



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87026** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПІРАЗОЛО[3,4-*d*]ПІРИМІДИНОВИХ ЕФІРІВ

1

2

(21) а200709179

(22) 12.01.2006

(24) 10.06.2009

(86) PCT/US2006/001020, 12.01.2006

(31) 60/643,172

(32) 13.01.2005

(33) US

(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.

(72) ГХАРБАУІ ТАВФІК, US, СЕНГУПТА ДІПАН-ДЖАН, US, ЛАПЛІ ЕДВАРД А., US, КАТО НАОМІ С., US, КАРЛОС МАРЛОН, US, РОДРІГЕС НАТАЛІ, US

(73) АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US

(56) WO 03/093269 A 13.11.2003

CHENG AND ROBINS: "Potential Purine Antagonists. XII. Synthesis of 1-Alkyl(aryl)-4,6-disubstituted Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines" J. ORG. CHEM., vol. 23, 1958, pages 852-861, XP002385022

MITSUNOBU O: "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, 1981, pages 1-28, XP002123593 ISSN: 0039-7881

US 6 660 744 B1 09.12.2003

WO 2004/009602 A 29.01.2004

ANDREW J. PEAT ET ALL: "Novel pyrazolopyrimidine derivatives as GSK-3 inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 2121-2125, XP002399434

CHENG C C ET AL: "POTENTIAL PURINE ANTAGONISTS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 21, 1 November 1956 (1956-11-01), pages 1240-1256, XP000575948 ISSN: 0022-3263

JAY A. MARKWALDER ET ALL: "Synthesis and Biological Evaluation of 1-Aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one Inhibitors of Cyclin-dependent Kinases" J.MED.CHEM., vol. 47, 2004, pages 5894-5911, XP002399637

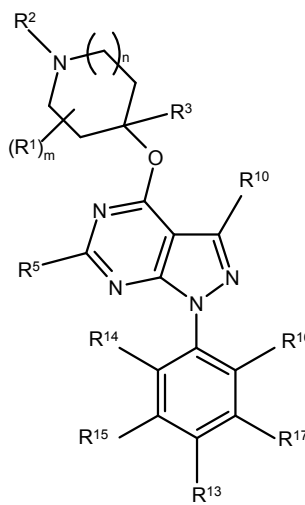
EP 0 053 678 A 16.06.1982

EP 0 772 087 A 07.05.1997

WO 2005/007658 A 27.01.2005

WO 2006/050946 A 18.05.2006

(57) 1. Спосіб отримання сполуки формули I:



де:

R^1 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{1-4} алкокси, карбокси, ціано, C_{1-3} галогеналкіл або галоген;

R^2 являє собою $-R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}C(O)R^{24}$, $-C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}C(O)NR^{27}-R^{24}$, $-NR^{27}C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$, $-C(O)NR^{25}-R^{24}$, $-NR^{25}C(O)-R^{24}$, $-C(O)O-R^{24}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(S)R^{24}$, $-C(S)NR^{25}-R^{24}$, $-NR^{25}C(S)R^{24}$, $-C(S)O-R^{24}$, $-OC(S)R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}-R^{24}$ або $-S(O)_2-R^{24}$;

R^3 являє собою H, C_{1-8} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл, де вказаний C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений C_{1-4} алкокси, C_{3-7} циклоалкілом або гетероариллом; R^5 і R^{10} , кожний незалежно, являють собою H, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, карбоксамід, ціано, C_{3-6} циклоалкіл, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, C_{2-6} діалкілсульфонамід, галоген, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфініл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкілтіо, гідроксил, гідроксиламіно або нітро; де вказані C_{2-6} алкеніл, C_{1-8} алкіл, C_{2-6} алкініл і C_{3-6} циклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, вибраними з C_{1-5} ацилу, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілкарбоксаміду, C_{1-4} алкілтіокарбоксаміду, C_{1-4} алкілсульфонаміду, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкілтіо,

