також на сполуку (A) і її солі, одержані описаним вище способом.

Дане розкриття направлене також на сполуку (A) і її калієву або натрієву сіль, одержану описаним вище способом.

Дане розкриття направлене також на спосіб одержання сполуки (5).

Дане розкриття направлене також на сполуку (4).

Дане розкриття направлене також на різні проміжні сполуки, застосовні для одержання сполуки (4), а також на способи одержання цих проміжних сполук.

Дане розкриття направлене також на композиції (включаючи фармацевтичні композиції), що містять сполуку (A) або її солі, одержані описаними вище способами. Необов'язково, дані композиції можуть включати один або більше додаткових терапевтичних агентів.

Дане розкриття направлене також на способи застосування описаних вище сполук і композицій, наприклад, для інгібування реплікації вірусу рибонуклеїнової кислоти (РНК) (включаючи ВГС) або лікування захворювання, від якого можна вилікувати шляхом інгібування РНК-полімерази ВГС (включаючи гепатит С).

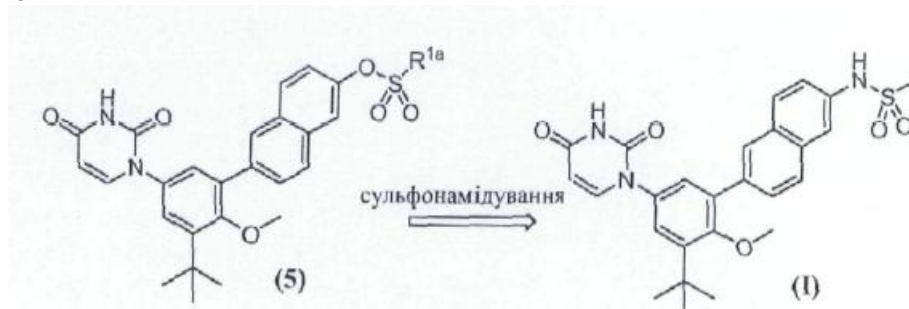
Наступні переваги даного розкриття будуть ясні фахівцю в даній галузі техніки.

Докладний опис винаходу

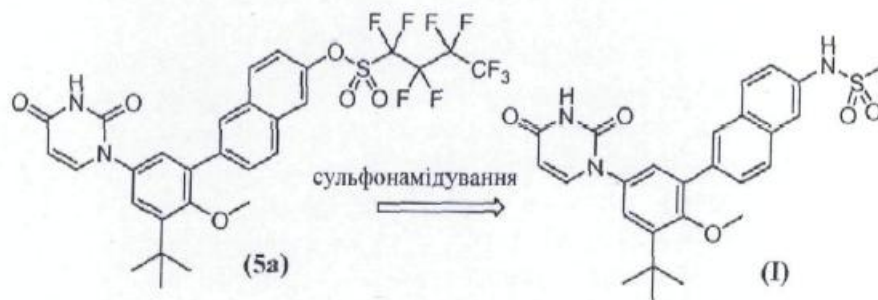
Даний докладний опис призначений лише для ознайомлення інших фахівців в даній галузі з розкриттям, його принципами і його практичним застосуванням, для того, щоб інші фахівці в даній галузі могли пристосувати і застосувати це розкриття в його численних видах, оскільки вони можуть найкращим чином бути придатні до вимог конкретного застосування.

А. Спосіб одержання N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонаміду (сполука I) і відповідної солі

Як обговорювалося вище, дане розкриття частково направлене на спосіб одержання N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонаміду (сполука (A)) або його солі. Сіль сполуки (A) може являти собою калієву сіль, натрієву сіль або будь-яку іншу придатну сіль. У варіантах здійснення сіль сполуки (A) являє собою калієву сіль. У варіантах здійснення сіль сполуки (A) являє собою натрієву сіль. Даний спосіб включає сульфонамідування сполуки (5), в якій R^{1a} являє собою арил, такий як п-толіл або феніл, метил, етил, трифторметил, перфторбутил, або ізомери перфторбутилу і інших вищих і нижчих гомологів, таких як перфторпентил, перфторгексил і перфтороктил, але не обмежуючись ними:

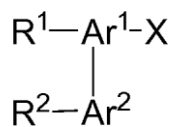


У одному з варіантів здійснення спосіб включає сульфонамідування 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)-нафталін-2-ілу 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату (сполука (5a)):



Сполуку (5) можна сульфонамідувати з використанням попередника каталізатора на основі перехідного металу і ліганду.

У варіантах здійснення, ліганд має структуру, відповідну структурі формули (I)

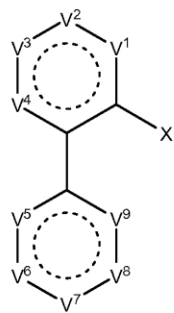


(I)

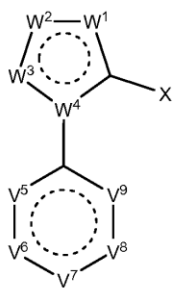
5

в якій X являє собою фосфоровмісний гетероцикл.

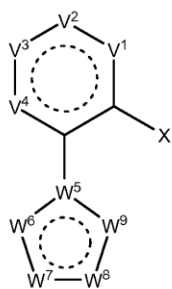
Кожний з Ar^1 і Ar^2 незалежно являє собою арил або гетероарил. Приклади групи Ar^1-Ar^2 наведені в формулах (I-1)-(I-42):



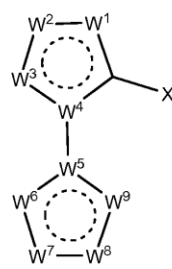
(I-1)



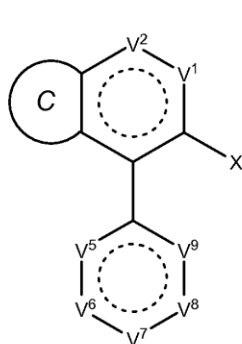
(I-2)



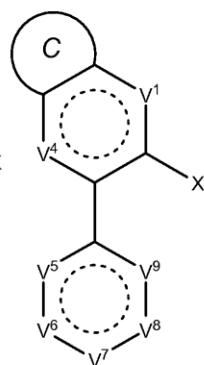
(I-3)



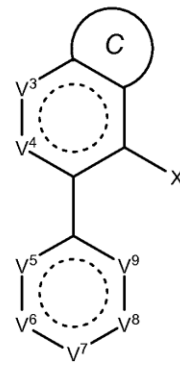
(I-4)



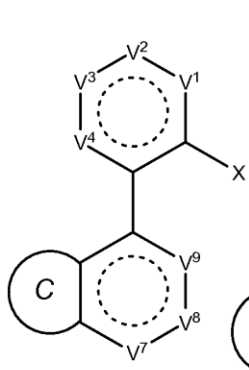
(I-5)



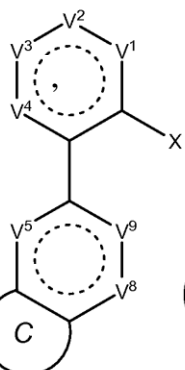
(I-6)



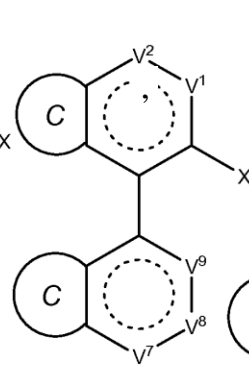
(I-7)



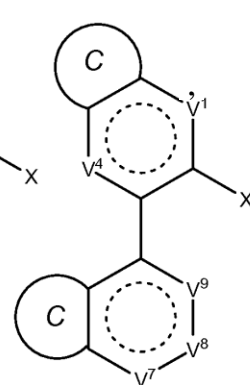
(I-8)



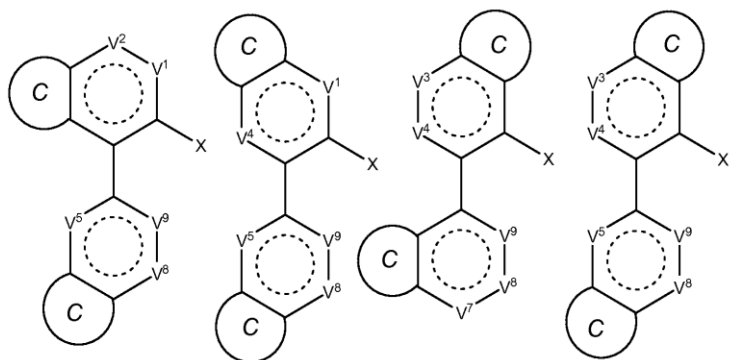
(I-9)



(I-10)



(I-11)

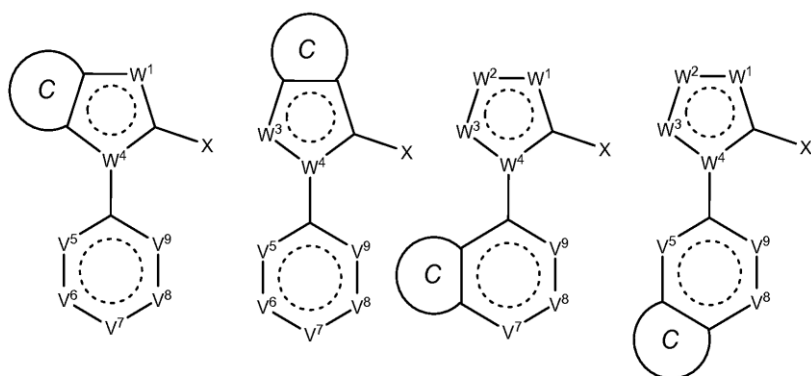


(I-12)

(I-13)

(I-14)

(I-15)

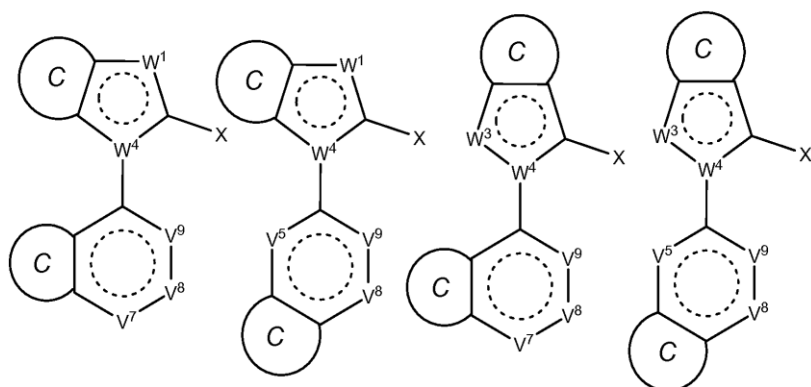


(I-16)

(I-17)

(I-18)

(I-19)

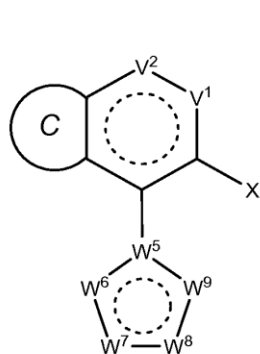


(I-20)

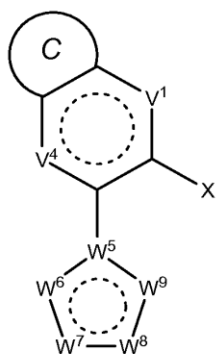
(I-21)

(I-22)

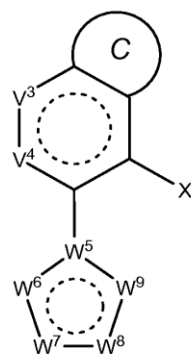
(I-23)



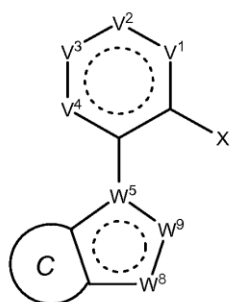
(I-24)



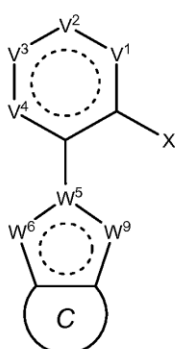
(I-25)



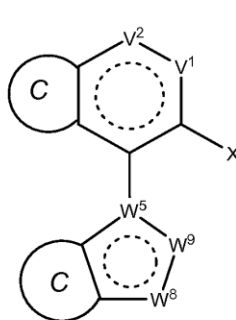
(I-26)



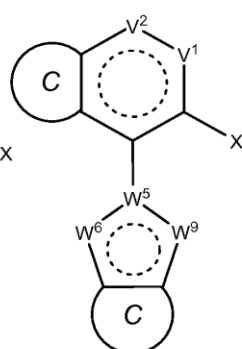
(I-27)



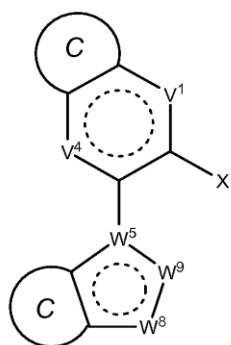
(I-28)



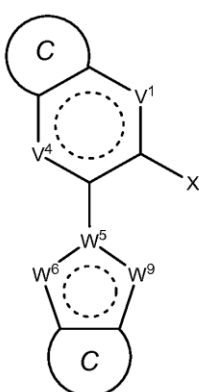
(I-29)



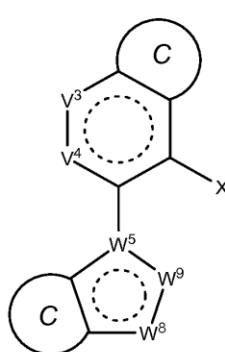
(I-30)



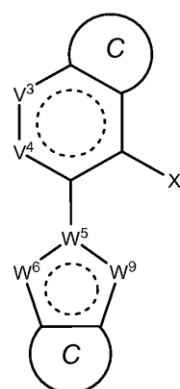
(I-31)



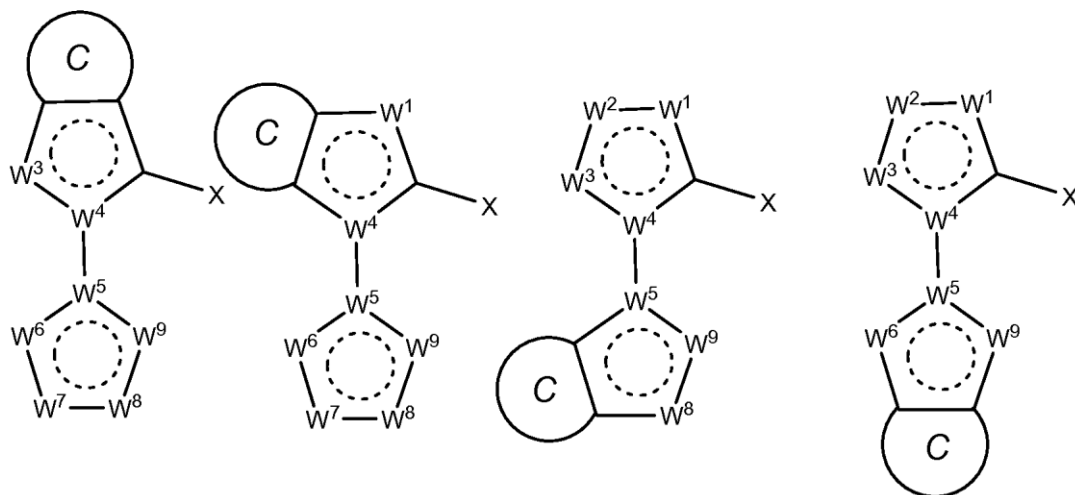
(I-32)



(I-33)



(I-34)

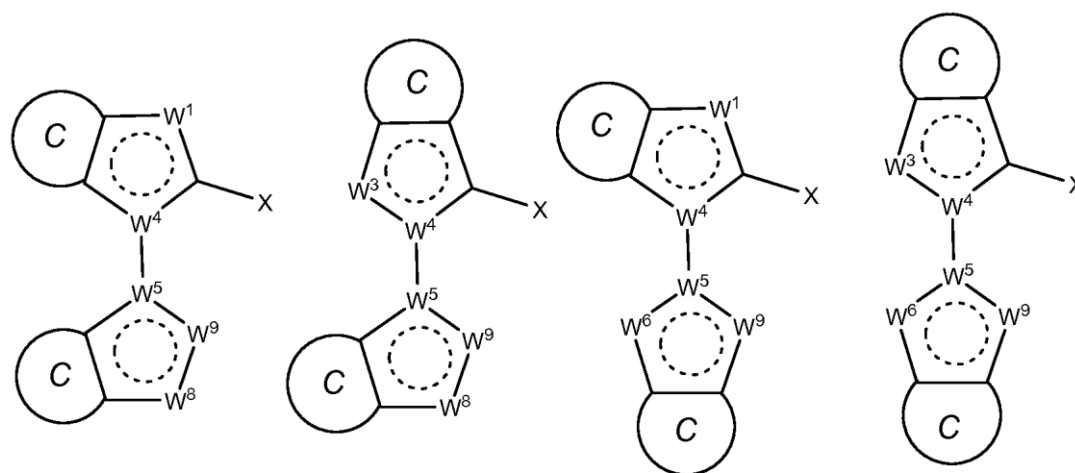


(I-35)

(I-36)

(I-37)

(I-38)



(I-39)

(I-40)

(I-41)

(I-42)

де X являє собою фосфін;

V^1, V^2, V^3 і V^4 незалежно вибирають з CR^1 або N;

V^5, V^6, V^7 і V^8 незалежно вибирають з CR^2 або N;

W^1, W^2 і W^3 незалежно вибирають з CR^1, NR^1, N або O;

W^4 являє собою C або N;

W^5 являє собою C або N;

W^6, W^7, W^8 і W^9 незалежно вибирають з CR^2, NR^2, N або O; а

цикл C, при кожній появі, незалежно конденсований з арилом або конденсований з гетероарилом, не заміщений або заміщений R^1 і R^2 , відповідно, будь-яку кількість разів залежно, наприклад, від стійкості і правила валентності.



означає, що даний 5- або 6-членний цикл є ароматичним.

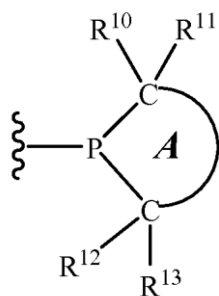
Кожний з Ar^1 і Ar^2 незалежно необов'язково заміщений групами, такими як один або більше R^1 і R^2 , відповідно. Ar^1 і Ar^2 можуть бути незалежно заміщені R^1 і R^2 , відповідно, будь-яку кількість разів залежно, наприклад, від стійкості і правила валентності. Відсутність групи R в будь-якій з формул (I-1)-(I-42) вказує звичайно на те, що дане положення зайняте атомом водню.

У варіантах здійснення групи R^1 і R^2 можуть являти собою необов'язкові замісники, які не перешкоджають каталітичній дії лігандів, при їх використанні в композиції каталізатора в

сполученні із сполуками перехідних металів. У варіантах здійснення R^1 і R^2 незалежно вибирають, при кожній появі, з групи, що складається з водню; аміно; гідроксилу; ціано; галогену; алкілу; алкенілу; алкінілу; галогеналкілу; галогеналкокси; оксоалкілу; алкокси; алкіламіно; діалкіламіно; циклоалкілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; циклоалкокси, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; 5- або 6-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; фенілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; гідроксіалкілу; гідроксіалкокси; алкоксіалкілу; аміноалкілу; N-алкіламіноалкілу; N, N-діалкіламіноалкілу; N, N,N-триалкіламонійалкілу; $L^1-C(O)-OR^{1*}$, $L^1-P(O)-(OR^{1*})_2$ або $L^1-S(O)_2-OR^{1*}$, де L^1 являє собою зв'язок або алкілен, а R^{1*} вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; $L^2-O-C(O)-R^{2*}$, де L^2 являє собою зв'язок або алкілен, а R^{2*} являє собою алкіл або гідроксіалкіл; $L^3-C(O)-NR^3R^{4*}$, де L^3 являє собою зв'язок або алкілен, а кожний з R^3 і R^{4*} незалежно вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; $L^4-NR^5-C(O)-R^{6*}$, де L^4 являє собою зв'язок або алкілен, R^5 являє собою водень або алкіл, а R^{6*} являє собою алкіл або гідроксіалкіл; сульфамойлу; N-(алкіл)сульфамойлу; N, N-(діалкіл)сульфамойлу; сульфонаміді; сульфату; алкілтію і тіоалкілу, або R^1 і R^2 об'єднуються з утворенням алкілену або $-O-(CH_2)_m-O$, де m дорівнює 1, 2, 3 або 4.

У варіантах здійснення, кожний з R^1 і R^2 , заміщений, як показано в кожній з формул (I-1)-(I-42), незалежно являє собою алкіл, алкокси, діалкіламіно, галогеналкіл, фторалкіл або феніл. У варіантах здійснення алкільні групи являють собою C_1-C_3 -алкіл, алкоксигрупи являють собою C_1-C_3 -алкокси, а алкільні групи галогеналкілу і фторалкілу являють собою C_1-C_3 -алкіл. Приклади алкілів включають метил, етил і ізопропіл. Приклади алкокси включають метокси і ізопропокси. Приклад галогеналкілу включає трифторметил. Приклад діалкіламіно включає диметиламіно.

У варіантах здійснення, X являє собою фосфоровмісний гетероцикл формули (Ia)



(Ia)

У даних лігандах, фосфорний гетероцикл, відмічений вище як цикл А ("фосфацикл"), зв'язаний по атому фосфору із заміщеним ароматичним циклом, який, в свою чергу, заміщений іншим ароматичним циклом по сусідньому або ортоатому вуглецю відносно фосфациклу. Фосфацикл містить три або більше атомів циклу, включаючи атом фосфору, і два атоми вуглецю циклу, зв'язані безпосередньо з атомом фосфору.