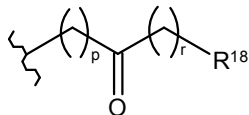
(13) **C2**

(11) **87026**

(19) **UA**

С₁₋₄алкілтіоуреїлу, С₁₋₄алкілуреїлу, аміно, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксаміду, карбокси, ціано, С₂₋₈діалкіламіно, С₂₋₆діалкілкарбоксаміду, С₁₋₄діалкілтіокарбоксаміду, С₂₋₆діалкілсульфонаміду, С₁₋₄алкілтіоуреїлу, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкілу, С₁₋₄галогеналкілсульфінілу, С₁₋₄галогеналкілсульфонілу, С₁₋₄галогеналкілу, С₁₋₄галогеналкілтіо, галогену, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро;
R¹³ являє собою С₁₋₅ацил, С₁₋₆ацилсульфонамід, С₁₋₅ацилокси, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₄алкокси, С₁₋₈алкіл, С₁₋₄алкіламіно, С₁₋₆алкілкарбоксамід, С₁₋₄алкілтіокарбоксамід, С₂₋₆алкініл, С₁₋₄алкілсульфонамід, С₁₋₄алкілсульфініл, С₁₋₄алкілсульфоніл, С₁₋₄алкілтіо, С₁₋₄алкілтіоуреїл, С₁₋₄алкілуреїл, аміно, арилсульфоніл, карбамімідоїл, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно, С₂₋₆діалкілкарбоксамід, С₂₋₆діалкілтіокарбоксамід, гуанідиніл, галоген, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄галогеналкілсульфініл, С₁₋₄галогеналкілсульфоніл, С₁₋₄галогеналкілтіо, гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілсульфоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, С₄₋₇оксоциклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, сульфонову кислоту або тіол; і де вказані С₁₋₅ацил, С₁₋₆ацилсульфонамід, С₁₋₄алкокси, С₁₋₈алкіл, С₁₋₄алкіламіно, С₁₋₆алкілсульфонамід, С₁₋₄алкілсульфоніл, С₁₋₄алкілтіо, арилсульфоніл, карбамімідоїл, С₂₋₆діалкіламіно, гетероцикліл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, фенокси і феніл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з С₁₋₅ацилу, С₁₋₅ацилокси, С₂₋₆алкенілу, С₁₋₄алкокси, С₁₋₇алкілу, С₁₋₄алкіламіно, С₁₋₄алкілкарбоксаміду, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₄алкілсульфонаміду, С₁₋₄алкілсульфінілу, С₁₋₄алкілсульфонілу, С₁₋₄алкілтіо, С₁₋₄алкілуреїлу, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксаміду, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкілу, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно, С₂₋₆діалкілкарбоксаміду, галогену, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкілу, С₁₋₄галогеналкілсульфінілу, С₁₋₄галогеналкілсульфонілу, С₁₋₄галогеналкілтіо, гетероарилу, гетероциклілу, гідроксилу, нітро, фенілу і фосфоноокси; і де вказані С₁₋₇алкіл і С₁₋₄алкілкарбоксамід, кожний, необов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з С₁₋₄алкокси і гідрокси; або

R^{13} являє собою групу формули (A):



, (A)

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ і R¹⁷, кожний незалежно, являють собою Н, С₁₋₅ацил, С₁₋₅ацилокси, С₂₋₆алкенил, С₁₋₄алкокси, С₁₋₈алкіл, С₁₋₄алкілкарбоксамід, С₂₋₆алкініл, С₁₋₄алкілсульфонамід, С₁₋₄алкіл сульфініл, С₁₋₄алкілсульфоніл, С₁₋₄алкілтіо, С₁₋₄алкілуреіл, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆діалкілкарбоксамід, галоген, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄галогеналкілсульфініл, С₁₋

4галогеналкілсульфоніл, C₁₋₄галогеналкілтіо, гідроксил або нітро; або

два суміжних R^{14} , R^{15} , R^{16} і R^{17} разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-, 6- або 7-членну конденсовану циклоалکیلну, циклоалкенільну або гетероциклічну групу, де вказана 5-, 6- або 7-членна конденсована група необов'язково заміщена галогеном:

R¹⁸ являє собою Н, С₁₋₅ацил, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₈алкіл, С₁₋₄алкілкарбоксамід, С₂₋₆алкініл, С₁₋₄алкілсульфонамід, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆діалкілкарбоксамід, галоген, гетероарил або феніл, і де вказаний гетероарил або феніл необов'язково заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними з С₁₋₄алкокси, аміно, С₁₋₄алкіламіно, С₂₋₆алкінілу, С₂₋₈діалкіламіно, галогену, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкілу і гідроксилу;