Цикл А може являти собою фосфорний моноциклічний гетероциклічний цикл, біциклічний гетероциклічний цикл або трициклічний гетероциклічний цикл. Цикл А містить від 0 до 9 атомів циклу крім атома фосфору і 2 атомів вуглецю формули (Ia). Кожний з атомів циклу можна незалежно вибрати з групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту і сірки. Два атоми вуглецю циклу, зв'язані з атомом фосфору, можуть бути зв'язані із замісниками R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} по атому вуглецю, тобто замісники R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} можуть бути зв'язані з фосфациклом через атом вуглецю відповідних замісників. Фосфацикл може необов'язково містити один або більше замісників циклу, вибраних з групи, що складається з алкенілу; алкокси; алкоксіалкілу; алкілу; алкіламіно; алкілтію; алкінілу; аміноалкілу; N-алкіламіноалкілу; N, N-діалкіламіноалкілу; N, N,N-триалкіламонійалкілу; арилалкілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; циклоалкілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; діалкіламіно; галогену; галогеналкілу; фторалкілу; C_{5-6} -гетероарилу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного такими групами,

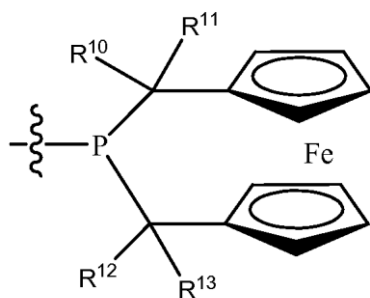
як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; гідрокси; гідроксіалкілу; оксо; екзоциклічного подвійного зв'язку, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил; 3-7-членного спіроциклу, що містить нуль, один або два гетероатоми; фенілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; $L^1-C(O)-OR^{1*}$, $L^1-P(O)-(OR^{1*})_2$ або $L^1-S(O)_2-OR^{1*}$, де L^1 являє собою зв'язок або алкілен, а R^{1*} вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; $L^2-O-C(O)-R^{2*}$, де L^2 являє собою зв'язок або алкілен, а R^{2*} являє собою алкіл або гідроксіалкіл; $L^3-C(O)-NR^{3*}R^{4*}$, де L^3 являє собою зв'язок або алкілен, а кожний з R^{3*} і R^{4*} незалежно вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; $L^4-NR^{5*}-C(O)-R^{6*}$, де L^4 являє собою зв'язок або алкілен, R^{5*} являє собою водень або алкіл, а R^{6*} являє собою алкіл або гідроксіалкіл; і $L^7-NR^{8*}-S(O)_2-R^{9*}$, де L^7 являє собою зв'язок або алкілен, R^{8*} являє собою водень або алкіл, а R^{9*} являє собою алкіл або гідроксіалкіл.

У різних варіантах здійснення цикл А являє собою 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членний цикл, що не містить гетероатомів в циклі, за винятком атома Р, показаного в формулі (Ia). Цикл А може являти собою моноцикл, що не містить місточкових атомів, або цикл А може являти собою поліцикл, такий як біциклічний або трициклічний цикл, що містить місточкові атоми.

У варіантах здійснення кожний з R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} може бути незалежно вибраний з групи, що складається з водню; алкілу; алкенілу; галогеналкілу; алкінілу; оксоалкілу; циклоалкілу, необов'язково заміщеного алкілом, алкенілом, алкінілом, алкокси, ціано, галогеном, галогеналкілом або галогеналкокси; гетероциклілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; C_{5-6} -гетероарилу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; фенілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; гідроксіалкілу; алкоксіалкілу; аміноалкілу; N-алкіламіноалкілу; N, N-діалкіламіноалкілу; N, N,N-триалкіламонійалкілу; тіоалкілу; $L^{13}-C(O)-OR^{14*}$, $L^{13}-P(O)-(OR^{14*})_2$ або $L^{13}-S(O)_2-OR^{14*}$, де L^{13} являє собою зв'язок або алкілен, а R^{14*} вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; $L^{15}-O-C(O)-R^{16*}$, де L^{15} являє собою алкілен, а R^{16*} являє собою алкіл або гідроксіалкіл; $L^{17}-C(O)-NR^{18*}R^{19*}$, де L^{17} являє собою зв'язок або алкілен, а кожний з R^{18*} і R^{19*} незалежно вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; і $L^{20}-NR^{21*}-C(O)-R^{22*}$, де L^{20} являє собою алкілен, R^{21*} являє собою водень або алкіл, а R^{22*} являє собою алкіл або гідроксіалкіл.

Крім замісників, визначених вище для R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} , або, іншими словами, кожний з R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} може незалежно брати участь в утворенні циклу. Наприклад, R^{10} або R^{11} спільно з R^{12} або R^{13} можуть утворювати цикл. R^{10} і R^{11} спільно з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати спіроциклічний цикл і/або R^{12} і R^{13} спільно з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати спіроциклічний цикл. Один або більше з R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} можуть утворювати цикл разом із замісником циклу, що належить до циклу А.

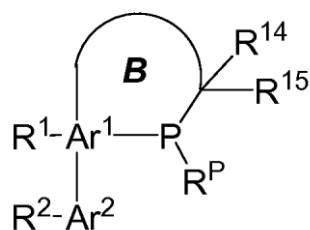
У варіантах здійснення X являє собою фосфоровмісний гетероцикл формули (Ib)



(Ib)

Фосфацикли формули (Ib) зв'язані по атому фосфору з необов'язково заміщеним ароматичним циклом, який, в свою чергу, заміщений іншим ароматичним циклом по сусідньому або ортоатому вуглецю відносно атома фосфору. Фосфацикл містить фероценільну групу, крім атома фосфору і двох атомів вуглецю, безпосередньо зв'язаних з атомом фосфору. Два дані атоми вуглецю, зв'язані з атомом фосфору, в свою чергу, зв'язані із замісниками R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} по атому вуглецю, тобто замісники R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} зв'язані з фосфациклом по атому вуглецю відповідних замісників. R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} є такими, як описані вище.

У варіантах здійснення X конденсований з Ar^1 з утворенням сполуки формули (Ic)



(Ic)

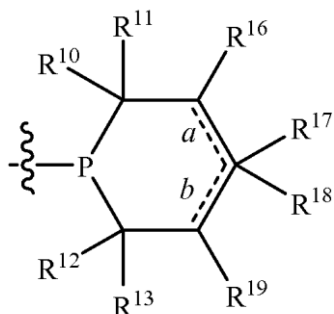
Цикл В являє собою фосфорний гетероцикл (фосфацикл), що містить від 0 до 5 атомів циклу, крім атома фосфору і атома вуглецю циклу формули (Ic). Кожний з атомів циклу можна незалежно вибрати з групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту і сірки. Фосфацикл може також необов'язково містити один або більше замісників циклу, вибраних з групи, що складається з алкенілу; алкокси; алкоксіалкілу; алкілу; алкіламіно; алкілтіо; алкінілу; аміноалкілу; N-алкіламіноалкілу; N, N-діалкіламіноалкілу, N, N,N-триалкіламонійалкілу, арилалкілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; циклоалкілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; діалкіламіно; галогену; галогеналкілу; фторалкілу; C₅₋₆-гетероарилу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; гідрокси; гідроксіалкілу; оксо; екзоциклічного подвійного зв'язку, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил; 3-7-членного спіроциклу, що містить нуль, один або два гетероатоми; фенілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; L¹-C(O)-OR¹, L¹-P(O)-(OR¹)₂ або L¹-S(O)₂-OR¹, де L¹ являє собою зв'язок або алкілен, а R¹ вибирають з групи, що складається з водню, алкілу або гідроксіалкілу; L²-O-C(O)-R², де L² являє собою зв'язок або алкілен, а R² являє собою алкіл або гідроксіалкіл; L³-C(O)-NR³R⁴, де L³ являє собою зв'язок або алкілен, а кожний з R³ і R⁴ незалежно вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; L⁴-NR⁵-C(O)-R⁶, де L⁴ являє собою зв'язок або алкілен, R⁵ являє собою водень або алкіл, а R⁶ являє собою алкіл або гідроксіалкіл; і L⁷-NR⁸-S(O)₂-R⁹, де L⁷ являє собою зв'язок або алкілен, R⁸ являє собою водень або алкіл, а R⁹ являє собою алкіл або гідроксіалкіл.

R¹⁴ і R¹⁵, разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати спіроциклічний цикл. Один або більше з R¹⁴ і R¹⁵ можуть утворювати цикл разом із замісником циклу, наявним в циклі В. Кожний з R¹⁴ і R¹⁵ можна незалежно вибрати з групи, що складається з водню; алкілу; алкенілу; галогеналкілу; оксоалкілу; циклоалкілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил; гетероциклілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; C₅₋₆-гетероарилу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; фенілу, необов'язково заміщеного такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ціано, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси; гідроксіалкілу; алкоксіалкілу; аміноалкілу; N-алкіламіноалкілу; N, N-діалкіламіноалкілу; N, N,N-триалкіламонійалкілу; тіоалкілу; L¹³-C(O)-OR¹⁴, L¹³-P(O)-(OR¹⁴)₂ або L¹³-S(O)₂-OR¹⁴, де L¹³ являє собою зв'язок або алкілен, а R¹⁴ вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; L¹⁵-O-C(O)-R¹⁶, де L¹⁵ являє собою алкілен, а R¹⁶ являє собою алкіл або гідроксіалкіл; L¹⁷-C(O)-NR¹⁸R¹⁹, де L¹⁷ являє собою зв'язок або алкілен, а кожний з R¹⁸ і R¹⁹ незалежно вибирають з групи, що складається з водню, алкілу і гідроксіалкілу; і L²⁰-NR²¹-C(O)-R²², де L²⁰ являє собою алкілен, R²¹ являє собою водень або алкіл, а R²² являє собою алкіл або гідроксіалкіл.

R^P можна вибрати з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклілу і гетероарилу. R^P можна вибрати з групи, що складається з алкілену, алкенілену, алкінілену або -(CR⁴¹R⁴²-O)_q, де один кінець зв'язаний з атомом фосфору фосфациклу, а інший кінець зв'язаний з атомом циклу В, де кожний з R⁴¹ і R⁴² незалежно являє собою водень або алкіл, і де q дорівнює 1 або 2. Іншими словами, якщо R^P являє собою алкілен, алкенілен,

алкінілен або $-(CR^{41}R^{42}-O)_q-$, R^P може бути міточковою групою між атомом фосфору фосфациклу і іншим атомом циклу, що належить до циклу В.

У варіантах здійснення, фосфацикл Х має структуру, відповідну структурі формули (Id)



(Id)

5 в якій групи R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} такі, як описані вище. Фосфацикл формули (Id) являє собою шестичленний цикл, в якому зв'язки а і b являють собою одинарні зв'язки або подвійні зв'язки, за умови, що а і b одночасно не є подвійними зв'язками. --- являє собою зв'язок, що є або одинарним, або подвійним зв'язком.

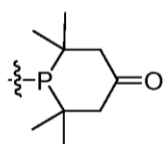
10 У фосфациклах формули (Id) один або більше замісників R^{16} , R^{17} , R^{18} і R^{19} можуть необов'язково утворювати цикл із замісниками R^{10} , R^{11} , R^{12} або R^{13} . Крім того, або альтернативним чином, R^{16} і R^{19} можна незалежно вибрати з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, фторалкілу, алкенілу і алкокси. У варіантах здійснення кожний з R^{16} і R^{19} являє собою водень.

15 R^{17} і R^{18} можуть спільно утворювати карбоніл; екзоциклічний подвійний зв'язок, заміщений такими групами, як алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил; або 3-7-членний спіроцикл, що містить нуль, один або два гетероатоми. У варіантах здійснення алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, якими заміщений екзоциклічний подвійний зв'язок, а також екзоциклічний спіроцикл, необов'язково утворений R^{17} і R^{18} , необов'язково заміщені такими групами, як замісники, що не здійснюють неприйнятного впливу на каталітичну дію відповідного ліганду при використанні в сполученні із сполуками перехідних металів. У варіантах здійснення дані необов'язкові замісники вибирають з групи, описаної для R^1 і R^2 .

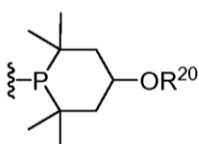
20 Крім того, або альтернативним чином, кожний з R^{17} і R^{18} можна незалежно вибрати з груп, які не здійснюють неприйнятного впливу на каталітичну дію відповідного ліганду при використанні в сполученні із сполуками перехідних металів. Кожний з R^{17} і R^{18} можна незалежно вибрати з водню; галогену; фтору; алкілу; алкенілу; алкінілу; галогеналкілу; фторалкілу; алкокси; алкілтію; N-алкіламіно; N, N-діалкіламіно; заміщеного або незаміщеного циклоалкілу; заміщеного або незаміщеного гетероциклоалкілу; заміщеного або незаміщеного C_{5-6} -гетероарилу; заміщеного або незаміщеного фенілу; заміщеного або незаміщеного арилалкілу; гідроксіалкілу; алкоксиалкілу; аміноалкілу; N-алкіламіноалкілу; N, N-діалкіламіноалкілу; N, N,N-триалкіламонійалкілу; $L^1-C(O)-OR^1$, $L^1-P(O)-(OR^1)_2$ або $L^1-S(O)_2-OR^1$, де R^1 являє собою водень, алкіл або гідроксіалкіл, а L^1 являє собою зв'язок або алкілен; $L^2-O-C(O)-R^2$, де R^2 являє собою алкіл або гідроксіалкіл, а L^2 являє собою зв'язок або алкілен; $L^3-C(O)-NR^3R^4$, де R^3 і R^4 являють собою водень, алкіл або гідроксіалкіл, а L^3 являє собою зв'язок або алкілен; $L^4-NR^5-C(O)-R^6$, де R^5 являє собою водень або алкіл, R^6 являє собою алкіл або гідроксіалкіл, а L^4 являє собою зв'язок або алкілен.

Фосфацикл може включати поліциклічні цикли з місточковими атомами.

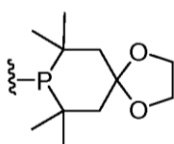
Приклади фосфациклів зі структурою, відповідною формулі (Id), є наступними:



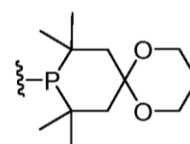
1-1



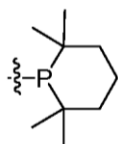
1-2



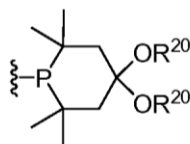
1-3



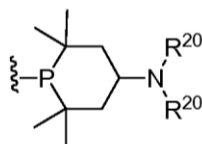
1-4



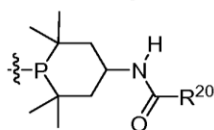
1-5



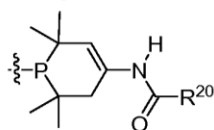
1-6



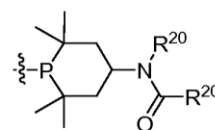
1-7



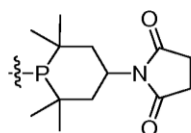
1-8



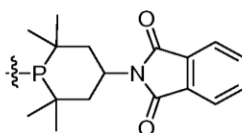
1-9



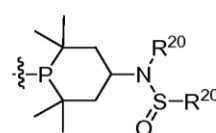
1-10



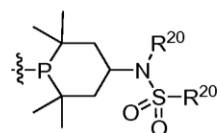
1-11



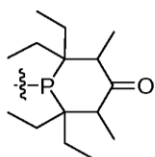
1-12



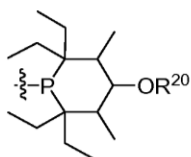
1-13



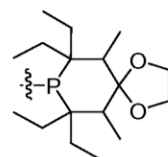
1-14



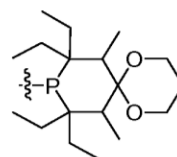
1-15



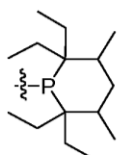
1-16



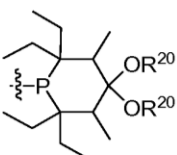
1-17



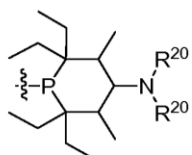
1-18



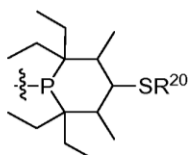
1-19



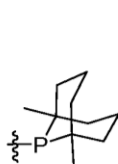
1-20



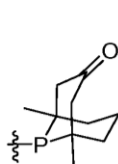
1-21



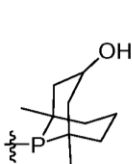
1-22



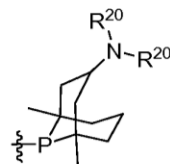
1-23



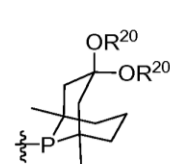
1-24



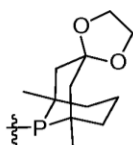
1-25



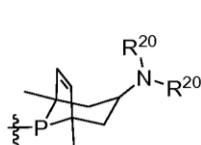
1-26



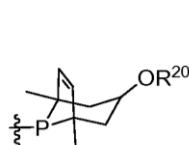
1-27



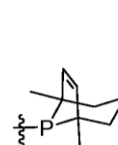
1-28



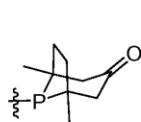
1-29



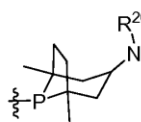
1-30



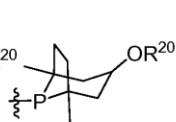
1-31



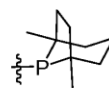
1-32



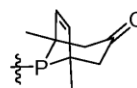
1-33



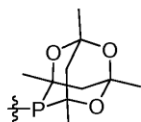
1-34



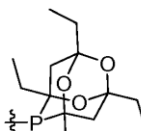
1-35



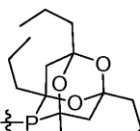
1-36



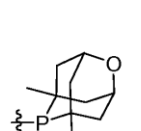
1-37



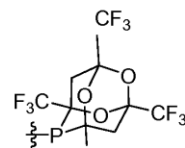
1-38



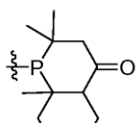
1-39



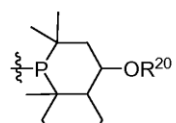
1-40



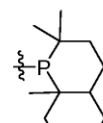
1-41



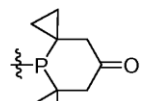
1-42



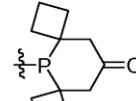
1-43



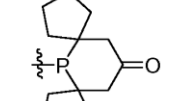
1-44



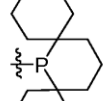
1-45



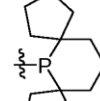
1-46



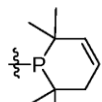
1-47



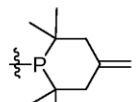
1-48



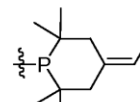
1-49



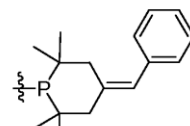
1-50



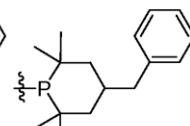
1-51



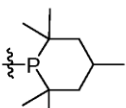
1-52



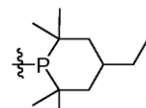
1-53



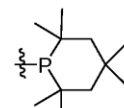
1-54



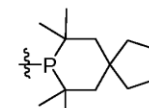
1-55



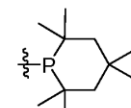
1-56



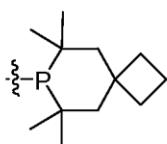
1-57



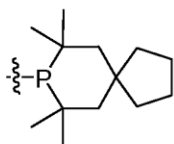
1-58



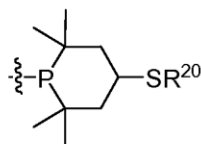
1-59



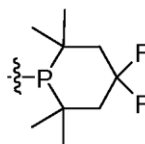
1-60



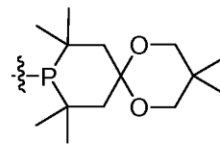
1-61



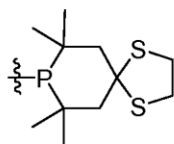
1-62



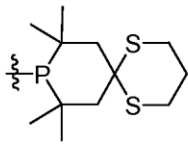
1-63



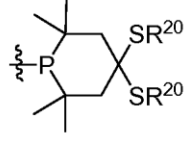
1-64



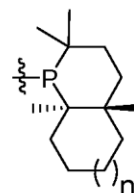
1-65



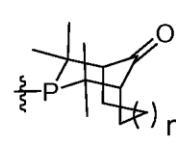
1-66



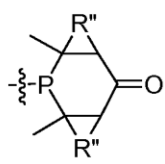
1-67



1-68



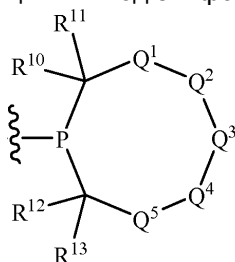
1-69



1-70

Фосфацикли можуть мати хіральні центри, наприклад, такі фосфацикли, як 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-42, 1-43 і 1-44.

У варіантах здійснення основу фосфациклів Х складають цикли, відмінні від 6-членних циклів. Подібні фосфацикли мають структури, відповідні структурі формули (Ie)



(Ie)

Фосфацикл Х формули (Ie) може являти собою 4-членний, 5-членний, 7-членний або 8-членний цикл, що необов'язково містить місточковий фрагмент для одержання поліциклічного циклу.

Q¹ може являти собою зв'язок, -O-, -S-, -N(R²¹)-, =C(R²²)- або -C(R²³)(R²⁴)-; Q² може являти собою зв'язок, -O-, -S-, -N(R²⁵)-, =C(R²⁶)- або -C(R²⁷)(R²⁸)-; Q³ може являти собою зв'язок, -O-, -S-, -N(R²⁹)-, =C(R³⁰)- або -C(R³³)(R³⁰)-; Q⁴ може являти собою зв'язок, -O-, -S-, -N(R³³)-, =C(R³⁴)- або -C(R³⁵)(R³⁶)-; і Q⁵ може являти собою зв'язок, -O-, -S-, -N(R³⁷)-, =C(R³⁸)- або -C(R³⁹)(R⁴⁰)-; де R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ і від R²¹ по R⁴⁰ являють собою замісники циклу. У варіантах здійснення щонайменше один з Q¹, Q², Q³, Q⁴ і Q⁵ не є зв'язком, так що даний фосфацикл містить щонайменше чотири члени циклу.

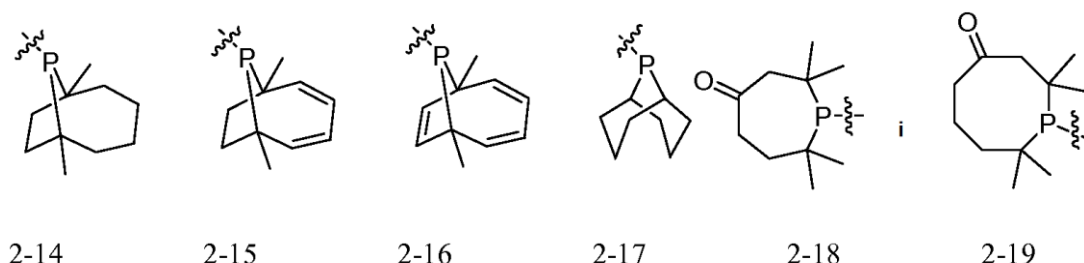
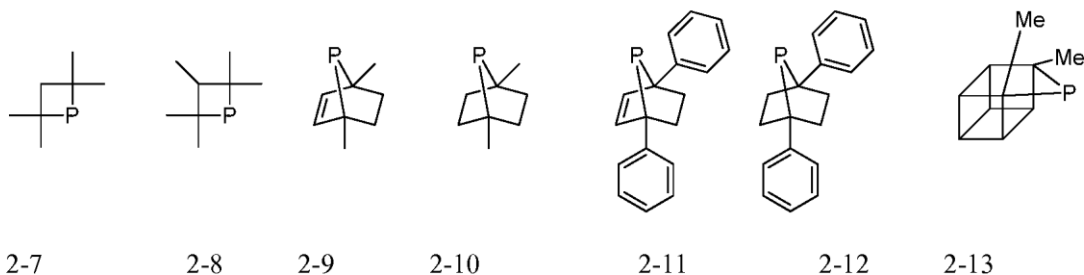
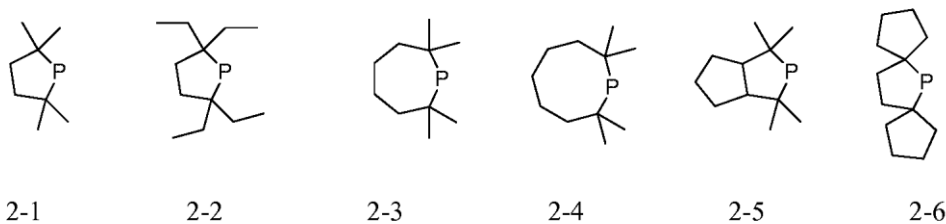
Один або більше із замісників від R²¹ по R⁴⁰ можуть утворювати цикл з іншим замісником циклу. Крім того, або альтернативним чином, кожний із замісників циклу від R²¹ по R⁴⁰ незалежно вибирають з водню; галогену; фтору; алкілу; галогеналкілу; фторалкілу; алкенілу; алкінілу; алкокси; N-алкіламіно; N, N-діалкіламіно; N, N,N-триалкіламонійалкілу; заміщеного або незаміщеного циклоалкілу; заміщеного або незаміщеного гетероциклоалкілу; заміщеного або незаміщеного C₅₋₆-гетероарилу; заміщеного або незаміщеного фенілу; гідроксіалкілу; алкоксіалкілу; аміноалкілу; N-алкіламіноалкілу; N, N-діалкіламіноалкілу; N, N,N-триалкіламонійалкілу; L¹-C(O)-OR^{1'}, L¹-P(O)-(OR^{1'})₂ або L¹-S(O)₂-OR^{1'}, де R^{1'} являє собою водень, алкіл або гідроксіалкіл, а L¹ являє собою зв'язок або алкілен; L²-O-C(O)-R^{2'}, де R^{2'} являє собою алкіл або гідроксіалкіл, а L² являє собою зв'язок або алкілен; L³-C(O)-NR^{3'}R^{4'}, де кожний з

$R^{3''}$ і $R^{4''}$ являє собою водень, алкіл або гідроксialкіл, а L^3 являє собою зв'язок або алкілен; L^4 - $NR^{5''}-C(O)-R^{6''}$, де $R^{5''}$ являє собою водень або алкіл, $R^{6''}$ являє собою алкіл або гідроксialкіл, а L^4 являє собою зв'язок або алкілен; і алкілтіо.

Крім того, або альтернативним чином, два замісники циклу біля одного і того ж атома циклу Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 або Q^5 можуть спільно утворювати карбоніл; екзоциклічний подвійний зв'язок, необов'язково заміщений таким групами, як алкіл, алкеніл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил; або 3-7-членний спіроцикл, що містить нуль, один або два гетероатоми циклу. У варіантах здійснення необов'язкові замісники при екзоциклічному зв'язку або спіроциклі вибирають із замісників, описаних вище для груп R^1 і R^2 .

У варіантах здійснення, в яких фосфацикл формули (Ie) є замісником як група X в групі Ar^1 - Ar^2 формули (I), кожний з R^1 і R^2 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, алкілу, аміноалкілу і алкокси, а кожний з R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} незалежно вибирають з групи, що складається з алкілу, арилу і гетероарилу, і/або R^{10} або R^{11} разом з R^{12} або R^{13} утворюють цикл.

Необмежувальні приклади фосфациклів формули (Ie) являють собою наступне:



У варіантах здійснення фосфацикли формули (Ia), (Id) і (Ie) є замісником як група X в групі Ar^1 - Ar^2 формули (I), в якій групи R^1 і R^2 являють собою водневий або неводневий замісник.

Фосфінові ліганди можуть включати, наприклад, 7,7,9,9-тетраметил-8-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан; 2,2,6,6-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінан; 8,8,10,10-тетраметил-9-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,5-діокса-9-фосфаспіро[5,5]ундекан; 2,2,6,6-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінан-4-ол; 8-(2'',6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан; 1,3,5,7-тетраметил-8-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан; ди-трет-бутил(2'',4'',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфін; ди-трет-бутил(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін; ди-трет-бутил(2'-ізопропокси-1,1'-бінафтил-2-іл)фосфін; 2,2,5,5-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфолан; 2,2,6,6-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфінан; 2,2,7,7-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфепан; 2,2,8,8-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфокан; 1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан; 8-(2'',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан; 6-метокси-N, N-диметил-2'-(7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан-8-іл)біфеніл-2-амін; 8-(2'-метокси-1,1'-бінафтил-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-

- [illegible]

ліганд являє собою 1-(2'',6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 1-(2'-(диметиламіно)біфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 1-(біфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 1-(1,1'-бінафтил-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 1-(2'-метокси-1,1'-бінафтил-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 1-(3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 1-(3,6-диметокси-2'',4'',6'-триметилбіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он, 2,2,6,6-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 2,2,6,6-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропіл-4,5-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфінан-4-он, 1-(3'',5'-диметоксибіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 1-(4'-трет-бутилбіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-он. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-2'-(7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан-8-іл)біфеніл-2-амін. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою N, N-диметил-2'-(7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан-8-іл)біфеніл-2-амін. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 8-(біфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 8-(3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан. У варіантах здійснення фосфіновий ліганд являє собою 8-(3,6-диметокси-2'',4'',6'-триметилбіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан.

Сполуку (5) можна сульфонамідувати в присутності попередника каталізатора на основі перехідного металу. У варіантах здійснення попередник каталізатора на основі перехідного металу являє собою попередник паладієвого каталізатора. Попередники паладієвих каталізаторів можуть включати, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), дихлорбіс(три-о-толілфосфін)паладій(II), ацетат паладію(II), [1,1'-біс(біфенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладій(II), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0), дихлор(добензиліденацетон)дипаладій(II), дихлортрис(циклогексилфосфін)паладій(II), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II), хлор(η³-аліл)паладій(II)димер-трифенілфосфін, хлорид паладію(II), бромід паладію(II), біс(ацетонітрил)дихлорпаладій(II) і будь-який інший придатний попередник паладієвого каталізатора. У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою дихлорбіс(три-о-толілфосфін)паладій(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою ацетат паладію(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою [1,1'-біс(біфенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладій(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою трис(добензиліденацетон)дипаладій(0). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою бромід паладію(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою хлорид паладію(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою біс(ацетонітрил)дихлорпаладій(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою дихлор(добензиліденацетон)дипаладій(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою дихлортрис(циклогексилфосфін)паладій(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою хлор(η³-аліл)паладій(II)димер-трифенілфосфін.

У варіантах здійснення сполуку (5) сульфонамідують в присутності розчинника. Розчинники можуть включати, наприклад, тетрагідрофуран, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, 1,2-диметоксіетан, 1,4-діоксан, ацетонітрил, циклопентилметиловий ефір, толуол, бензол, третаміловий спирт і трет-бутиловий спирт, 2-метилтетрагідрофуран, етилацетат, ізопропілацетат, анізол, трифтортолуол і будь-який інший придатний розчинник і їх поєднання. У варіантах здійснення розчинник являє собою тетрагідрофуран. У варіантах здійснення розчинник являє собою N, N-диметилформамід. У варіантах здійснення розчинник являє собою N, N-диметилацетамід. У варіантах здійснення розчинник являє собою N-метилпіролідон. У варіантах здійснення розчинник являє собою диметилсульфоксид. У варіантах здійснення розчинник являє собою 1,2-диметоксіетан. У варіантах здійснення розчинник являє собою 1,4-діоксан. У варіантах здійснення розчинник являє собою ацетонітрил. У варіантах здійснення розчинник являє собою циклопентилметиловий ефір. У варіантах здійснення розчинник являє собою толуол. У

варіантах здійснення розчинник являє собою бензол. У варіантах здійснення розчинник являє собою третаміловий спирт. У варіантах здійснення розчинник являє собою трет-бутиловий спирт. У варіантах здійснення розчинник являє собою 2-метилтетрагідрофуран. У варіантах здійснення розчинник являє собою етилацетат. У варіантах здійснення розчинник являє собою ізопропілацетат. У варіантах здійснення розчинник являє собою анізол. У варіантах здійснення розчинник являє собою трифтортолуол.

Сполуку (5) можна сульфонамідувати в присутності основи. Основи можуть включати, наприклад, ортофосфат калію, карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, трет-бутилат натрію, трет-бутилат калію, фенолят натрію, біс(триметилсиліл)амід літію, діізопропіламід літію і будь-яку іншу придатну основу і їх поєднання. У варіантах здійснення основа являє собою ортофосфат калію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат цезію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат калію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат натрію. У варіантах здійснення основа являє собою трет-бутилат натрію. У варіантах здійснення основа являє собою трет-бутилат калію. У варіантах здійснення основа являє собою фенолят натрію. У варіантах здійснення основа являє собою біс(триметилсиліл)амід літію. У варіантах здійснення основа являє собою діізопропіламід літію.

Сполуку (5) можна сульфонамідувати при температурі від близько 20 °C до близько 130 °C або від близько 60 °C до близько 100 °C. У варіантах здійснення сполуку (5) сульфонаміднують при температурі близько 60 °C, потім близько 85 °C і, нарешті, близько 95 °C.

Сполуку (5) можна сульфонамідувати в інертній атмосфері. У варіантах здійснення інертна атмосфера забезпечується за рахунок присутності азоту. У варіантах здійснення інертна атмосфера забезпечується за рахунок присутності аргону.

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в атмосфері аргону в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і ди-трет-бутил-(2",4",6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфіну, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в атмосфері аргону в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 7,7,9,9-тетраметил-8-(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 2,2,6,6-тетраметил-1-(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінану, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 8,8,10,10-тетраметил-9-(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,5-діокса-9-фосфаспіро[5.5]ундекану, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 2,2,6,6-тетраметил-1-(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінан-4-олу, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 8-(2",6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 1,3,5,7-тетраметил-8-(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декану, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 8-(2",6'-диметоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 6-метокси-N, N-диметил-2'-(7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декан-8-іл)біфеніл-2-аміну, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 8-(2'-метокси-1,1'-бінафтил-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану, одержуючи сполуку (A).

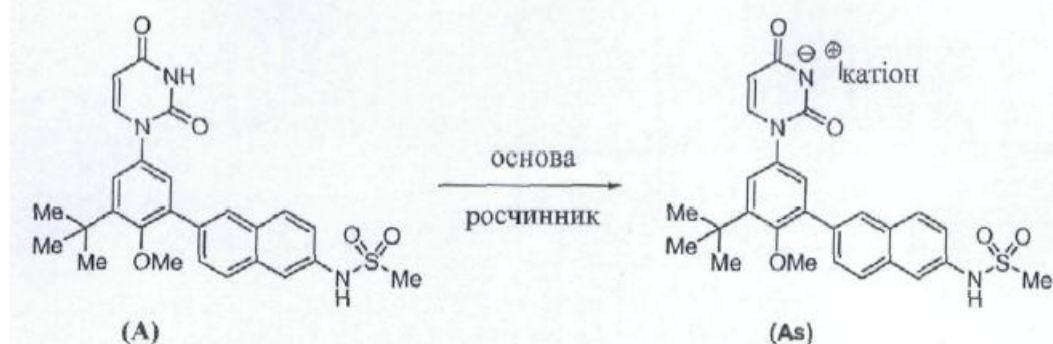
У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 8-(1,1'-бінафтил-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 7,7,9,9-тетраметил-8-(2-(нафталін-1-іл)феніл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану, одержуючи сполуку (A).

У одному з варіантів здійснення сполуку (5) вводять у взаємодію з метансульфонамідом в третаміловому спирті в присутності ортофосфату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 7,7,9,9-тетраметил-8-(2-(нафталін-2-іл)феніл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану, одержуючи сполуку (A).

Сполуки формули (A) можна перевести у відповідну сіль. Сіль сполуки (A) може бути переважно через одну або більше властивостей даної солі, наприклад, таких як підвищена фармацевтична стабільність при різних значеннях температури і вологості або бажана розчинність у воді або інших розчинниках. У випадку, коли сіль призначена для введення пацієнту (наприклад, на протилежність використанню *in vitro*), вважається, що дана сіль є фармацевтично прийнятною і/або фізіологічно сумісною. Відповідно, термін "фармацевтично прийнятна" використовують в даному описі як прикметник для позначення того, що модифікований іменник придатний для застосування як фармацевтичний продукт або як частина фармацевтичного продукту. Фармацевтично прийнятні солі включають солі, звичайно застосовувані для одержання солей лужних металів і для одержання адитивних солей з вільними кислотами або вільними основами. Загалом, дані солі звичайно можна одержати стандартним способом, наприклад, вводючи у взаємодію відповідну кислоту або основу із сполукою даного розкриття. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі сполук формули (A) включають, наприклад, солі металів і органічні солі. Солі металів можуть включати солі лужних металів (група Ia), солі лужноземельних металів (група IIa) і інші фізіологічні прийнятні солі металів. Подібні солі можна одержати за участі алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку.

У одному з варіантів здійснення, сполуки формули (A) можна перевести у відповідну сіль, сполуку (As), обробкою основою, розчинником або основою в розчиннику:



Основи можуть включати, наприклад, гідроксид калію, гідроксид натрію і будь-яку іншу придатну основу. У варіантах здійснення основа являє собою гідроксид калію. У варіантах здійснення основа являє собою гідроксид натрію. Розчинники можуть включати, наприклад, диметилсульфоксид, 2-пропанол, воду і будь-який інший придатний розчинник або їх суміші. У одному з варіантів здійснення сполуку (A) вводять у взаємодію з гідроксидом натрію в суміші диметилсульфоксиду, 2-пропанолу і води, одержуючи сполуку (As) у вигляді натрієвої солі. У одному з варіантів здійснення перетворення у відповідну сіль проводять при температурі приблизно 68 °C.

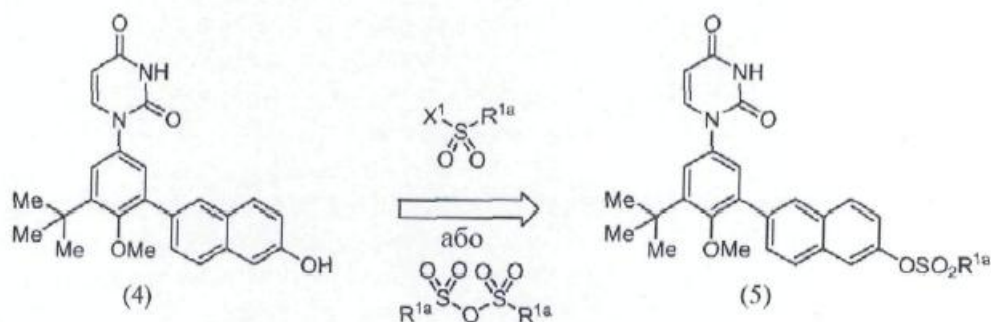
Органічні солі сполуки (A) можна одержати з амінів, таких як трометамін, діетиламін, N, N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін (N-метилглуксамін) і прокаїн. Основні азотовмісні групи можна кватернізувати такими агентами, як нижчі алкіл(C₁-C₆)галогеніди (наприклад, метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, броміди і йодиди), діалкілсульфати (наприклад, диметил, діетил, дибутил і діамілсульфати), довголанцюжкові галогеніди (наприклад, децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди), арилалкілгалогеніди (наприклад, бензил- і фенетилброміди), і іншими.

Дане розкриття також направлене на конкретні солі і поліморфи деяких розкритих сполук, включаючи проміжні сполуки розкритих способів, а також композиції, що містять подібні сполуки,

солі і поліморфи, і способи їх одержання. Наприклад, дане розкриття частково направлене на кристалічні форми N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонамід (сполука (A)) і на відповідні натрієві і калієві солі, а саме сольват, гідрат, і кристалічні форми, що не містять розчинника, описані в міжнародних патентних публікаціях №№ WO 2009/039134 і WO 2009/039127, які включені тут посиланням.

В. Спосіб одержання 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-ілу 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату (сполука 5)

Сполуку (5) можна одержати, вводячи у взаємодію 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (сполука (4)) з сульфонілфторидом, сульфонілхлоридом або ангідридом сульфонової кислоти, де X^1 являє собою хлор або фтор, а R^{1a} являє собою п-толіл, феніл, метил, етил, трифторметил, перфторбутил або ізомери перфторбутилу і інших вищих і нижчих гомологів, такі як перфторпентил, перфторгексил і перфтороктил, але не обмежуючись ними:



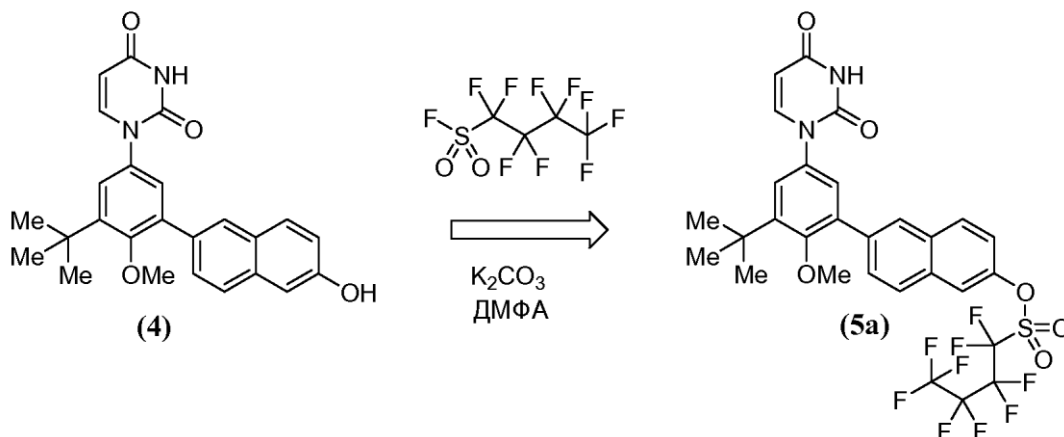
Сполуку (4) можна сульфонувати в присутності основи. Основи можуть включати, наприклад, гідрид натрію, гідроксид натрію, метилат натрію, етилат натрію, трет-бутилат натрію, гідрид калію, гідроксид калію, метилат калію, етилат калію, трет-бутилат калію, карбонат калію, карбонат цезію, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, триетиламін, діізопропілетиламін, 4-метилморфолін, піридин, 2,6-диметилпіридин або будь-яку іншу придатну основу. У варіантах здійснення основа являє собою гідрид натрію. У варіантах здійснення основа являє собою гідроксид натрію. У варіантах здійснення основа являє собою метилат натрію. У варіантах здійснення основа являє собою етилат натрію. У варіантах здійснення основа являє собою трет-бутилат натрію. У варіантах здійснення основа являє собою гідрид калію. У варіантах здійснення основа являє собою гідроксид калію. У варіантах здійснення основа являє собою метилат калію. У варіантах здійснення основа являє собою етилат калію. У варіантах здійснення основа являє собою трет-бутилат калію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат калію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат цезію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат натрію. У варіантах здійснення основа являє собою гідрокарбонат натрію. У варіантах здійснення основа являє собою триетиламін. У варіантах здійснення основа являє собою діізопропілетиламін. У варіантах здійснення основа являє собою 4-метилморфолін. У варіантах здійснення основа являє собою піридин. У варіантах здійснення основа являє собою 2,6-диметилпіридин.