R^{24} являє собою Н, C_{1-8} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, феніл, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи, що включає C_{1-5} ацил, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-7} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{1-4} алкілтіокарбоксамід, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкіліто, C_{1-4} алкілітоуреїл, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, карбо- C_{1-6} алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-8} діалкіламіно, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, C_{2-6} діалкілтіокарбоксамід, C_{2-6} діалкілсульфонамід, C_{1-4} алкілітоуреїл, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфініл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкіліто, C_{1-4} галогеналкілітоуреїл, гідроксил, гідроксиламіно, нітро, феніл, фенокси і сульфову кислоту, де вказані C_{1-4} алкокси, C_{1-7} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, гетероарил, феніл і фенокси, кожний, необов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з групи, що включає C_{1-5} ацил, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{1-4} алкілтіокарбоксамід, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілітоуреїл, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, карбо- C_{1-6} алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-8} діалкіламіно, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, C_{2-6} діалкілтіокарбоксамід, C_{2-6} діалкілсульфонамід, C_{1-4} алкілітоуреїл, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфініл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкіліто, C_{1-4} галогеналкілітоуреїл, гідроксил, гідроксиламіно, нітро і феніл;

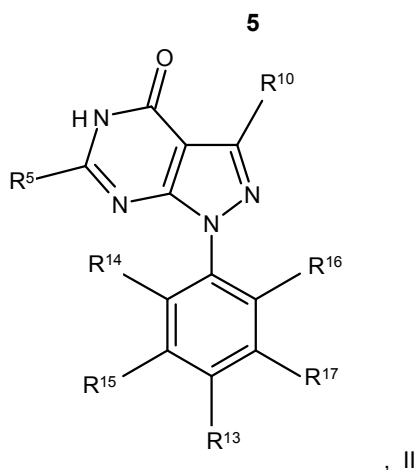
R^{25} , R^{26} і R^{27} , кожний незалежно, являють собою H або C_{1-8} алкіл;

т має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

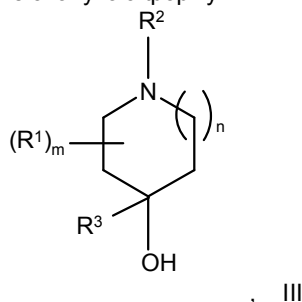
i має значення 0 або 1; і

р і г, кожний незалежно, мають значення 0, 1, 2 або 3;

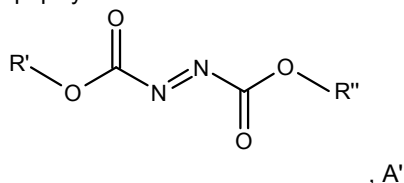
при цьому у вказаному способі здійснюють взаємодію сполуки формули II:



із сполукою формули III:



в присутності тризаміщеного фосфіну і сполуки формули A':



де R' і R'', кожний незалежно, являють собою C₁₋₁₀алкіл або C₃₋₇циклоалкіл;
з отриманням сполуки формули I.

2. Спосіб за п. 1, де вказаний тризаміщений фосфін являє собою трифенілфосфін.

3. Спосіб за п. 1, де R' і R'' обидва являють собою проп-2-іл.

4. Спосіб за п. 1, де вказаний фосфін додають в дві або більше порцій.

5. Спосіб за п. 1, де вказану сполуку формули A' додають в дві або більше порцій.

6. Спосіб за п. 1, де вказану взаємодію здійснюють при температурі від близько 35 до близько 65 °С.

7. Спосіб за п. 1, де вказану взаємодію здійснюють в розчиннику.

8. Спосіб за п. 7, де вказаний розчинник вибирають з диметилформаміду (ДМФА), диметилацетаміду (DMA), толуолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, тетрагідрофурану (ТГФ), N-метилпіролідину (NMP) або третинного аміну.

9. Спосіб за п. 8, де вказаний третинний амін являє собою 4-метилморфолін.

10. Спосіб за п. 8, де вказаний розчинник являє собою ТГФ.

11. Спосіб за п. 1, де молярне відношення сполуки формули A' до сполуки формули II складає від близько 2:1 до близько 1:1.

12. Спосіб за п. 1, де молярне відношення тризаміщеного фосфіну до сполуки формули II складає від близько 2:1 до близько 1:1.

13. Спосіб за п. 1, де молярне відношення сполуки формули II до сполуки формули III складає близько 1:1.