Сполуку (4) можна сульфонувати в присутності розчинника. Розчинники можуть включати, наприклад, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, диметилсульфоксид, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, 1,2-диметоксіетан, 1,4-діоксан, ацетонітрил, дихлорметан, хлороформ, діетиловий ефір або будь-який інший придатний розчинник або їх суміші. У варіантах здійснення розчинник являє собою тетрагідрофуран. У варіантах здійснення розчинник являє собою 2-метилтетрагідрофуран. У варіантах здійснення розчинник являє собою диметилсульфоксид. У варіантах здійснення розчинник являє собою N, N-диметилформамід. У варіантах здійснення розчинник являє собою N, N-диметилацетамід. У варіантах здійснення розчинник являє собою N-метилпіролідон. У варіантах здійснення розчинник являє собою 1,2-диметоксіетан. У варіантах здійснення розчинник являє собою 1,4-діоксан. У варіантах здійснення розчинник являє собою ацетонітрил. У варіантах здійснення розчинник являє собою дихлорметан. У варіантах здійснення розчинник являє собою хлороформ. У варіантах здійснення розчинник являє собою діетиловий ефір.

Сполуку (4) можна сульфонувати при температурі від близько -15°C до близько 50°C або від близько -5°C до близько 30°C . У одному з варіантів здійснення сполуку (4) сульфонується при температурі навколишнього середовища.

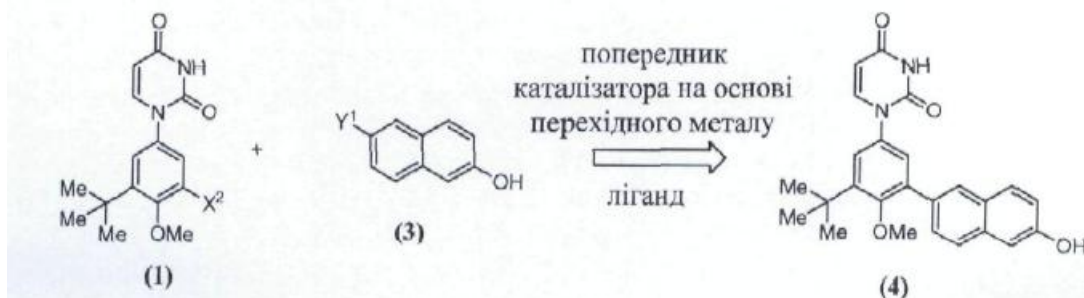
Сполуку (4) можна сульфонувати в інертній атмосфері. У варіантах здійснення інертна атмосфера забезпечується за рахунок присутності азоту. У варіантах здійснення інертна атмосфера забезпечується за рахунок присутності аргону.

- 5 У одному з варіантів здійснення сполуку (4) вводять у взаємодію з перфторбутансульфонілфторидом в інертній атмосфері азоту в N, N-диметилформаміді при температурі навколишнього середовища в присутності карбонату калію, одержуючи сполуку (5a)



С. Спосіб одержання 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (сполука (4))

- 10 Дане розкриття частково направлене на 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (сполука (4)) або на його сіль. Сполуку (4) можна одержати, вводячи у взаємодію сполуку (1) із сполукою (3) в умовах реакції Сузукі, в присутності попередника каталізатора на основі перехідного металу, основи і ліганду.



- 15 X^2 в сполуці (1) може являти собою хлор, бром або йод. У варіантах здійснення X^2 являє собою хлор. У варіантах здійснення X^2 являє собою бром. У наступному варіанті здійснення X^2 являє собою йод. Сполука (1) може включати, наприклад, 1-(3-трет-бутил-5-хлор-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (сполука (1a)), 1-(3-бром-5-трет-бутил-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (сполука (1b)) або 1-(3-трет-бутил-5-йод-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (сполука (1c)). Одержання сполуки (1) описане в наведеному далі прикладі 1, а також в міжнародній патентній публікації № WO 2009/039127, яка включена в даний опис посиланням.

- 20 Y^1 в сполуці (3) може являти собою боронову кислоту, боратний ефір або боратну сіль. У варіантах здійснення Y^1 являє собою боронову кислоту. У варіантах здійснення Y^1 являє собою боратний ефір. У варіантах здійснення Y^1 являє собою боратну сіль. Сполука (3) може включати, наприклад, 6-гідроксинафталін-2-ілборонову кислоту (сполука (3a)), трифтор(6-гідроксинафталін-2-іл)борат калію (сполука (3b)) і 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)нафталін-2-ол (сполука (3c)), кожна з яких є комерційно доступною.

- 30 Реакцію крос-сполучення можна проводити в присутності попередника каталізатора. Каталізатор може являти собою, наприклад, кремнієвий, борний, олов'яний, цинковий або будь-який інший придатний каталізатор. У варіантах здійснення даний каталізатор являє собою попередник каталізатора. У варіантах здійснення попередник каталізатора на основі перехідного металу являє собою попередник паладієвого каталізатора. Попередники паладієвих каталізаторів можуть включати, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат

паладію(II), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій, комплекс [1,1'-біс(біфенілфосфін)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном або будь-який інший придатний попередник паладієвого каталізатора. У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0). У варіантах здійснення
 5 попередник паладієвого каталізатора являє собою дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою трис(добензиліденацетон)дипаладій(0). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою ацетат паладію(II). У варіантах здійснення попередник паладієвого каталізатора являє собою дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій. У варіантах здійснення
 10 попередник паладієвого каталізатора являє собою комплекс [1,1'-біс(біфенілфосфін)фероцен]дихлорпаладію(II) з хлористим метиленом.

Реакцію крос-сполучення можна проводити в присутності ліганду. У варіантах здійснення ліганд являє собою фосфін. Ліганди можуть включати, наприклад, три-трет-бутилфосфін, трициклогексилфосфін, трис(2-фурил)фосфін, 2,2'-біс(біфенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан, біфеніл-2-ілдициклогексилфосфін,
 15 ілдициклогексилфосфін, дициклогексил(2'',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін, дициклогексил(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін або будь-який інший придатний ліганд. У варіантах здійснення ліганд являє собою три-трет-бутилфосфін. У варіантах здійснення ліганд являє собою трициклогексилфосфін. У варіантах здійснення ліганд являє собою трис(2-фурил)фосфін. У варіантах здійснення ліганд являє собою 2,2'-біс(біфенілфосфіно)-1,1'-бінафтил. У варіантах здійснення ліганд являє собою 1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло-[3.3.1.1^{3,7}]декан. У варіантах здійснення ліганд являє собою біфеніл-2-ілдициклогексилфосфін. У варіантах здійснення ліганд являє собою дициклогексил(2'',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін. У варіантах здійснення ліганд являє собою
 25 дициклогексил(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін.

Сполуку (1) можна вводити у взаємодію із сполукою (3) в присутності основи. Основи можуть включати, наприклад, ортофосфат калію, карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, трет-бутилат калію, фторид цезію або будь-яку іншу придатну основу. У варіантах здійснення основа являє собою ортофосфат калію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат цезію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат калію. У варіантах здійснення основа являє собою карбонат натрію. У варіантах здійснення основа являє собою трет-бутилат калію. У варіантах здійснення основа являє собою фторид цезію.

Сполуку (1) можна вводити у взаємодію із сполукою (3) в присутності розчинника. Розчинники можуть включати, наприклад, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, N, N-диметилформамід, 1,2-диметоксіетан, 1,4-діоксан, етанол, толуол, воду або будь-який інший придатний розчинник або їх суміш. У варіантах здійснення розчинник являє собою тетрагідрофуран. У варіантах здійснення розчинник являє собою N, N-диметилформамід. У варіантах здійснення розчинник являє собою 1,2-диметоксіетан. У варіантах здійснення розчинник являє собою 1,4-діоксан. У варіантах здійснення розчинник являє собою етанол. У варіантах здійснення розчинник являє собою толуол. У варіантах здійснення розчинник являє собою воду.

Сполуку (1) можна вводити у взаємодію із сполукою (3) при температурі від близько 20 °С до близько 130 °С або від близько 40 °С до близько 80 °С. У одному з варіантів здійснення реакцію проводять при температурі навколишнього середовища або підвищеній температурі. У одному з варіантів здійснення реакцію проводять приблизно при 65 °С. Температуру можна регулювати за допомогою або звичайного, або мікрохвильового нагрівання.

Сполуку (1) можна вводити у взаємодію із сполукою (3) в інертній атмосфері. У варіантах здійснення інертна атмосфера забезпечується за рахунок присутності азоту. У варіантах здійснення інертна атмосфера забезпечується за рахунок присутності аргону.

У одному з варіантів здійснення 1-(3-трет-бутил-5-йод-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (сполука (1c)) вводять у взаємодію з 6-гідроксинафталін-2-ілбороновою кислотою (сполука (3a)) в тетрагідрофурані в присутності ортофосфату калію, 1,3,5,7-тетраметил-8-метил-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декану і
 50 трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), одержуючи 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)-піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (сполука (4)).

D. Визначення

Наступні терміни, використані в описі і в прикладеній формулі винаходу, мають вказане значення, якщо не указано інакше.

Використаний в даному описі термін "алкеніл" означає лінійний або розгалужений
 60 вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю і містить щонайменше один

вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, утворений при видаленні двох атомів водню. Типові приклади алкенілу включають етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 5-гексеніл, 2-гептеніл, 2-метил-1-гептеніл і 3-деценіл, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "алкокси" означає алкільну групу, визначену в даному описі, приєднану до вихідного молекулярного фрагмента через атом кисню. Типові приклади алкокси включають метокси, етокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, третбутокси, пентилокси і гексилокси, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "алкоксіалкіл" означає алкоксигрупу, визначену в даному описі, приєднану до вихідного молекулярного фрагмента через алкільну групу, визначену в даному описі. Типові приклади алкоксіалкілу включають третбутоксиметил, 2-етоксіетил, 2-метоксіетил і метоксиметил, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "алкіл" означає лінійний або розгалужений, насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Термін "нижчий алкіл" або "C₁₋₆-алкіл" означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Термін "C₁₋₃-алкіл" означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, вторбутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл і н-децил, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "алкіламіно" означає алкільну групу, визначену в даному описі, приєднану до вихідного молекулярного фрагмента через аміногрупу, визначену в даному описі. Типові приклади алкіламіно включають метиламіно, етиламіно і вторбутиламіно, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "N-алкіламіноалкіл" означає алкільну групу, визначену в даному описі, приєднану до вихідного молекулярного фрагмента через аміноалкільну групу, визначену в даному описі. Типові приклади N-алкіламіноалкілу включають метиламіноетил і метиламіно-2-пропіл, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "алкілкарбоніл" означає алкільну групу, визначену в даному описі, приєднану до вихідного молекулярного фрагмента через карбонільну групу, визначену в даному описі. Типові приклади алкілкарбонілу включають ацетил, 1-оксопропіл, 2,2-диметил-1-оксопропіл, 1-оксобутил і 1-оксопентил, але не обмежуються ними.

Термін "алкілен" означає двовалентну групу, одержану з вуглеводню з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Типові приклади алкілену включають -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- і -CH₂CH(CH₃)CH₂-, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "N-(алкіл)сульфамойл" означає алкільну групу, визначену в даному описі, приєднану до вихідного молекулярного фрагмента через сульфамойлну групу, визначену в даному описі. Типові приклади N-(алкіл)сульфамойлу включають N-метилсульфамойл і N-етилсульфамойл, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "алкілтіо" означає алкільну групу, визначену в даному описі, приєднану до вихідного молекулярного фрагмента через атом сірки. Типові приклади алкілтіо включають метилтіо, етилтіо, трет-бутилтіо і гексилтіо, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "алкініл" означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю і включає щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Типові приклади алкінілу включають ацетиленіл, 1-пропініл, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-пентиніл і 1-бутиніл, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "аміно" означає -NH₂-групу.

Використаний в даному описі термін "аміноалкіл" означає щонайменше одну аміногрупу, визначену в даному описі, приєднану до вихідного молекулярного фрагмента через алкільну групу, визначену в даному описі. Типові приклади аміноалкілу включають амінометил, 2-аміноетил, 2-метил-2-гідроксіетил і 2-амінопропіл, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "арил" означає феніл або біциклічний арил. Біциклічний арил являє собою нафтил або феніл, конденсований з моноциклічним циклоалкілом, або феніл, конденсований з моноциклічним циклоалкенілом. Типові приклади арильних груп включають дигідроінденіл, інденіл, нафтил, дигідронафталеніл і тетрагідронафталеніл, але не обмежуються ними. Біциклічний арил зв'язаний з вихідним молекулярним фрагментом по будь-якому атому вуглецю, що міститься в даній біциклічній кільцевій системі. Арильні групи даного розкриття можуть бути незаміщеними або заміщеними.

Використаний в даному описі термін "ціано" означає -CN-групу.

Використаний в даному описі термін "циклоалкокси" означає циклоалкільну групу, визначену в даному описі, приєднану до вихідної молекулярної групи по атому кисню. Типові приклади циклоалкокси включають циклогексилокси і циклопропокси, але не обмежуються ними.

Використаний в даному описі термін "циклоалкіл" або "циклоалкан" означає моноциклічний, біциклічний або трициклічний циклоалкіл. Моноциклічний циклоалкіл означає карбоциклічну систему, що містить від трьох до восьми атомів вуглецю, нуль гетероатомів і нуль подвійних зв'язків. Приклади моноциклічних систем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил, але не обмежуються ними. Біциклічний циклоалкіл являє собою моноциклічний циклоалкіл, конденсований з моноциклічним циклоалкільним циклом, або місточкову моноциклічну циклічну систему, в якій два несусідні атоми вуглецю моноциклічного циклу зв'язані алкіленовим містком, що містить один, два, три, або чотири атоми вуглецю. Типові приклади біциклічних циклічних систем включають біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.1]нонан і біцикло[4.2.1]нонан, але не обмежуються ними. Прикладами трициклічних циклоалкілів є біциклічний циклоалкіл, конденсований з моноциклічним циклоалкілом, або біциклічний циклоалкіл, в якому два несусідні атоми вуглецю циклічної системи зв'язані алкіленовим містком з 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю. Типові приклади трициклічних циклічних систем включають трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонан (октагідро-2,5-метанпентален або норадамантан) і трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (адамантан), але не обмежуються ними. Дані моноциклічні, біциклічні і трициклічні циклоалкіли можуть бути незаміщеними або заміщеними і зв'язані з вихідним молекулярним фрагментом по будь-якому придатному для заміщення атому, що входить в циклічну систему.

Використовуваний в даному описі термін "діалкіламіно" означає дві незалежно вибрані алкільні групи, визначені в даному описі, сполучені з вихідним молекулярним фрагментом через аміногрупу, визначену в даному описі. Типові приклади діалкіламіно включають N, N-диметиламіно, N-етил-N-метиламіно і N-ізопропіл-N-метиламіно, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "N, N-діалкіламіноалкіл" означає дві незалежно вибрані алкільні групи, визначені в даному описі, сполучені з вихідним молекулярним фрагментом через аміноалкільну групу, визначену в даному описі. Типові приклади N, N-діалкіламіноалкілу включають N, N-диметиламінометил і N, N-метил(2-пропіл)аміноетил, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "N, N-(діалкіл)сульфамойл" означає дві незалежно вибрані алкільні групи, визначені в даному описі, сполучені з вихідним молекулярним фрагментом через сульфамойлну групу, визначену в даному описі. Типові приклади N, N-(діалкіл)сульфамойлу включають N, N-диметилсульфамойл і N-метил-N-етилсульфамойл, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "галоген" або "галоїд" означає Cl, Br, I або F.

Використовуваний в даному описі термін "галогеналкокси" означає щонайменше один атом галогену, визначеного в даному описі, сполучений з вихідним молекулярним фрагментом через алкоксигрупу, визначену в даному описі. Типові приклади галогеналкокси включають хлорметокси, 2-фторетокси, трифторметокси і пентафторетокси, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "галогеналкіл" означає алкільну групу, визначену в даному описі, в якій один, два, три, чотири, п'ять або шість атомів водню заміщені галогеном. Типові приклади галогеналкілу включають хлорметил, 2-фторетил, 2,2,2-трифторетил, трифторметил, дифторметил, пентафторетил, 2-хлор-3-фторпентил і трифторпропіл, такий як 3,3,3-трифторпропіл, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "гетероарил" означає моноциклічний гетероарил або біциклічний гетероарил. Моноциклічний гетероарил являє собою п'яти- або шестичленний цикл. П'ятичленний цикл містить два подвійні зв'язки. П'ятичленний цикл може містити один гетероатом, вибраний з O або S, або один, два, три або чотири атоми азоту і, необов'язково, один атом кисню або сірки. Шестичленний цикл містить три подвійні зв'язки і один, два, три або чотири атоми азоту. Типові приклади моноциклічного гетероарилу включають фураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, 1,3-оксазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, тіадіазоліл, 1,3-тіазоліл, тієніл, тριαзоліл і триазиніл, але не обмежуються ними. Біциклічний гетероарил включає моноциклічний гетероарил, конденсований з фенілом, або моноциклічний гетероарил, конденсований з моноциклічним циклоалкілом, або моноциклічний гетероарил, конденсований з моноциклічним циклоалкенілом, або моноциклічний гетероарил, конденсований з моноциклічним гетероарилом, або моноциклічний гетероарил, конденсований з моноциклічним гетероциклом. Типові приклади біциклічних гетероарильних груп включають бензофураніл, бензотієніл,

бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензоксадіазоліл, 6,7-дигідро-1,3-бензотіазоліл, імідазо[1,2-а]піридиніл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, ізохінолініл, нафтиридиніл, піридоімідазоліл, хіназолініл, тіазол[5,4-*b*]піридин-2-іл, тіазол[5,4-*b*]піримідин-2-іл і 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-5-іл, але не обмежуються ними. Моноциклічні і біциклічні гетероарильні групи даного розкриття

5 можуть бути заміщеними або незаміщеними і зв'язані з вихідним молекулярним фрагментом по будь-якому атому вуглецю або будь-якому атому азоту, що міститься в складі даних циклічних систем.

Використовуваний в даному описі термін "гетероцикл" або "гетероциклічний" означає моноциклічний гетероцикл, біциклічний гетероцикл або трициклічний гетероцикл.

10 Моноциклічний гетероцикл являє собою три-, чотири-, п'яти-, шести-, семи- або восьмичленний цикл, що містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний з групи, що складається з кисню, азоту, фосфору і сірки. Три- або чотиричленний цикл містить нуль або один подвійний зв'язок і один гетероатом, вибраний з групи, що складається з кисню, азоту, фосфору і сірки. П'ятичленний цикл містить нуль або один подвійний зв'язок і один, два або три гетероатоми,

15 вибрані з групи, що складається з кисню, азоту, фосфору і сірки. Шестичленний цикл містить нуль, один або два подвійні зв'язки і один, два або три гетероатоми, вибрані з групи, що складається з кисню, азоту, фосфору і сірки. Семи- або восьмичленний цикл містить нуль, один, два або три подвійні зв'язки і один, два або три гетероатоми, вибрані з групи, що складається з кисню, азоту, фосфору і сірки. Типові приклади моноциклічних гетероциклів включають

20 азетидиніл, азепаніл, азиридиніл, діазепаніл, 1,3-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-дитіоланіл, 1,3-дитіаніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолініл, ізотіазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксадіазолініл, оксадіазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, фосфінан, піперазиніл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піразолідиніл, піролініл, піролідініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротієніл, тіадіазолініл,

25 тіадіазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл (тіоморфолінсульфон), тіопіраніл і тритіаніл, але не обмежуються ними. Біциклічний гетероцикл являє собою моноциклічний гетероцикл, конденсований з фенільною групою, або моноциклічний гетероцикл, конденсований з моноциклічним циклоалкілом, або моноциклічний гетероцикл, конденсований з моноциклічним циклоалкенілом, або моноциклічний гетероцикл, конденсований з моноциклічним гетероциклом, або містчкову гетероциклічну циклічну систему, в якій два несусідні атоми циклу зв'язані алкіленовим містком, що складається з 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю, або алкеніленовим містком з двох, трьох або чотирьох атомів вуглецю. Типові приклади біциклічних гетероциклів включають бензопіраніл, бензотіопіраніл, хроманіл, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідробензотієніл, азабіцикло[2.2.1]гептил (включаючи 2-

35 азабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил), 2,3-дигідро-1H-індоліл, ізоіндоліл, октагідроциклопента[с]піроліл, октагідропіролліпідиніл, 9-фосфабіцикло[3.3.1]нонан, 9-фосфабіцикло[3.2.1]октан і тетрагідроізохінолініл, але не обмежуються ними. Приклади трициклічних гетероциклів представлені біциклічним гетероциклом, конденсованим з фенільною групою, або біциклічним гетероциклом, конденсованим з моноциклічним циклоалкілом, або біциклічним гетероциклом, конденсованим з моноциклічним циклоалкенілом, або біциклічним гетероциклом, конденсованим з моноциклічним гетероциклом, або біциклічним гетероциклом, в якому два несусідні атоми циклічного циклу зв'язані алкіленовим містком, що складається з 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю, або алкеніленовим містком з двох, трьох або чотирьох атомів вуглецю. Приклади трициклічних гетероциклів включають октагідро-2,5-епоксипентален, гексагідро-2H-

45 2,5-метаноциклопента[*b*]фуран, гексагідро-1H-1,4-метаноциклопента[*c*]фуран, азаадамантан (1-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан), оксаадамантан (2-оксатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан) і 2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан, але не обмежуються ними. Моноциклічні, біциклічні і трициклічні гетероцикли зв'язані з вихідним молекулярним фрагментом по будь-якому атому вуглецю або будь-якому атому азоту, що входить в цикл, і можуть бути незаміщеними або

50 заміщеними.