14. Спосіб за п. 1, де:

R² являє собою -C(O)O-R²⁴;

R³ являє собою H;

R⁵ являє собою H;

R¹⁰ являє собою H;

R¹³ являє собою C₁₋₅ацил, C₁₋₆ацилсульфонамід, C₁₋₅ацилокси, C₂₋₆алкеніл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₈алкіл, C₁₋₄алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксамід, C₁₋₄алкілтіокарбоксамід, C₂₋₆алкініл, C₁₋₄алкілсульфонамід, C₁₋₄алкілсульфініл, C₁₋₄алкілсульфоніл, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₄алкілтіоуреїл, C₁₋₄алкілуреїл, аміно, арилсульфоніл, карбамімідоїл, карбо-C₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілокси, C₂₋₆діалкіламіно, C₂₋₆діалкілкарбоксамід, C₂₋₆діалкілтіокарбоксамід, гуанідиніл, галоген, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋₄галогеналкілсульфініл, C₁₋₄галогеналкілсульфоніл, C₁₋₄галогеналкілтіо, гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілсульфоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, C₄₋₇оксоциклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, сульфонову кислоту або тіол;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, і R¹⁷, кожний незалежно, являють собою H, C₂₋₆алкеніл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкініл, ціано, галоген, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄галогеналкіл, гідроксил або нітро;

n має значення 1; і

m має значення 0.

15. Спосіб за п. 1 де:

R² являє собою -C(O)O-R²⁴;

R³ являє собою H;

R⁵ являє собою H;

R¹⁰ являє собою H;

R¹³ являє собою метилсульфоніл;

R¹⁴ являє собою F;

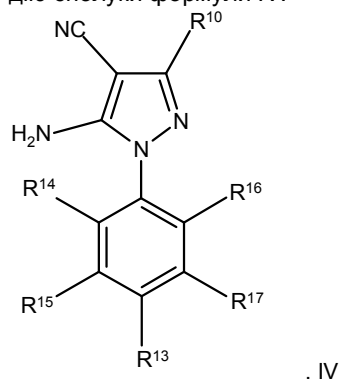
R¹⁵, R¹⁶ і R¹⁷, кожний, являють собою H;

R²⁴ являє собою проп-2-іл;

n має значення 1; і

m має значення 0.

16. Спосіб за п. 1, де вказану сполуку формули II отримують способом, в якому здійснюють взаємодію сполуки формули IV:



з R⁵CO₂H з отриманням вказаної сполуки формули II.

17. Спосіб за п. 16, що, крім того, включає сірчану кислоту.

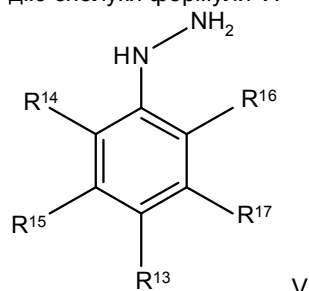
18. Спосіб за п. 16, де вказану взаємодію вказаної сполуки формули IV здійснюють в присутності водного розчинника.

19. Спосіб за п. 16, де вказану взаємодію вказаної сполуки формули IV здійснюють при температурі від близько 80 до близько 120 °С.

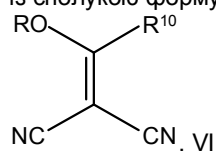
20. Спосіб за п. 16, де R^5CO_2H забезпечують в молярному надлишку по відношенню до вказаної сполуки формули IV.

21. Спосіб за п. 16, де R^5 являє собою H.

22. Спосіб за п. 16, де вказану сполуку формули IV отримують способом, в якому здійснюють взаємодію сполуки формули V:



із сполукою формули VI:



де R являє собою C_{1-4} алкіл;

з отриманням вказаної сполуки формули IV.

23. Спосіб за п. 22, де вказану взаємодію сполуки формули V здійснюють в спирті.

24. Спосіб за п. 23, де вказаний спирт являє собою метанол.

25. Спосіб за п. 22, де вказану взаємодію вказаної сполуки формули V здійснюють за відсутності основи.

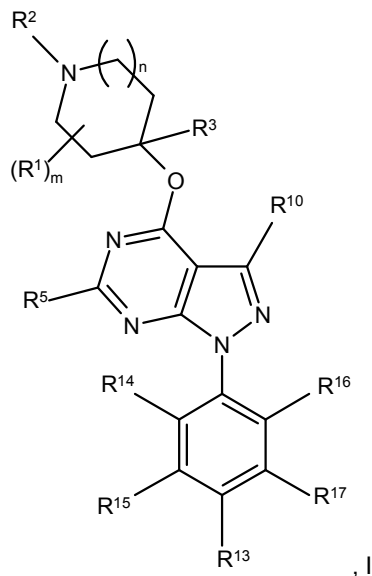
26. Спосіб за п. 22, де молярне відношення вказаної сполуки формули V до вказаної сполуки формули VI складає близько 1:1.