Використовуваний в даному описі термін "гідроксил" або "гідрокси" означає -OH-групу.

Використовуваний в даному описі термін "гідроксіалкокси" означає гідроксигрупу, визначену в даному описі, сполучену з вихідним молекулярним фрагментом через алкоксигрупу, визначену в даному описі. Типові приклади гідроксіалкокси включають гідроксіетокси і 2-

55 гідроксипропокси, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "гідроксіалкіл" означає щонайменше одну гідроксигрупу, визначену в даному описі, сполучену з вихідним молекулярним фрагментом через алкільну групу, визначену в даному описі. Типові приклади гідроксіалкілу включають гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 2-метил-2-гідроксіетил, 3-гідроксипропіл, 2,3-дигідроксипентил і 2-

60 етил-4-гідроксигептил, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "оксо" означає =O-групу.

Використовуваний в даному описі термін "сульфамойл" означає -S(O)₂NH₂-групу.

Використовуваний в даному описі термін "сульфат" означає -Z¹OS(O)₂O-, де Z¹ являє собою необов'язково заміщений алкіл, арил, галогеналкіл або гетероарил, визначені в даному описі.

5 Типові приклади сульфату включають метилсульфат, трифторметилсульфат і фенілсульфат, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "сульфонамід" означає -Z¹S(O)₂NZ²-групу, де Z¹ являє собою необов'язково заміщений алкіл, арил, галогеналкіл або гетероарил, визначені в даному описі, а Z² являє собою водень або алкіл. Типові приклади сульфонамідів включають метансульфонамід, трифторметансульфонамід і бензолсульфонамід, але не обмежуються ними.

Використовуваний в даному описі термін "сульфонат" означає -Z¹S(O)₂O-групу, де Z¹ являє собою необов'язково заміщений алкіл, арил, галогеналкіл або гетероарил, визначені в даному описі. Типові приклади сульфонатів включають метансульфонат, трифторметансульфонат, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат і п-толуолсульфонат, але не обмежуються ними.

Термін "тіо" або "меркапто" означає -SH-групу.

Використовуваний в даному описі термін "тіоалкіл" означає щонайменше одну тіогрупу, визначену в даному описі, зв'язану з вихідним молекулярним фрагментом через алкільну групу, визначену в даному описі. Типові приклади тіоалкілів включають тіометил, або меркаптометил, і 2-тіоетил, або 2-меркаптоетил, але не обмежуються ними.

Замісник є "здатним до заміщення", якщо в ньому є щонайменше один атом вуглецю або азоту, зв'язаний з одним або більше атомами водню. Так, наприклад, атом водню, галогену або ціаногрупа не підпадають під це визначення. Крім того, атом сірки в гетероциклілі, що містить подібний атом, здатний до заміщення одним або двома оксозамісниками.

У випадку, коли замісник описаний як "заміщений", на місці водневого радикала біля атома вуглецю або азоту замісника знаходиться неводневий радикал. Так, наприклад, заміщений алкільний замісник являє собою алкільний замісник, в якому щонайменше на місці водневого радикала в даному алкільному заміснику знаходиться один неводневий радикал. Як приклад, монофторалкіл являє собою алкіл, заміщений фтор-радикалом, а дифторалкіл являє собою алкіл, заміщений двома фтор-радикалами. Потрібно розуміти, що, якщо в заміснику є більше одного замісника, кожний неводневий радикал може бути однаковим або відмінним (якщо не указано інакше).

У випадку, коли замісник описаний як "необов'язково заміщений", даний замісник може бути або (1) незаміщеним, або (2) заміщеним. Якщо замісник описаний як необов'язково заміщений певним числом неводневих радикалів, то цей замісник може бути або (1) незаміщеним, або (2) заміщеним в межах того конкретного числа неводневих радикалів або максимальної кількості здатних до заміщення положень в заміснику, яка менше. Так, наприклад, якщо замісник описаний як гетероарил, що необов'язково містить до трьох неводневих радикалів, то будь-який гетероарил з кількістю заміщуваних положень менше 3 буде необов'язково заміщений тільки такою кількістю неводневих радикалів, скільки у даного гетероарилу є заміщуваних положень. Як приклад, тетразоліл (у якого є тільки одне заміщуване положення) необов'язково буде містити до одного неводневого радикала. Як ще один приклад, якщо атом азоту аміногрупи необов'язково містить до 2 неводневих радикалів, тоді атом азоту первинної аміногрупи буде необов'язково містити до 2 неводневих радикалів, тоді як атом азоту вторинної аміногрупи буде необов'язково містити до 1 неводневого радикала.

Терміни "замісник" і "радикал" використовуються в даному описі взаємозамінно.

Префікс "галоген" вказує на те, що замісник, до якого приєднаний даний префікс, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-радикалами. Наприклад, галогеналкіл означає алкільний замісник, в якому щонайменше один водневий радикал заміщений галоген-радикалом. Приклади галогеналкілів включають хлорметил, 1-бромметил, фторметил, дифторметил, трифторметил і 1,1,1-трифторетил. Потрібно розуміти, що, якщо замісник містить більше одного галоген-радикала, ці галоген-радикали можуть бути однаковими або різними (якщо не указано інакше).

Префікс "пергалоген" означає, що кожний водневий радикал в заміснику, до якого приєднаний даний префікс, заміщений незалежно вибраними галоген-радикалами, тобто кожний водневий радикал в даному заміснику заміщений галоген-радикалом. Якщо всі галоген-радикали однакові, префікс звичайно ідентифікує даний галоген-радикал. Так, наприклад, термін "перфтор" означає, що кожний водневий радикал в заміснику, до якого приєднаний даний префікс, заміщений фтор-радикалом. Як приклад, термін "перфторалкіл" означає алкільний замісник, в якому фтор-радикал знаходиться на місці кожного водневого радикала.

Префікс, приєднаний до багатокомпонентного замісника, застосовується тільки до першого компонента. Як приклад, термін "алкілциклоалкіл" містить два компоненти: алкіл і циклоалкіл. Так, префікс C₁-C₆ в C₁-C₆-алкілциклоалкілі означає, що алкільний компонент алкілциклоалкілу містить від 1 до 6 атомів вуглецю; префікс C₁-C₆ не описує циклоалкільний компонент. Як ще

5 один приклад, префікс "галоген" в галогеналкоксіалкілі вказує на те, що тільки алкоксикомпонент алкоксіалкільного замісника заміщений одним або більше галоген-радикалами. Якщо заміщення галогеном може альтернативно або додатково мати місце в алкільному компоненті, замісник замість цього був би описаний як "галогензаміщений алкоксіалкіл", а не "галогеналкоксіалкіл". Якщо заміщення галогеном може відбуватися тільки в

10 алкільному компоненті, замісник замість цього був би описаний як "алкоксигалогеналкіл".

У випадку, коли замісники описані як "незалежно вибрані", кожний замісник вибирають незалежно від іншого. Тому кожний замісник може бути ідентичний або відмінний від іншого замісника (замісників).

Якщо для опису замісника використані слова, крайній праворуч описаний компонент замісника являє собою компонент, що має вільну валентність.

Е. Композиції

Дане розкриття також частково направлене на композиції, що включають розкриті сполуки або їх солі, або їх полі морфи, і композиції, що містять сполуки або їх солі, або їх поліморфи, одержані за допомогою розкритих способів. У варіантах здійснення N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонамід (сполука (A)) і його солі або поліморфи, одержані описаними вище способами, можна застосовувати для одержання композицій. Ці композиції можуть також включати один або більше стандартних фармацевтично прийнятних носіїв, ад'ювантів і/або розріджувачів (званих спільно "ексципієнтами").

Композиції можуть включати тверді лікарські форми. Тверді лікарські форми можуть включати, наприклад, капсули, таблетки, пілюлі, порошки, гранули або інші придатні тверді дозовані форми. У подібних твердих дозованих формах сполуки або солі можуть бути сполучені з одним або більше ексципієнтами. При пероральному введенні, дані сполуки або солі можна змішати, наприклад, з лактозою, сахарозою, порошком крохмалю, складними ефірами целюлози і алканових кислот, алкіловими складними ефірами целюлози, тальком, стеариноювою кислотою, стеаратом магнію, оксидом магнію, натрієвими і кальцієвими солями фосфорної і сірчаної кислот, желатином, аравійською камеддю, альгінатом натрію, полівінілпіролідом, полівініловим спиртом і іншими придатними ексципієнтами, а потім таблетувати або інкапсулювати для зручного введення. Такі капсули або таблетки можуть містити препарат з регульованим вивільненням, який може бути наданий, наприклад, у вигляді дисперсії сполуки або солі в гідроксипропілметилцелюлозі. У випадку капсул, таблеток і пілюль, лікарські форми можуть також включати буферні агенти, такі як цитрат натрію або карбонат магнію або кальцію, гідрокарбонат або будь-який інший придатний буферний агент. Крім того, таблетки і пілюлі можна одержати з кишковорозчинним покриттям.

Розкриті в даному описі сполуки можна вводити у вигляді вільної кислоти або у вигляді солі. Сполуки або їх солі можна вводити (у вигляді разової або розділених доз) у вигляді загальної добової дози, що складає від близько 0,001 до близько 100 мг/кг, від близько 0,001 до близько 30 мг/кг або від близько 0,01 до близько 10 мг/кг (тобто мг сполуки або солі на кг маси тіла). Сполуку (A) або її сіль можна вводити (у вигляді разової або розділених доз) у вигляді загальної добової дози, що складає від близько 4 мг/кг до близько 30 мг/кг або від близько 10 мг/кг до близько 25 мг/кг. Сполуку (A) або її сіль можна вводити у вигляді загальної добової дози, що складає від близько 600 мг до близько 1800 мг або від близько 800 мг до близько 1600 мг. У одному з варіантів здійснення, сполуку (A) або її сіль вводять у вигляді композиції стандартної лікарської форми, що складає близько 400 мг. У одному з варіантів здійснення, сполуку (A) або її сіль вводять у вигляді композиції стандартної лікарської форми, що складає близько 800 мг. У

50 одному з варіантів здійснення, сполуку (A) або її сіль вводять у вигляді композиції стандартної лікарської форми, що складає близько 1200 мг.

Композиції стандартної лікарської форми можуть містити такі кількості або її часткові одиниці, щоб виходила загальна добова доза. Введення сполуки або її солі можна повторювати багато разів. Для досягнення загальної добової дози можна використовувати прийом численних доз на добу.

Фактори, які впливають на режим дозування, включають тип, вік, масу тіла, стать, режим харчування і стан пацієнта, тяжкість патологічного стану, фармакологічні міркування, такі як активність, ефективність, фармакокінетичний і токсикологічний профілі конкретної

60 використовуваної сполуки або солі, чи використовується система доставки лікарського засобу, і

певну лікарську комбінацію. Так, реально застосовуваний режим дозування може змінюватися в широких межах і, отже, може бути виведений з встановленого вище режиму дозування.

Г. Способи застосування

Дане розкриття також частково направлене на способи застосування розкритих сполук або їх солей, або їх поліморфів, одержаних за допомогою розкритих способів, композицій, що містять розкриті сполуки або їх солі, або їх поліморфи, одержаних за допомогою розкритих способів.

Наприклад, дане розкриття частково направлене на способи застосування розкритих сполук або їх солей, або композицій для інгібування реплікації РНК-вірусу. Дані способи включають піддавання вірусу дії розкритої сполуки, солі або композицій. У варіантах здійснення реплікацію РНК-вірусу інгібують *in vitro*. У варіантах здійснення реплікацію РНК-вірусу інгібують *in vivo*. У варіантах здійснення РНК-вірус, реплікацію якого інгібують, являє собою плюс-однонитковий РНК-вірус. У варіантах здійснення РНК-вірус, реплікацію якого інгібують, являє собою вірус з сімейства *Flaviviridae*. У варіантах здійснення РНК-вірус, реплікацію якого інгібують, являє собою ВГС.

Дане розкриття частково направлене на способи застосування розкритих сполук, солей і композицій для інгібування РНК-полімерази ВГС. Дані способи включають піддавання полімерази дії розкритої сполуки, солі або композицій. У деяких варіантах здійснення активність РНК-полімерази ВГС інгібують *in vitro*. У деяких варіантах здійснення активність РНК-полімерази ВГС інгібують *in vivo*.

Термін "інгібування" означає пониження рівня реплікації РНК-вірусу/активності полімерази ВГС або *in vitro*, або *in vivo*. Наприклад, якщо композиція даного розкриття зменшує рівень реплікації РНК-вірусу щонайменше приблизно на 10 % в порівнянні з рівнем реплікації РНК-вірусу перед тим, як вірус був підданий дії даної композиції, то дана композиція інгібує реплікацію РНК-вірусу. У деяких варіантах здійснення дана сполука, сіль або композиція можуть інгібувати реплікацію РНК-вірусу щонайменше приблизно на 20 %, щонайменше приблизно на 30 %, щонайменше приблизно на 40 %, щонайменше приблизно на 50 %, щонайменше приблизно на 60 %, щонайменше приблизно на 70 %, щонайменше приблизно на 80 %, щонайменше приблизно на 90 % або щонайменше приблизно на 95 %.

Дане розкриття частково направлене на способи застосування розкритих сполук, солей і композицій для лікування захворювання, яке можна вилікувати шляхом інгібування РНК-полімерази ВГС. Так, дане розкриття також частково направлене на спосіб лікування вірусу гепатиту С у тварини, потребує подібного лікування. Дані способи включають введення даній тварині однієї або більше розкритих сполук, солей і композицій. У деяких варіантах здійснення тварині вводять терапевтично ефективну кількість сполуки (або її солі). "Лікування" означає поліпшення, пригнічення, знищення, попередження, зниження ризику і/або затримання настання захворювання, яке лікують. Заявники, особливо, мають на увазі, що термін "лікування" включає введення композицій даного розкриття ВГС-негативному пацієнту, що є кандидатом на трансплантацію органів. Дані способи лікування особливо придатні для застосування у людей, але можуть застосовуватися до інших тварин, зокрема ссавців. "Терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" являє собою кількість, при якій досягається мета лікування цільового стану.

У деяких варіантах здійснення дані способи включають комбіновану терапію, при якій сполуку, солі і/або композицію даного розкриття вводять спільно з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, наприклад, такими як інший терапевтичний агент, використовуваний для лікування гепатиту С (наприклад, інтерферон або комбінація інтерферон/рибавірин, або інший інгібітор ВГС, наприклад, такий як інгібітор полімерази ВГС або інгібітор протеази ВГС). Крім того, сполуки, солі і/або композиції даного розкриття можна вводити спільно з терапевтичними агентами, відмінними від терапевтичних агентів, застосовуваних для лікування гепатиту С (наприклад, анти-ВІЛ агентами). У цих варіантах здійснення спільного введення, сполуку, солі і/або композиції даного розкриття і додатковий терапевтичний агент(и) можна вводити, по суті, одночасним чином (наприклад, в межах приблизно 5 хвилин одне відносно одного), послідовним чином або і тим, і іншим. Передбачається, що подібні види комбінаційної терапії можуть включати введення одного терапевтичного агента багато разів в проміжках між введенням іншого. Проміжок часу між введенням кожного агента може змінюватися в межах від декількох секунд (або менше) до декількох годин або днів і буде залежати, наприклад, від властивостей кожної композиції і активного інгредієнта (наприклад, ефективності, біодоступності, періоду напіввиведення і кінетичного профілю), а також від стану пацієнта.

Дане розкриття також частково направлене на застосування розкритих сполук, солей і/або композицій і, необов'язково, одного або більше додаткових терапевтичних агентів для одержання лікарського препарату. Наприклад, N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)-нафталін-2-іл)метансульфонамід (сполука (A)), одержаний за допомогою розкритих способів, можна використовувати для одержання лікарського препарату.

У варіантах здійснення, лікарські препарати призначені для спільного введення з одним або більше додатковими терапевтичними агентами.

У варіантах здійснення, лікарський препарат призначений для інгібування реплікації РНК-вірусу, такого як ВГС.

У варіантах здійснення, лікарський препарат призначений для інгібування РНК-полімерази ВГС.

У варіантах здійснення, лікарський препарат призначений для лікування гепатиту С.

Дане розкриття також частково направлене на розкриті сполуки, солі і/або композиції і, необов'язково, на один або більше додаткових терапевтичних агентів для застосування для інгібування реплікації РНК-вірусу, для інгібування РНК-полімерази ВГС або для лікування гепатиту С.

Приклади

Наступні приклади є тільки ілюстративними і ніяким чином не обмежують дане розкриття.

Скорочення, використані в описах подальших схем і прикладів, являють собою: ДМФА для N, N-диметилформаміду, ДМСО для диметилсульфоксиду, ВЕРХ для високоефективної рідинної хроматографії, Ме для метилу, пп% для площі піка %, Pd₂dba₃ для трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), об./об. для об'єм/об'єм, мас. для маси, мас./мас. для маса/маса.

Приклад 1. Одержання 1-(3-трет-бутил-5-йод-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (сполука (1c))

Частина А. Одержання 2-трет-бутил-4,6-дйодфенолу

2-Трет-бутилфенол (99,95 г, 665,36 ммоль) розчиняли в 1250 мл метанолу і перетворювали у відповідний фенолят дією 31,96 г (799,0 ммоль, 1,2 еквівалента) гідроксиду натрію, перемішуючи гранули гідроксиду натрію при кімнатній температурі, а потім охолоджуючи реакційну суміш на бані з льодом/сіллю. До охолодженої реакційної суміші додавали йодид натрію (299,34 г, 1997,07 ммоль, 3 еквіваленти) і 8,3 % хлорне вапно (1265,83 г, 1411,39 ммоль, 2,1 еквівалента) у вигляді чотирьох рівних порцій, при цьому хлорне вапно додавали, підтримуючи реакційну суміш при температурі <0 °С. Протягом 18 хвилин додавали 500 мл 20 %-ного (мас./мас.) розчину тіосульфату натрію, при цьому температура підвищувалася від -0,6 °С до 2,5 °С. рН реакційної суміші доводили приблизно до 3, додаванням 197,5 мл концентрованої НСІ протягом 97 хвилин, при цьому температура підвищувалася від 1,2 °С до 4,1 °С. Одержану суспензію фільтрували і промивали сирий залишок на фільтрі приблизно 2 л води. Сирий залишок залишали у лійці Бюхнера у вакуумі на ніч (приблизно 15 годин), одержуючи 289,33 г (скоректований відносно ефективності вихід=254,61 г) вказаного в заголовку продукту.

Частина В. Одержання трет-бутил-3,5-дйод-2-метоксибензолу

Продукт з частини А (93 % по аналізу, 21,6 г, 50 ммоль) розчиняли в 140 мл ацетону. Додавали йодистий метил (4,2 мл, 67,5 ммоль, 1,35 еквівалента), після чого додавали 50 %-ний гідроксид натрію (5,0 г, 62,5 ммоль, 1,25 еквівалента). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім концентрували до об'єму приблизно 50-60 мл, додавали 80 мл гептану, потім 50 мл води, і струшували і розділяли шари, а водний шар знову екстрагували 20 мл гептану. Органічні шари об'єднували і двічі промивали кожного разу по 50 мл 10 %-ного водного NaCl, одержуючи 91,1 г розчину в гептані, що по аналізу становило 19,1 г вказаної в заголовку сполуки.

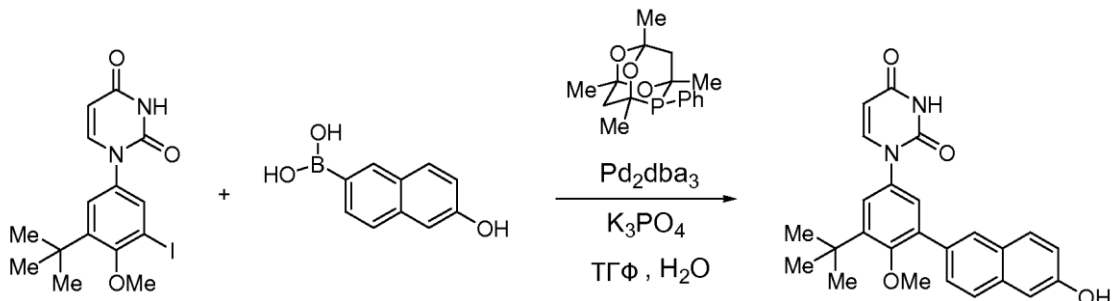
Частина С. Одержання 1-(3-трет-бутил-5-йод-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону

У колбу поміщали урацил (33,3 г, 297 ммоль, 1,2 еквівалента), K₃PO₄ (106 г, 500 ммоль, 2,1 еквівалента), CuI (4,6 г, 24,2 ммоль, 0,1 еквівалента) і N-(2-ціанофеніл)піколінамід (6,4 г, 28,7 ммоль, 0,12 еквівалента) і продували суміш аргоном. 1-Трет-бутил-3,5-дйод-2-метоксибензол переводили в розчин в ацетонітрилі, розчиняли в 1 л диметилсульфоксиду і продували аргоном і додавали до твердих речовин. Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 16 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли 2 л етилацетату і промивали 2,6 л води (знову екстрагували 3×1 л етилацетату). Об'єднані органічні шари промивали 2×1 л 0,25М ацетатом міді(II), потім 2×830 мл 15 %-ного NH₄Cl, а потім 800 мл насиченого розчину солі. Після цього органічний шар концентрували і розчиняли в 1 л гептану, потім розтирали в киплячій суміші 85:15 (об./об.) гептан:ізопропілацетат протягом 4 годин. Після охолодження продукт виділяли

фільтруванням і промивали ще 330 мл 85:15 об./об. гептан:етилацетат, одержуючи після осушування 66,9 г (вихід 70 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,65 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=4,8, 3,2 Гц, 2H), 5,81 (дд, J=7,9, 20 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Приклад 2. Одержання 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (сполука (4))



Дана реакція чутлива до дії кисню, так що всі посудини герметизували гумовими септумами. Всі переміщення розчинів здійснювали за допомогою шприцевих методів з використанням азоту як інертного газу. Безводний тетрагідрофуран продували газоподібним азотом протягом 2 годин перед застосуванням для видалення з нього кисню. Надалі його називають дегазованим тетрагідрофураном.