27. Спосіб за п. 22, де вказану сполуку формули V і вказану сполуку формули VI хімічно з'єднують при температурі від близько -20 до близько 10 °С.

28. Спосіб за п. 22, де R являє собою метил або етил.

29. Спосіб за п. 22, де R^{10} являє собою H.

30. Спосіб отримання сполуки формули I:



де:

R^1 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{1-4} алкокси, карбокси, ціано, C_{1-3} галогеналкіл або галоген;

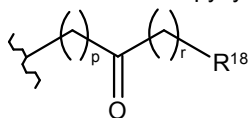
R^2 являє собою $-R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}C(O)-R^{24}$, $-C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$, $-C(O)-R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}C(O)NR^{27}-R^{24}$, $-NR^{27}C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$, $-C(O)NR^{25}-R^{24}$, $-NR^{25}C(O)-R^{24}$, $-C(O)O-R^{24}$, $-OC(O)-R^{24}$, $-C(S)-R^{24}$, $-C(S)NR^{25}-R^{24}$, $-NR^{25}C(S)-R^{24}$, $-C(S)O-R^{24}$, $-OC(S)-R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}-R^{24}$ або $-S(O)_2-R^{24}$;

R^3 являє собою H, C_{1-8} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл, де вказаний C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений C_{1-4} алкокси, C_{3-7} циклоалкілом або гетероариллом; R^5 і R^{10} , кожний незалежно, являють собою H, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-6} діалкіламіно, карбоксамід, ціано, C_{3-6} циклоалкіл, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, C_{2-6} діалкілсульфонамід, галоген, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфініл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкілтіо, гідроксил, гідроксиламіно або нітро; де вказані C_{2-6} алкеніл, C_{1-8} алкіл, C_{2-6} алкініл і C_{3-6} циклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, вибраними з C_{1-5} ацилу, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілкарбоксаміду, C_{1-4} алкілтіокарбоксаміду, C_{1-4} алкілсульфонаміду, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіоуреїлу, C_{1-4} алкілуреїлу, аміно, карбо- C_{1-6} алкокси, карбоксаміду, карбокси, ціано, C_{2-8} діалкіламіно, C_{2-6} діалкілкарбоксаміду, C_{1-4} діалкілтіокарбоксаміду, C_{2-6} діалкілсульфонаміду, C_{1-4} алкілтіоуреїлу, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкілсульфінілу, C_{1-4} галогеналкілсульфонілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкілтіо, галогену, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро;

R^{13} являє собою C_{1-5} ацил, C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-4} алкілтіокарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіоуреїл, аміно, арилсульфоніл, карбамімідоїл,

карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно, С₂₋₆діалкілкарбоксамід, С₂₋₆діалкілтіокарбоксамід, гуанідиніл, галоген, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄галогеналкілсульфініл, С₁₋₄галогеналкіл сульфоніл, С₁₋₄галогеналкілтіо, гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілсульфоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, С₄₋₇оксоциклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, сульфову кислоту або тіол; і де вказані С₁₋₅ацил, С₁₋₆ацилсульфонамід, С₁₋₄алкокси, С₁₋₈алкіл, С₁₋₄алкіламіно, С₁₋₆алкілсульфонамід, С₁₋₄алкілсульфоніл, С₁₋₄алкілтіо, арилсульфоніл, карбамімідоїл, С₂₋₆діалкіламіно, гетероцикліл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, фенокси і феніл не обов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з С₁₋₅ацилу, С₁₋₅ацилокси, С₂₋₆алкенілу, С₁₋₄алкокси, С₁₋₇алкілу, С₁₋₄алкіламіно, С₁₋₄алкілкарбоксаміду, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₄алкіл сульфонамід, С₁₋₄алкілсульфінілу, С₁₋₄алкілсульфонілу, С₁₋₄алкілтіо, С₁₋₄алкілуреїлу, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксаміду, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкілу, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно, С₂₋₆діалкілкарбоксаміду, галогену, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкілу, С₁₋₄галогеналкілсульфінілу, С₁₋₄галогеналкілсульфонілу, С₁₋₄галогеналкілтіо, гетероарилу, гетероциклілу, гідроксилу, нітро, фенілу і фосфонокси; і де вказані С₁₋₇алкіл і С₁₋₄алкілкарбоксамід, кожний, необов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з С₁₋₄алкокси і гідрокси; або