У круглодонну колбу на 100 мл поміщали 12,9 г ортофосфату калію (60,8 ммоль, 2 еквіваленти), якір для магнітної мішалки і 60 мл води. Суміш перемішували для розчинення твердих речовин і продували водний розчин газоподібним азотом протягом 2 годин перед застосуванням. Далі його називають розчином фосфату.

Круглодонну колбу на 100 мл продували газоподібним азотом і поміщали в неї 282 мг трис(дипалатиденацетон)дипаладію(0) (0,31 ммоль, 0,02 еквівалента Pd), 413 мг фосфінового ліганду, 1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (1,4 ммоль, 2,3 еквівалента відносно Pd) і якір для магнітної мішалки. Колбу герметизували за допомогою септуму, і продували повітря над твердими речовинами газоподібним азотом. У колбу додавали шістьдесят мл дегазованого тетрагідрофурану і перемішували суміш в атмосфері азоту. Розчин барботували протягом 15 хвилин перед застосуванням і називають далі розчином каталізатора.

Реактор на 500 мл з оболонкою забезпечували навісною мішалкою і зворотним холодильником і продували в ньому газоподібне середовище азотом. У реактор завантажували 12,1 г 1-(3-трет-бутил-5-йод-4-метоксифеніл)-піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (30,3 ммоль, 1 еквівалент) і 5,98 г 6-гідроксинафталін-2-ілборонової кислоти (31,8 ммоль, 1,05 еквівалента). Газоподібне середовище продували азотом при перемішуванні твердих реагентів протягом 20 хвилин. У реактор поміщали 120 мл дегазованого тетрагідрофурану і перемішували суміш для розчинення твердих речовин. У розчин барботували азот протягом 10 хвилин. У реактор за допомогою шприца додавали розчин фосфату, потім розчин каталізатора. Одержану двофазну суміш інтенсивно перемішували, щоб гарантувати достатнє перемішування фаз, і нагрівали оболонку реактора до 65 °С. Перед гасінням оболонку реактора охолоджували до кімнатної температури.

Через 2,5 години оболонку реактора охолоджували до кімнатної температури перед гасінням.

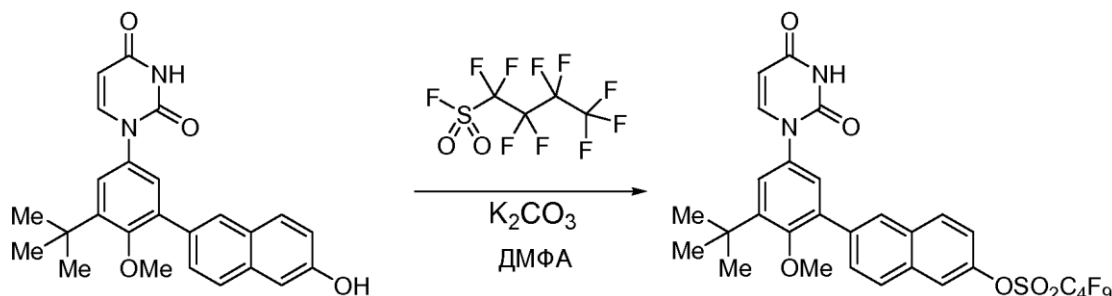
Обробку реакційної суміші також проводили в умовах відсутності кисню. У 300 мл води розчиняли п'ятдесят сім грамів хлориду натрію і 4,2 г цистеїну (15 масових еквівалентів відносно паладієвого каталізатора) і барботували одержаний розчин протягом 2 годин перед застосуванням. Для гасіння реакційної суміші в реакційну суміш переносили приблизно 1/3 даного розчину за допомогою шприца в атмосфері азоту, і енергійно перемішували одержану двофазну суміш протягом 2 годин. Механічне перемішування припиняли, залишали два розчини для розділення і відводили водний розчин з реактора через донний клапан. У реакційну суміш переносили приблизно 1/3 даного розчину за допомогою шприца в атмосфері азоту, і енергійно перемішували одержану двофазну суміш протягом 45 хвилин. Механічне перемішування припиняли, залишали два розчини для розділення і відводили водний розчин з реактора через донний клапан. Останню порцію розчину для гасіння переносили в реакційну суміш за допомогою шприца, одержану двофазну суміш енергійно перемішували протягом 45 хвилин, і відводили водний розчин з реактора через донний клапан.

Іншу обробку проводили не в умовах відсутності кисню. Органічний розчин блідо-жовтого кольору відводили з реактора через донний клапан і фільтрували через шар Filtrol® 4 сорту (висотою 1 см і діаметром 4,5 мм). Реактор і залишок на фільтрі промивали 70 мл тетрагідрофурану. Основну частину розчинника видаляли у вакуумі (прибл. 90-130 мм рт. ст.) приблизно при 40 °С при хорошому перемішуванні за допомогою навісний мішалки. Розчин концентрували до об'єму приблизно 50 мл, при цьому протягом цього часу продукт починав осідати. До суміші додавали етилацетат (100 мл, 8 об./мас. відносно продукту) і перемішували одержану суспензію протягом ночі при кімнатній температурі. Кристалічну речовину виділяли фільтруванням і двічі промивали залишок на фільтрі етилацетатом порціями по 20 мл. Вологий залишок на фільтрі сушили на повітрі і сушили у вакуумній печі протягом ночі при 50 °С приблизно при 250 мм рт. ст. при слабкому струмені азоту.

Необхідний продукт виділяли у вигляді твердої речовини білого кольору (11,6 г, 96,4 % ефективності відносно стандарту, вихід 88 %, скоректований відносно ефективного).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 11,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,82 (с, 1H), 7,91 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,77-7,74 (м, 2H), 7,58 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=7,9, 2,2 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

Приклад 3. Одержання 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-ілу 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату (сполука (5a))



Реактор забезпечували навісною мішалкою в центральній горловині і поміщали в нього 45,0 г 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (97,8 масових %, 106 ммоль, 1 еквівалент) і 21,9 г карбонату калію розміром 325 меш (159 ммоль, 1,5 еквівалента). Газоподібне середовище продували азотом, при перемішуванні твердих речовин. У колбу завантажували 445 мл N, N-диметилформаміду і перемішували суспензію для розчинення 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону. Продування припиняли і проводили реакцію при невеликому позитивному тиску газоподібного азоту.

Додавали у вигляді однієї порції перфторбутансульфонілфторид (35,2 г, 117 ммоль, 1,1 еквівалента) і енергійно перемішували суміш для змішування незмішуваних компонентів протягом ночі.

Неорганічні тверді речовини відділяли фільтруванням, а колбу і залишок на фільтрі промивали приблизно 30 мл N, N-диметилформаміду. Розчин N, N-диметилформаміду фільтрували безпосередньо у другу колбу з навісною мішалкою. При перемішуванні до розчину продукту в N, N-диметилформаміді додавали 112 г води (25 масових % від усього використаного N, N-диметилформаміду) приблизно протягом 0,5 години для того, щоб викликати осадження необхідного продукту, і залишали суміш перемішуватися протягом 5 годин. Сирий залишок виділяли фільтруванням при рециркуляції розчинів для виділення всіх твердих речовин. Сирий залишок промивали 60 мл 25 %-ної суміші (об./об.) вода/N, N-диметилформамід, потім 85 мл води.

Тверду речовину розчиняли в 760 мл ізопропілацетату. Одержаний органічний розчин один раз промивали 200 мл води, два рази водою, порціями по 270 мл, і один раз 200 мл води для видалення залишкового N, N-диметилформаміду. Розчинник видаляли випарюванням приблизно при 130 мм рт. ст. при нагріванні до 55 °С, до досягнення загального об'єму приблизно 200 мл. При енергійному перемішуванні до теплої (55 °С) суспензії додавали гептан (450 мл). Суспензію залишали остигати до кімнатної температури протягом ночі при перемішуванні. Необхідний продукт виділяли фільтруванням при рециркуляції розчинів для виділення усієї твердої речовини. Сирий залишок двічі промивали 20 %-ною сумішшю (об./об.) ізопропілацетат/гептан порціями по 100 мл. Сирий залишок сушили на повітрі на фільтрі, і сушили у вакуумній печі при 50 °С приблизно при 250 мм рт. ст. при слабкому струмені азоту

протягом ночі. Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини білого кольору (64,0 г, 100 % ефективність відносно стандарту, вихід 87 %).

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 11,42 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 4H), 7,84 (дд, J=8,6 1,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,7, Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

Приклад 3-1. Альтернативне одержання 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-ілу 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату (сполука (5a))

У 3-горлу круглодонну колбу на 250 л, забезпечену навісною мішалкою, поміщали 10 г 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)-піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (98 мас. %, 23,5 ммоль, 1,0 екв.) і 6,5 г подрібненого карбонату калію (325 меш, 47,1 ммоль, 2 екв.). У реактор поміщали ацетонітрил (MeCN, 60 мл, 6 об'ємів відносно нафтолу) і диметилформамід (диметилформамід, 40 мл, 4 об'єми відносно нафтолу) і перемішували суспензію. До добре перемішуваної суміші додавали перфторбутансульфонілфторид (96 мас. %, 8,3 г, 26 ммоль, 1,1 екв.) протягом 60 хвилин за допомогою шприцевого насоса. Через 20 хвилин протікання реакції за допомогою аналізу методом ВЕРХ в аліквоті виявляли сліди (<0,1 площа%) вихідної речовини. Розчин ацетонітрил/диметилформамід фільтрували на лійці з крупнопористим скляним фільтром для відділення неорганічних твердих речовин, а колбу і фільтр промивали 15 мл суміші 3:2 (об./об.) ацетонітрил/диметилформамід. Загальна маса використовуваних розчинників становила приблизно 92 г.

Перша кристалізація

Розчин в ацетонітрилі/диметилформаміді переносили в 3-горлу колбу, забезпечену навісною мішалкою. До добре перемішуваного розчину додавали воду (50 г, 54 мас. % відносно загального внесеного розчину) протягом 100 хвилин. У результаті склад розчину доводили до 35 мас. % води. Під час додавання води відбувалося самозатравлювання суміші, і розчин витримували приблизно протягом 1 години після закінчення додавання води. Тверду речовину виділяли фільтруванням, а сирий залишок промивали двома порціями по 30 мл промивального розчину, що складається з суміші 40 мас. % води/27 мас. % диметилформаміду/33 мас. % ацетонітрилу, а потім один раз водою.

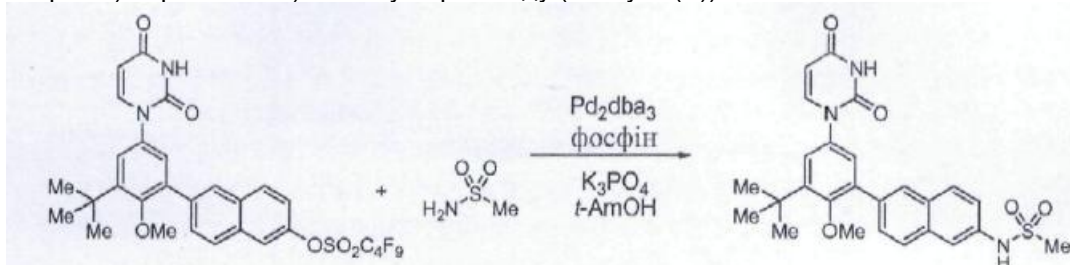
Промивання водою

У циліндричний реактор з оболонкою на 500 л, забезпечений навісною мішалкою і тефлоновим затвором для сприяння вертикальному перемішуванню, поміщали сирий залишок і 133 г етилацетату (8× теоретичну масу продукту, 150 мл). Суміш перемішували для розчинення субстрату і двічі промивали розчин водою порціями по 40 мл.

Концентрування і кристалізація

Перегонку при постійному об'ємі проводили з гептаном, у вакуумі (прибл. 100 мм рт. ст., температура оболонки 50 °C), для доведення композиції розчинника приблизно до 12 мас. % етилацетату/88 мас. % гептану. У ході перегонки тверда речовина починала викристалізовуватися з розчину. Після закінчення перегонки розчин охолоджували до температури навколишнього середовища (23 °C). Тверду речовину виділяли фільтруванням, а сирий залишок промивали 50-мл порціями гептану. Сирий залишок сушили, одержуючи кінцевий продукт (14,0 г). Чистота твердої речовини становила 98,1 % за даними аналізу методом ВЕРХ, і 100 % ефективність відносно стандарту, для виділеного виходу 85 %.

Приклад 4. Одержання N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонаміду (сполука (A))



3-Горлу круглодонну колбу об'ємом 3 л забезпечували навісною мішалкою, термopарою, холодильником Кляйзена і зворотним холодильником. У дану колбу на 3 л поміщали трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,330 г, 0,360 ммоль), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфін (0,416 г, 0,864 ммоль) і подрібнений ортофосфат калію (21,0 г, 99,0 ммоль). Колбу продували аргonom протягом не менше 90 хвилин при постійному перемішуванні твердих речовин. Трет-аміловий спирт (250 мл) продували

- аргоном протягом не менше 30 хвилин і переносили в 3 л колбу за допомогою шприца в атмосфері аргону. Вміст колби об'ємом 3 л нагрівали до 80 °С і перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин. У круглодонну колбу об'ємом 1 л, забезпечену якорем для магнітної мішалки, поміщали 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-2-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-ілу 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонфторбутан-1-сульфонат (62,9 г, 90 ммоль), метансульфонамід (12,85 г, 135 ммоль) і третаміловий спирт (505 мл), продували аргон і нагрівали до 60 °С. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону протягом не менше 30 хвилин. Спостерігали утворення прозорого розчину жовтого кольору. Даний розчин переносили в колбу об'ємом 3 л за допомогою шприца в атмосфері аргону. Температуру колби об'ємом 3 л підвищували до 85 °С і перемішували вміст протягом 14 годин при позитивному тиску аргону. Після цього температуру підвищували до 95 °С і перемішували вміст ще протягом 4 годин при позитивному тиску аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, розбавляли тетрагідрофураном (2200 мл) і водою (800 мл) і переносили в ділильну ліжку об'ємом 6 л. Органічний шар тричі промивали водою (2000 мл), що містить L-цистеїн (17,3 г) і NaCl (235 г). Органічний шар відділяли, фільтрували через шар діатомової землі і концентрували у вакуумі до об'єму приблизно 250 мл. Протягом 7 годин при перемішуванні додавали етилацетат (775 мл), і залишали суміш перемішуватися ще протягом 14 годин. Осад білого кольору виділяли фільтруванням і промивали даний осад етилацетатом (1000 мл). Осад розчиняли в тетрагідрофурані (1500 мл) і фільтрували через шар діатомової землі, одержуючи прозорий розчин. Діатомову землю промивали тетрагідрофураном (300 мл). Об'єднаний тетрагідрофурановий розчин концентрували у вакуумі до об'єму приблизно 250 мл, а потім додавали етилацетат (775 мл) протягом 7 годин при перемішуванні. Розчин продукту залишали перемішуватися ще на 14 годин. Осад білого кольору виділяли фільтруванням. Тверду речовину промивали етилацетатом (1000 мл) і сушили у вакуумній печі при 60 °С протягом 24 годин. Тверду речовину суспендували в 308 мл 200-proof етанолу протягом 1,5 години, потім виділяли фільтруванням. Осад промивали 132 мл 200-proof етанолу і сушили у вакуумній печі при 50 °С протягом 18 годин. Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини білого кольору (32,6 г, 100 % ефективність відносно стандарту, вихід 73 %).
- ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 11,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,02 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,65 (д, J=7,9, 2,2 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).
- Інші ліганди, такі як 2,2,7,7-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфепан, 7,7,9,9-тетраметил-8-(2'',4'',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан і 8-(2-(2-метоксинафталін-1-іл)феніл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан, були протестовані в описаних вище умовах і дали сприятливі виходи сульфонамідованого продукту, що перевищують 50 %.

Таблиця 1

Альтернативні ліганди для сульфонамідування

| Pd (мол. %) | Ліганд (мол. %) |
|-------------|--|
| 1 | 7,7,9,9-тетраметил-8-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан (1,2) |
| 1 | 2,2,6,6-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінан (1,2) |
| 1 | 8,8,10,10-тетраметил-9-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,5-діокса-9-фосфаспіро[5,5]ундекан (1,2) |
| 1 | 2,2,6,6-тетраметил-1-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінан-4-ол (1,2) |
| 1 | 8-(2'',6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан (1,2) |
| 1 | 1,3,5,7-тетраметил-8-(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1 ^{3,7}]декан (1,2) |
| 1 | 8-(2'',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан |
| 1 | 6-метокси-N, N-диметил-2'-(7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан-8-іл)біфеніл-2-амін |
| 1 | 8-(2'-метокси-1,1'-бінафтил-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан |
| 1 | 8-(1,1'-бінафтил-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан |

| Pd (мол. %) | Ліганд (мол. %) |
|-------------|---|
| 1 | 7,7,9,9-тетраметил-8-(2-(нафталін-1-іл)феніл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан |
| 1 | 7,7,9,9-тетраметил-8-(2-(нафталін-2-іл)феніл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4,5]декан |

Приклад 4-1. Альтернативне одержання N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонаміду (сполука (A))

У реактор високого тиску Parr з нержавіючої сталі об'ємом 450 мл, забезпечений навісною мішалкою, поміщали трис(добензиліденацетон)-дипаладій(0) (0,131 г, 0,143 ммоль), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін (0,167 г, 0,344 ммоль) і подрібнений ортофосфат калію (6,69 г, 31,5 ммоль). Колбу продували аргонном протягом не менше 90 хвилин. У круглодонну колбу на 100 мл поміщали тетрагідрофуран (90 мл), продували аргонном протягом не менше 30 хвилин, і переносили в реактор об'ємом 450 мл за допомогою шприца в атмосфері аргону. Вміст реактора на 450 мл нагрівали до 80 °C і перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин. У круглодонну колбу на 250 мл, забезпечену якорем для магнітної мішалки, поміщали 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-ілу 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (20,0 г, 28,6 ммоль), метансульфонамід (3,27 г, 34,4 ммоль) і тетрагідрофуран (160 мл), продували аргонном протягом не менше 45 хвилин. Спостерігали утворення прозорого розчину жовтого кольору. Даний розчин переносили в реактор об'ємом 450 мл, охолоджений до кімнатної температури, за допомогою шприца в атмосфері аргону. Температуру колби на 450 мл підвищували до 90 °C і перемішували вміст протягом 20 годин. Реакційній суміші давали охолонути до 50 °C, розбавляли тетрагідрофураном (70 мл) і водою (70 мл), що містить L-цистеїн (0,875 г) і хлорид натрію (7,7 г). Вміст перемішували протягом 2 годин при 50 °C. Водний шар відкидали, а органічний шар фільтрували приблизно через 2-дюймовий шар діатомової землі і промивали тетрагідрофураном (45 мл), одержуючи прозорий розчин ясно-жовтого кольору. Загальна маса реакційної суміші становила 363,43 г. За даними аналізу реакційної суміші методом ВЕРХ в реакційній суміші виявляли 13,71 г (97 %) вказаної в заголовку сполуки. Частину реакційної суміші (50 г) концентрували у вакуумі до кінцевого об'єму 12-14 мл. Повільно додавали етилацетат (45 мл) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі, одержуючи суспензію білого кольору. Продукт виділяли фільтруванням, промивали етилацетатом (7 мл) і сушили протягом ночі у вакуумній печі при 50-60 °C, одержуючи 2,02 г твердої речовини білого кольору. До осаду додавали етанол (14 мл) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Продукт виділяли фільтруванням, промивали етанолом (4 мл) і сушили протягом ночі у вакуумній печі при 50-60 °C, одержуючи сольват вказаної в заголовку сполуки з етанолом (1,79 г, 95,4 %, чистота 99,53 % за даними ВЕРХ відносно стандарту).

Приклад 4-2. Альтернативне одержання N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонаміду (сполука (A))

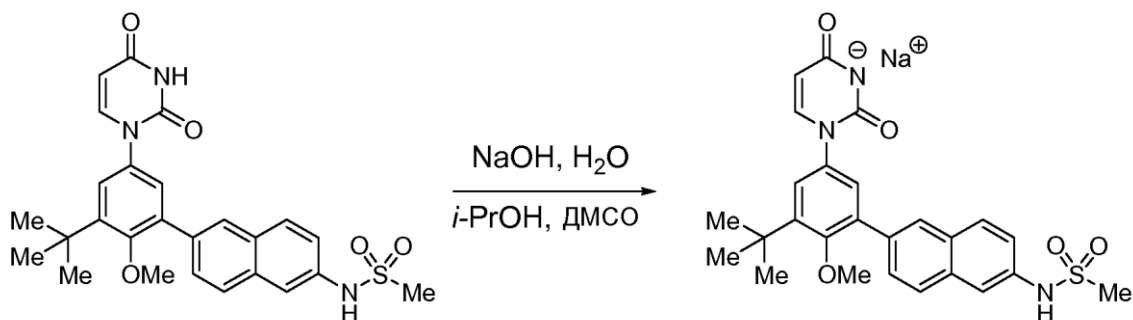
У реактор високого тиску Parr з нержавіючої сталі об'ємом 450 мл, забезпечений навісною мішалкою, поміщали трис(добензиліденацетон)-дипаладій(0) (0,105 г, 0,115 ммоль), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін (0,133 г, 0,275 ммоль) і подрібнений ортофосфат калію (5,35 г, 25,2 ммоль). Колбу продували аргонном протягом не менше 90 хвилин. У круглодонну колбу на 100 мл поміщали 2-метилтетрагідрофуран (70 мл), продували аргонном протягом не менше 30 хвилин, і переносили в реактор об'ємом 450 мл за допомогою шприца в атмосфері аргону. Вміст реактора на 450 мл нагрівали до 80 °C і перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин. У круглодонну колбу на 250 мл, забезпечену якорем для магнітної мішалки, поміщали 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-ілу 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (16,0 г, 22,9 ммоль), метансульфонамід (2,61 г, 27,5 ммоль) і 2-метилтетрагідрофуран (155 мл), продували аргонном протягом не менше 60 хвилин. Даний розчин переносили в реактор об'ємом 450 мл, який охолоджували до кімнатної температури, за допомогою шприца в атмосфері аргону. Температуру колби на 450 мл підвищували до 90 °C і перемішували вміст протягом 14 годин. Реакційній суміші давали охолонути до 70 °C, розбавляли етилацетатом (190 мл) і перемішували протягом 3 годин при 70 °C, охолоджували до кімнатної температури, перемішували ще протягом 4 годин, фільтрували через лійку з дрібнопористим фільтром і промивали етилацетатом (90 мл), одержуючи 29,4 г твердої речовини ясно-коричневого кольору. Частину цього осаду (13,04 г) переносили в 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 500 мл, забезпечену навісною мішалкою і термopарою. Додавали

тетрагідрофуран (175 мл), потім воду в кількості 50 мл, що містить L-цистеїн (0,63 г) і хлорид натрію (5,5 г). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 50 °С при слабкому позитивному тиску аргону. Реакційну суміш переносили в ділильну лійку на 500 мл і відкидали водний шар. Органічний шар фільтрували приблизно через 2-дюймовий шар діатомової землі і промивали тетрагідрофураном (45 мл), одержуючи прозорий розчин ясно-жовтого кольору. Органічний шар концентрували до загальної маси 45,59 г. Частину даного органічного розчину (41,58 г) поміщали в 3-горлу круглодонну колбу на 250 мл, забезпечену навісною мішалкою і насосом для повільного додавання. Протягом 6 годин додавали етилацетат (80 мл) при постійному перемішуванні при кімнатній температурі. Продукт виділяли фільтруванням, промивали етилацетатом (20 мл) і сушили у вакуумній печі протягом 2 годин, одержуючи 3,17 г вказаної в заголовку сполуки (чистота >99,8 і 94,6 % ефективність відносно стандарту).

Приклад 4-3. Альтернативне одержання N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонамід (сполука (A))

У реактор високого тиску Parr з нержавіючої сталі об'ємом 450 мл, забезпечений навісною мішалкою, поміщали трис(дибензилденацетон)-дипаладій(0) (0,131 г, 0,143 ммоль), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін (0,167 г, 0,344 ммоль) і подрібнений ортофосфат калію (6,69 г, 31,5 ммоль). Колбу продували аргонem протягом не менше 90 хвилин. У круглодонну колбу на 100 мл поміщали етилацетат (80 мл), продували аргонem протягом не менше 30 хвилин, і переносили в реактор об'ємом 450 мл за допомогою шприца в атмосфері аргону. Вміст реактора на 450 мл нагрівали до 80 °С і перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин. У круглодонну колбу на 250 мл, забезпечену якорем для магнітної мішалки, поміщали 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-ілу 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (20,0 г, 22,9 ммоль), метансульфонамід (3,27 г, 34,4 ммоль) і етилацетат (160 мл), продували аргонem протягом не менше 60 хвилин при перемішуванні при 50 °С. Даний розчин переносили в реактор об'ємом 450 мл, охолоджений до кімнатної температури, за допомогою шприца в атмосфері аргону. Температуру колби на 450 мл підвищували до 90 °С і перемішували вміст протягом 15 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, фільтрували і промивали етилацетатом (120 мл). Після висушування осаду протягом 2 годин у високому вакуумі одержували тверду речовину (26,76 г).

Приклад 5. Одержання натрієвої солі N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонамід (сполука (As))



Одержували розчин 2-пропанолу і води, змішуючи 18,5 г води і 512 г 2-пропанолу. Надалі даний розчин називають "розчин антирозчинника".

Одержували розчин 2-пропанолу і води, змішуючи 23,94 г води і 564 г 2-пропанолу. Даний розчин перед застосуванням охолоджували в холодильнику. Надалі даний розчин називають "охолодженим промивальним розчином".

Реактор з оболонкою забезпечували навісною мішалкою і поміщали в нього 32,0 г (64,8 ммоль) N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонамід і 105,9 г диметилсульфоксиду. При перемішуванні, суміш нагрівали до внутрішньої температури 68 °С. У реактор протягом декількох хвилин додавали розчин 2,66 г гідроксиду натрію (66,5 ммоль, 1,026 екв.) в 16 г води, потім 12,4 г 2-пропанолу, підтримуючи внутрішню температуру при 68 °С. У реактор додавали розчин антирозчинника (24,5 г), підтримуючи внутрішню температуру при 68 °С. У реактор додавали суспензію з 0,32 г затравочних кристалів кінцевого продукту в 22,8 г розчину антирозчинника, потім промивали колбу 2,6 г розчину антирозчинника. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години, підтримуючи внутрішню температуру при 68 °С. У реактор додавали розчин антирозчинника (354 г) протягом 7 годин, підтримуючи внутрішню температуру при 68 °С. Вміст реактора охолоджували до внутрішньої температури 0 °С протягом 7 годин, а

потім перемішували при 0 °С протягом 7 годин. Осад виділяли фільтруванням і промивали 252 г охолодженого промивального розчину. Виділену тверду речовину сушили у вакуумній печі при 50 °С протягом 19 годин. Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини білого кольору (30,7 г, 92 % ефективність відносно стандарту вільної кислоти, 57,2 ммоль, 57,2 ммоль еквівалента вільної кислоти, вихід 88 %).

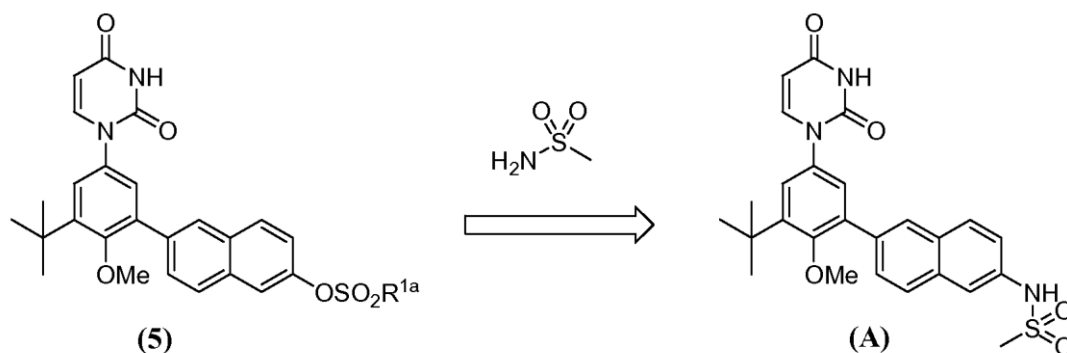
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,75 (с, 1H), 7,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 2H), 7,45 (дд, J=8,5, 1,8 Гц 1H), 7,27 (д, J=2,6, Гц, 2H), 7,21 (д, J=2,7, Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 5,62 (д, J=7,8, Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Загалом, даний спосіб, показаний в даній заявці, надає необхідний продукт з більш чистим профілем домішок, ніж в раніше розкритому способі (міжнародна патентна публікація № WO 2009/039127), як з точки зору великої кількості домішок, так і слідових кількостей домішок, які мають значення внаслідок імовірності їх генотоксичності.

Всі цитовані вище посилання (патентні і непатентні) включені в дану патентну заявку у вигляді посилання. Обговорення цих посилань призначене тільки для резюмування думок, висловлених їх авторами. Не допускається, що яке-небудь посилання (або частина посилання) являє собою споріднену попередню галузь техніки (або взагалі попередню галузь техніки). Заявники зберігають за собою право ставити під сумнів точність і застосовність цитованих посилань.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

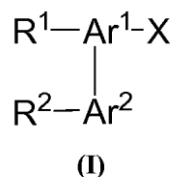
1. Спосіб одержання N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл)метансульфонаміду (сполука (A)) або його солі, який включає: сульфонамідування сполуки (5) з використанням паладію і фосфінового ліганду:



в якій R^{1a} вибирають з групи, що складається з п-толілу, фенолу, метилу, етилу, трифторметилу, перфторбутилу, перфторпентилу, перфторгексилу і перфтороктилу.

2. Спосіб за п. 1, в якому R^{1a} являє собою перфторбутил.

3. Спосіб за п. 1, в якому фосфіновий ліганд являє собою ліганд формули (I)

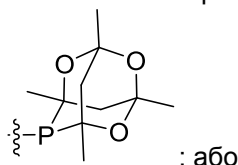


або його сіль,
де

кожний з Ar¹ і Ar² незалежно являє собою фенол, нафтил, дигідроінденіл, інденіл, дигідронафталініл або тетрагідронафталініл, і де кожний з Ar¹ і Ar² незалежно заміщений одним або більше R¹ і R², відповідно;

R¹ і R² незалежно вибирають, при кожній появі, з групи, що складається з водню; аміну; C₁-C₆алкілу; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆алкіламіно і ді-C₁-C₆алкіламіно;

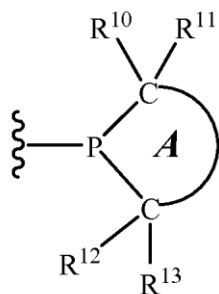
X являє собою фосфін, що має структуру, що відповідає формулі 1-37



; або

(1-37)

фосфін формули (Ia):



(Ia)

в якій цикл А являє собою моноциклічний гетероциклічний цикл, біциклічний гетероциклічний цикл або трициклічний гетероциклічний цикл, і в якій цикл А містить від 0 до 9 атомів циклу, крім атома фосфору, і 2 атоми вуглецю циклу формули (Ia), де кожний з вказаних атомів циклу незалежно вибирають з групи, що складається з вуглецю і кисню, і

де кожний з атомів циклу А незалежно необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з C₁-C₆алкокси; C₁-C₆алкілу; гідрокси; оксо і 3-7-членного спіроциклу, що містить нуль, один або два гетероатоми;

кожен з R¹⁰, R¹¹, R¹² і R¹³ незалежно являє собою C₁-C₆-алкіл.

4. Спосіб за п. 3, в якому ліганд вибирають з групи, що складається з

7,7,9,9-тетраметил-8-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро-[4.5]декану;

2,2,6,6-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінану;

8,8,10,10-тетраметил-9-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,5-діокса-9-фосфаспіро[5.5]ундекану;

2,2,6,6-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінан-4-олу;

8-(2',6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану;

1,3,5,7-тетраметил-8-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.^{3,7}]-декану;

2,2,6,6-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфінану;

8-(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану;

6-метокси-N,N-диметил-2'-(7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декан-8-іл)біфеніл-2-аміну;

8-(2'-метокси-1,1'-бінафтил-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану;

8-(1,1'-бінафтил-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану;

7,7,9,9-тетраметил-8-(2-(нафталін-1-іл)феніл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану;

7,7,9,9-тетраметил-8-(2-(нафталін-2-іл)феніл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану;

2,2,6,6-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфінан-4-ону;

3,3,8,8,10,10-гексаметил-9-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)-1,5-діокса-9-

фосфаспіро[5.5]ундекану;

1-(2'-(диметиламіно)-6'-метоксибіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(2',6'-біс(диметиламіно)біфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(2',6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(2'-(диметиламіно)біфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(біфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(1,1'-бінафтил-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(2'-метокси-1,1'-бінафтил-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

1-(3,6-диметокси-2',4',6'-триметилбіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

2,2,6,6-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфінан-4-ону;

2,2,6,6-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропіл-4,5-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфінан-4-ону;

1-(3',5'-диметоксибіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

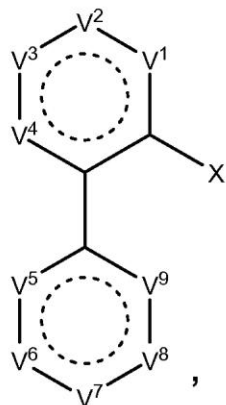
1-(4'-трет-бутилбіфеніл-2-іл)-2,2,6,6-тетраметилфосфінан-4-ону;

N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-2'-(7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декан-8-іл)біфеніл-2,6-діаміну;

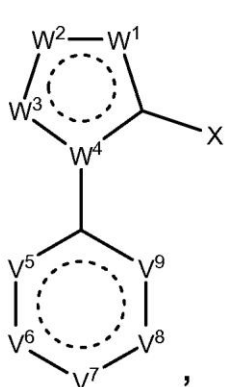
N,N-диметил-2'-(7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декан-8-іл)біфеніл-2-аміну;

8-(біфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану;

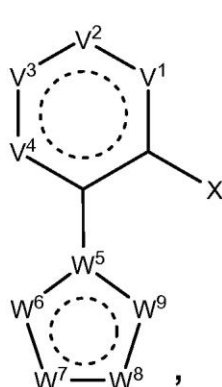
- 8-(3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану;
 7,7,9,9-тетраметил-8-(2',4',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро-
 [4.5]декану;
 8-(2-(2-метоксинафталін-1-іл)феніл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декану і
 5 8-(3,6-диметокси-2',4',6'-триметилбіфеніл-2-іл)-7,7,9,9-тетраметил-1,4-діокса-8-
 фосфаспіро[4.5]декану.
 5. Спосіб за п. 3, в якому вказаний фосфіновий ліганд має структуру, відповідну структурі
 формули, вибраній з групи, що складається з формул (I-1)-(I-42):



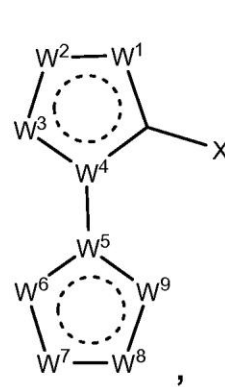
(I-1)



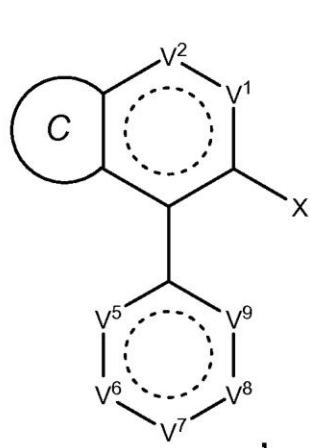
(I-2)



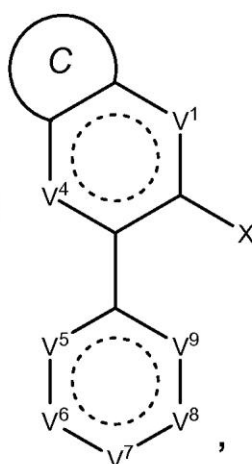
(I-3)



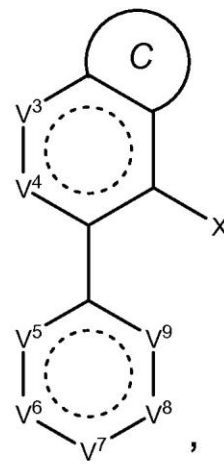
(I-4)



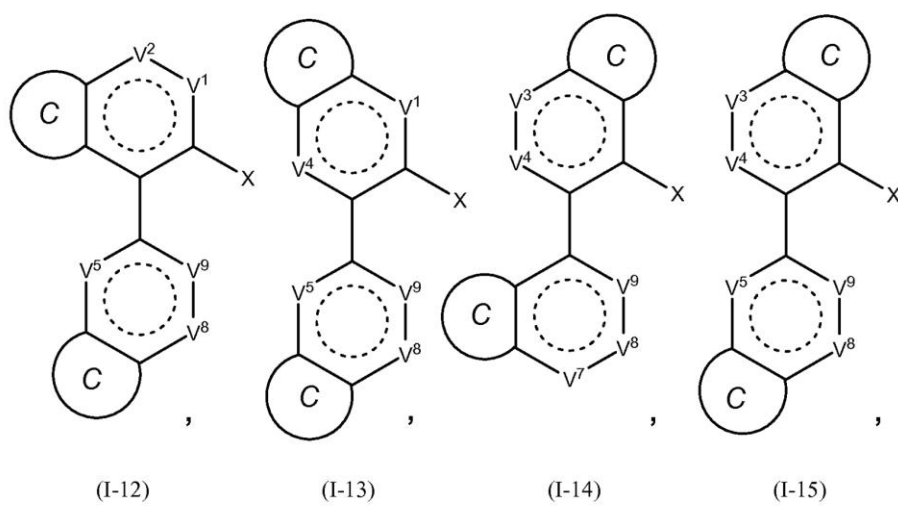
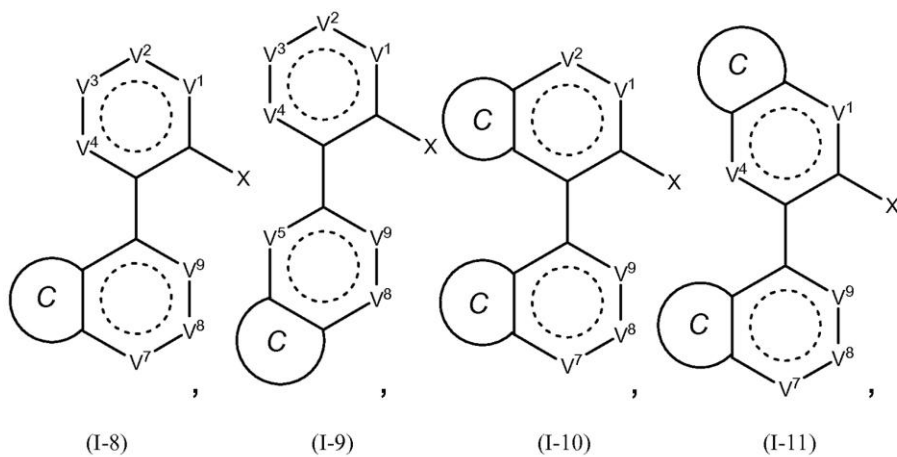
(I-5)

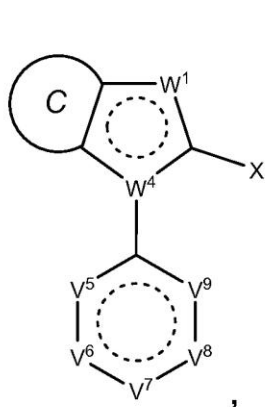


(I-6)

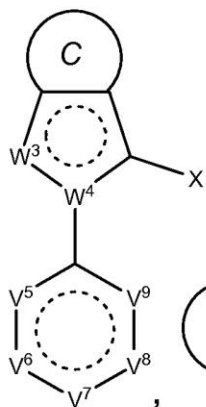


(I-7)

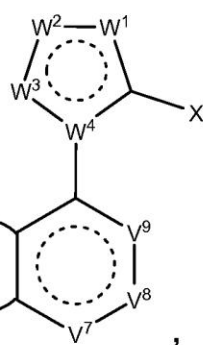




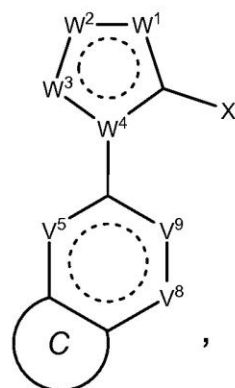
(I-16)



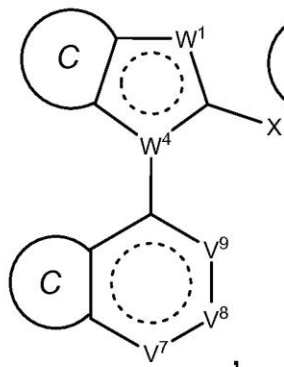
(I-17)



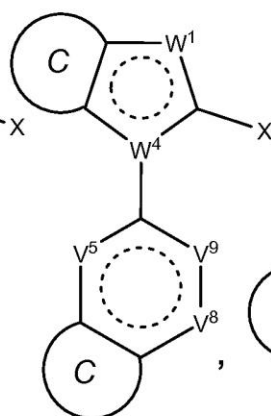
(I-18)



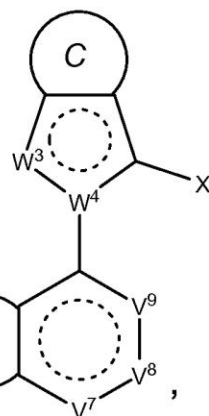
(I-19)



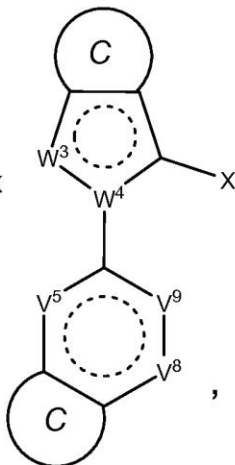
(I-20)



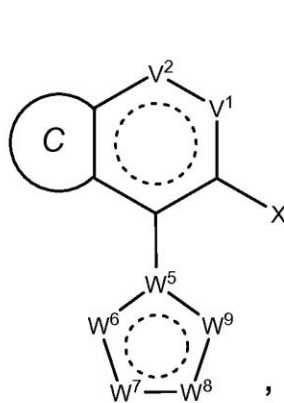
(I-21)



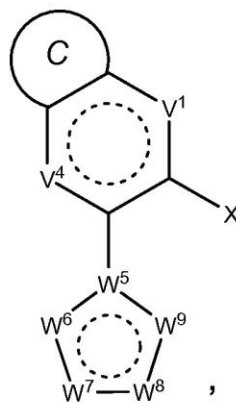
(I-22)



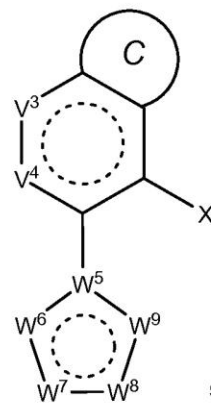
(I-23)



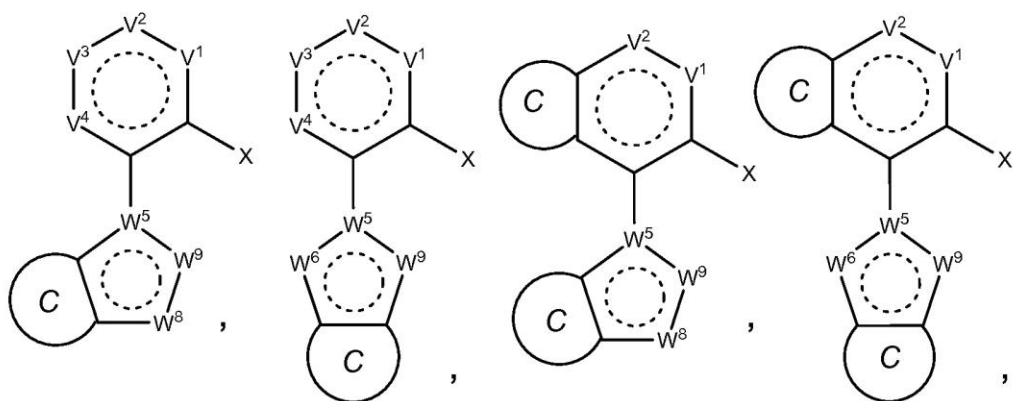
(I-24)



(I-25)



(I-26)

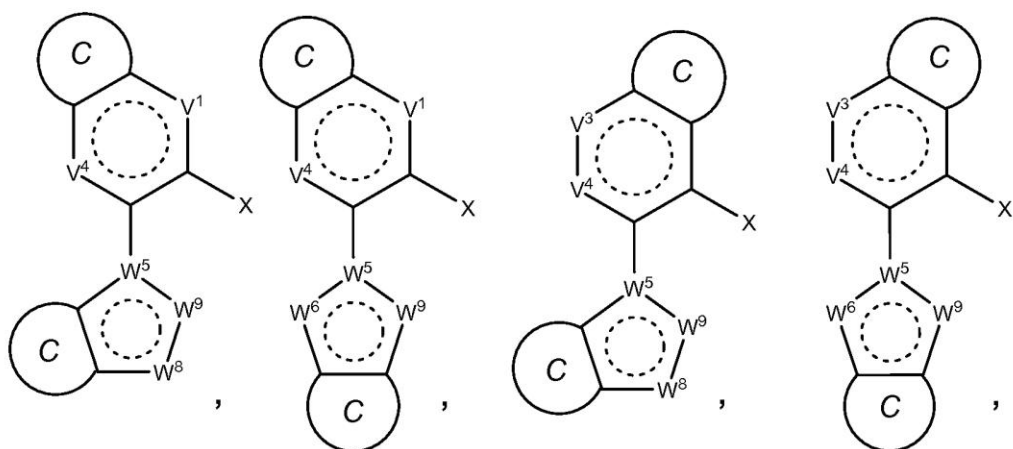


(I-27)

(I-28)

(I-29)

(I-30)

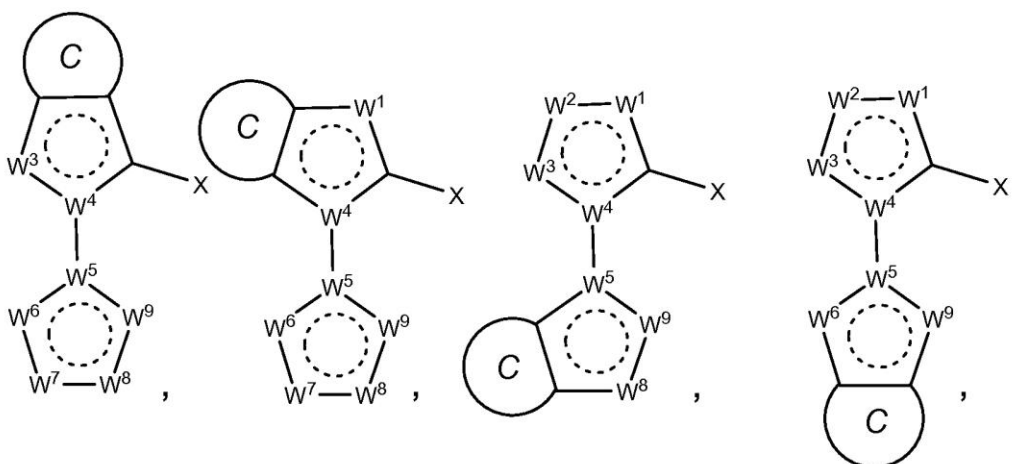


(I-31)

(I-32)

(I-33)

(I-34)

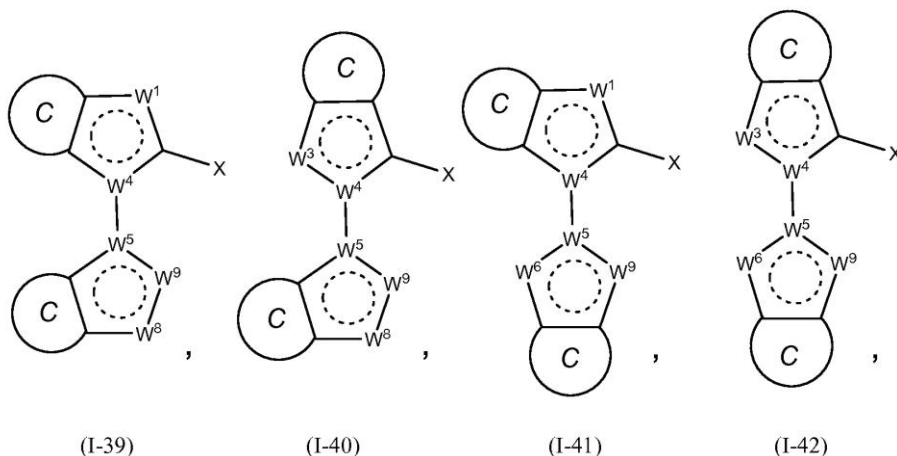


(I-35)

(I-36)

(I-37)

(I-38)



або його сіль, де

кожний з V^1, V^2, V^3 і V^4 незалежно являє собою CR^1 або N;

кожний з V^5, V^6, V^7, V^8 і V^9 незалежно являє собою CR^2 або N;

5 кожний з W^1, W^2 і W^3 незалежно вибирають з групи, що складається з CR^1, NR^1, N і O;

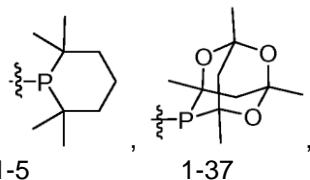
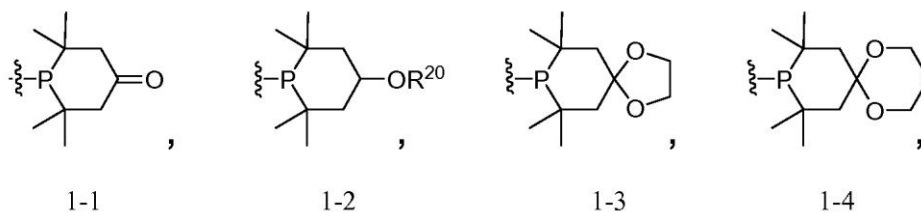
W^4 являє собою C або N;

W^5 являє собою C або N;

кожний з W^6, W^7, W^8 і W^9 незалежно вибирають з групи, що складається з CR^2, NR^2, N і O; і

цикл C, при кожній появі, є конденсованим з фенілом і необов'язково заміщений R^1 і R^2 .

10 6. Спосіб за п. 3, в якому X являє собою фосфін, що має структуру, відповідну формулі, вибраній з групи, що складається з:



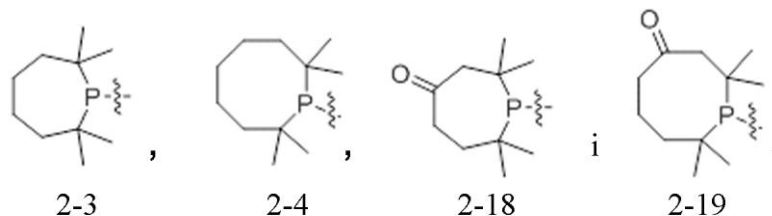
15 або його сіль, де

R'' вибирають з групи, що складається з кисню, NR^{20} і $C(R^{20})_2$;

R^{20} являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

20 7. Спосіб за п. 3, в якому X являє собою фосфін, що має структуру, відповідну формулі, вибраній з групи, що складається з:



25 8. Спосіб за п. 1, в якому сполуку паладію вибирають з групи, що складається з тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), дихлорбіс(три-о-толілфосфін)паладію(II), ацетату паладію(II), [1,1'-біс-(біфенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), дихлор(добензиліденацетон)дипаладію(II),

дихлортрис(циклогексилфосфін)паладію(II), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II), хлор(η³-аліл)паладій(II)димер-трифенілфосфіну, хлориду паладію(II), бромиду паладію(II), біс(ацетонітрил)дихлорпаладію(II).

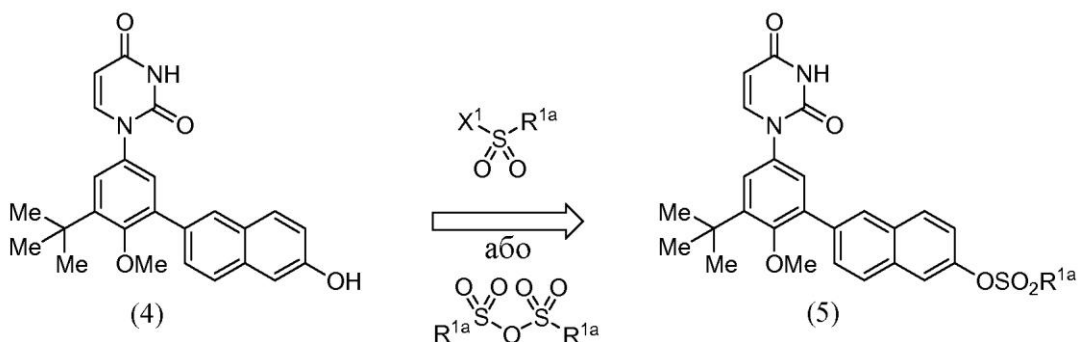
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, в якому сполуку (5) сульфонамідують в присутності основи.

5 10. Спосіб за п. 9, в якому основу вибирають з групи, що складається з ортофосфату калію, карбонату цезію, карбонату калію, карбонату натрію, трет-бутилату натрію, трет-бутилату калію, біс(триметилсиліл)аміду літію і діізопропіламіду літію.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, в якому сполуку (5) сульфонамідують в присутності розчинника.

10 12. Спосіб за п. 11, в якому розчинник вибирають з групи, що складається з тетрагідрофурану, N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, N-метилпіролідону, диметилсульфоксиду, 1,2-диметоксіетану, 1,4-діоксану, ацетонітрилу, циклопентилметилового ефіру, толуолу, бензолу, трет-амілового спирту і трет-бутилового спирту.

15 13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, в якому сполуку (5) одержують сульфонілюванням 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H,3H)-діону (сполука 4)



в якому

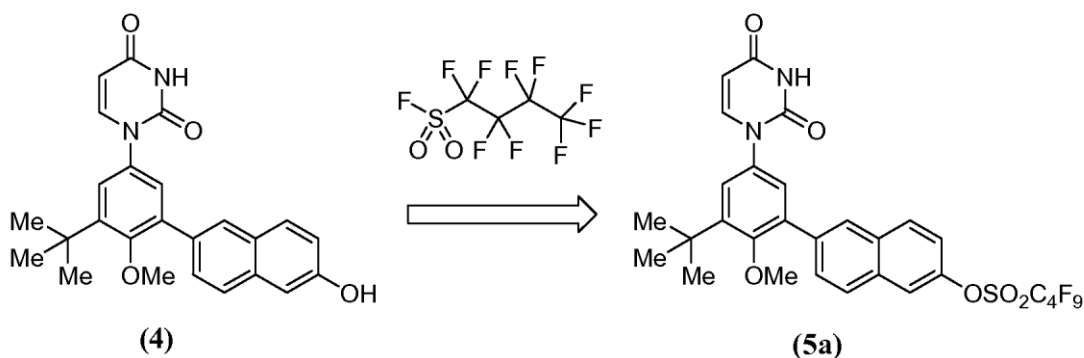
X¹ вибирають з групи, що складається з хлору і фтору, і

20 R^{1a} вибирають з групи, що складається з п-толілу, фенолу, метилу, етилу, трифторметилу, перфторбутилу, перфторпентилу, перфторгексилу, перфтороктилу або їх ізомерів і гомологів.

14. Спосіб за п. 13, в якому сульфонільна сполука являє собою перфторбутансульфонілфторид.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, де R^{1a} являє собою перфторбутил.

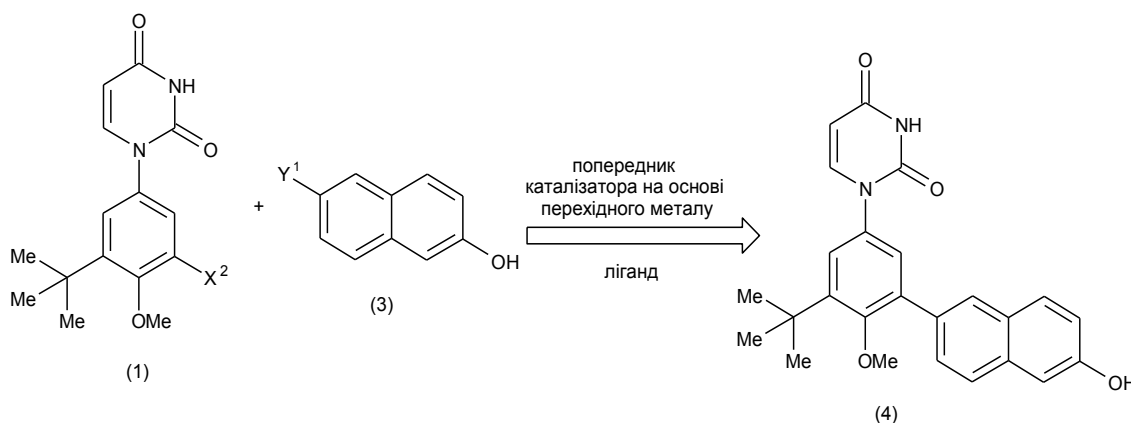
25 16. Спосіб за п. 15, в якому сполуку (5) одержують взаємодією 1-(3-трет-бутил-5-(6-гідроксинафталін-2-іл)-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H,3H)-діону (сполука 4) з перфторбутансульфонілфторидом



17. Спосіб за п. 16, в якому сполуку (4) і перфторбутансульфонілфторид вводять у взаємодію в присутності основи.

30 18. Спосіб за будь-яким з пп. 16 і 17, в якому сполуку (4) і перфторбутансульфонілфторид вводять у взаємодію в присутності розчинника.

19. Спосіб за будь-яким з пп. 16-18, в якому сполуку (4) одержують способом, який включає сполучення сполуки (1) із сполукою (3):



де

X^2 в сполуці (1) вибирають з групи, що складається з хлору, бромі і йоду; і

Y^1 в сполуці (3) вибирають з групи, що складається з боронової кислоти, боратного ефіру і боратної солі.

20. Спосіб за п. 19, в якому сполука (1) являє собою 1-(3-трет-бутил-5-йод-4-метоксифеніл)піримідин-2,4(1H,3H)-діон (сполука (1с)).

21. Спосіб за п. 19, в якому сполука (3) являє собою 6-гідроксинафталін-2-ілборонову кислоту (сполука (3а)).

22. Спосіб за п. 19, в якому сполуки (1) і (3) сполучають при використанні попередника каталізатора на основі перехідного металу і ліганду.

23. Спосіб за п. 22, в якому ліганд являє собою фосфін.

24. Спосіб за п. 23, в якому фосфіновий ліганд вибирають з групи, що складається з три-трет-бутилфосфіну, трициклогексилфосфіну, трис(2-фурил)фосфіну, 2,2'-біс(біфенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу, 1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декану, біфеніл-2-ілдициклогексилфосфіну, дициклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфіну і дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну.

25. Спосіб за п. 22, в якому попередник каталізатора на основі перехідного металу являє собою попередник паладієвого каталізатора.

26. Спосіб за п. 25, в якому попередник паладієвого каталізатора вибирають з групи, що складається з тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II), трис(дибензиліденацетон)дипаладію, діацетату паладію(II), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію і комплексу [1,1'-біс(біфенілфосфін)фероцен]-дихлорпаладію(II) з хлористим метиленом.

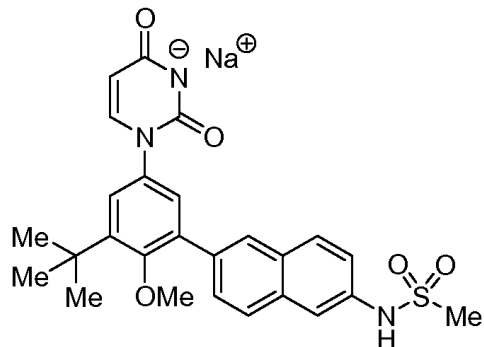
27. Спосіб за будь-яким з пп. 19-25, в якому сполуки (1) і (3) сполучають в присутності основи.

28. Спосіб за п. 27, в якому основу вибирають з групи, що складається з ортофосфату калію, карбонату цезію, карбонату калію, карбонату натрію, трет-бутилату калію і фториду цезію.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 19-28, в якому сполуки (1) і (3) сполучають в присутності розчинника.

30. Спосіб за п. 29, в якому розчинник вибирають з групи, що складається з тетрагідрофурану, N,N-диметилформаміду, 1,2-диметоксietану, 1,4-діоксану, етанолу, толуолу, води і їх суміші.

31. Спосіб за п. 1, в якому сполуку (A) переводять у відповідну сіль, сполуку (As):



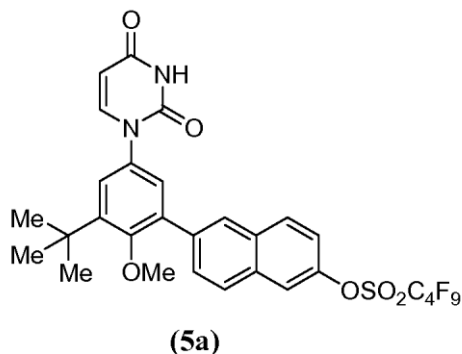
32. Спосіб за п. 31, в якому сполуку (A) переводять в сполуку (As) обробкою основою.

33. Спосіб за п. 32, в якому основа являє собою гідроксид натрію або гідроксид калію.

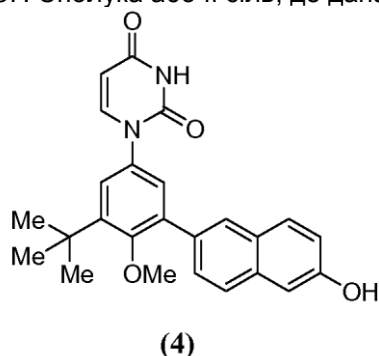
34. Спосіб за п. 31, в якому сполуку (A) переводять в сполуку (As) в присутності розчинника.

35. Спосіб за п. 34, в якому розчинник вибирають з групи, що складається з диметилсульфоксиду, 2-пропанолу, води і їх суміші.

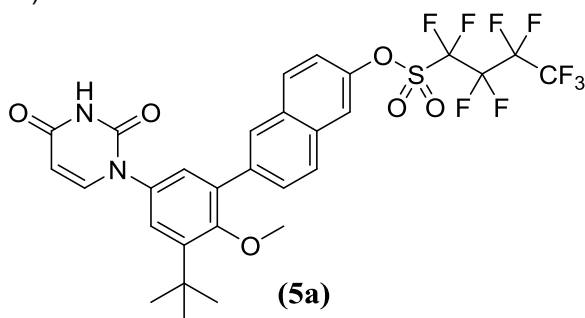
36. Сполука або її сіль, де дана сполука відповідає структурі формули (5a):



5 37. Сполука або її сіль, де дана сполука відповідає структурі наступної формули:



38. Спосіб за п. 1, де сполука (5) являє собою 6-(3-трет-бутил-5-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-2-метоксифеніл)нафталін-2-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (сполука 5a):



10

39. Спосіб за п. 1, де ліганд вибирають з групи, яка складається з ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфіну; ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну; ди-трет-бутил(2'-ізопропокси-1,1'-бінафтил-2-іл)фосфіну; 2,2,5,5-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфолану; 2,2,7,7-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфгептану; 2,2,7,7-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфгептану; 2,2,8,8-тетраметил-1-(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметилбіфеніл-2-іл)фосфоктану; 1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декану і ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфіну.

20

40. Спосіб за п. 39, де ліганд являє собою ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін.

41. Спосіб за п. 1, де ліганд являє собою 7,7,9,9-тетраметил-8-(2',4',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)-1,4-діокса-8-фосфаспіро[4.5]декан.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601