R¹³ являє собою групу формули (A):



, (A)

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ і R¹⁷, кожний незалежно, являють собою Н, С₁₋₅ацил, С₁₋₅ацилокси, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₄алкокси, С₁₋₈алкіл, С₁₋₄алкілкарбоксамід, С₂₋₆алкініл, С₁₋₄алкілсульфонамід, С₁₋₄алкілсульфініл, С₁₋₄алкілсульфоніл, С₁₋₄алкілтіо, С₁₋₄алкілуреїл, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆діалкілкарбоксамід, галоген, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄галогеналкілсульфініл, С₁₋₄галогеналкілсульфоніл, С₁₋₄галогеналкілтіо, гідроксил або нітро; або

R¹⁸ являє собою Н, С₁₋₅ацил, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₈алкіл, С₁₋₄алкілкарбоксамід, С₂₋₆алкініл, С₁₋₄алкілсульфонамід, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆діалкілкарбоксамід, галоген, гетероарил або феніл, і де вказаний гетероарил або феніл необов'язково заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними з С₁₋₄алкокси, аміно, С₁₋₄алкіламіно, С₂₋₆алкінілу, С₂₋₈діалкіламіно, галогену, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкілу і гідроксилу;

R²⁴ являє собою Н, С₁₋₈алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, феніл, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи, що включає С₁₋₅ацил, С₁₋₅ацилокси, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₄алкокси, С₁₋₇алкіл, С₁₋₄алкіламіно, С₁₋₄алкілкарбоксамід, С₁₋₄алкілтіокарбоксамід, С₁₋₄алкілсульфонамід, С₁₋₄алкілсульфініл, С₁₋₄алкілсульфоніл, С₁₋₄алкілтіо, С₁₋₄алкілтіоуреїл, С₁₋₄алкілуреїл, аміно, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆діалкіламіно, С₂₋₆діалкілкарбоксамід, С₂₋₆діалкілтіокарбоксамід, С₂₋₆діалкілсульфонамід, С₁₋₄алкілтіоуреїл, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄галогеналкілсульфініл, С₁₋₄галогеналкілсульфоніл, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄галогеналкілтіо, галоген, гетероарил, гетероцикліл, гідроксил, гідроксиламіно, нітро, феніл, фенокси і сульфову кислоту, де вказані С₁₋₄алкокси, С₁₋₇алкіл, С₁₋₄алкіламіно, гетероарил, феніл і фенокси, кожний, необов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з групи, що включає С₁₋₅ацил, С₁₋₅ацилокси, С₁₋₄алкокси, С₁₋₈алкіл, С₁₋₄алкіламіно, С₁₋₄алкілкарбоксамід, С₁₋₄алкілтіокарбоксамід, С₁₋₄алкілсульфонамід, С₁₋₄алкілсульфініл, С₁₋₄алкілсульфоніл, С₁₋₄алкілтіо, С₁₋₄алкілтіоуреїл, С₁₋₄алкілуреїл, аміно, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆діалкіламіно, С₂₋₆діалкілкарбоксамід, С₂₋₆діалкілтіокарбоксамід, С₂₋₆діалкілсульфонамід, С₁₋₄алкілтіоуреїл, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄галогеналкілсульфініл, С₁₋₄галогеналкілсульфоніл, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄галогеналкілтіо, галоген, гетероцикліл, гідроксил, гідроксиламіно, нітро і феніл;

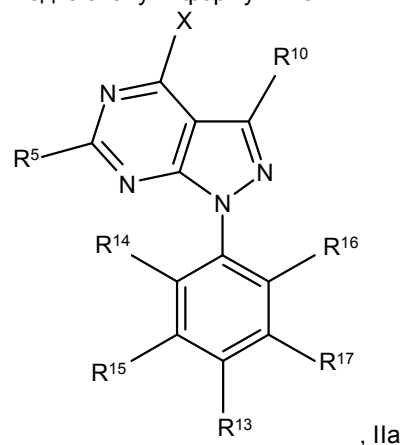
R²⁵, R²⁶ і R²⁷, кожний незалежно, являють собою Н або С₁₋₈алкіл;

m має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

n має значення 0 або 1; і

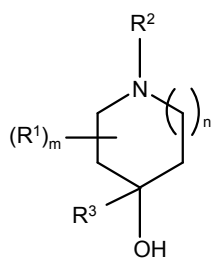
p і r, кожний незалежно, мають значення 0, 1, 2 або 3;

при цьому у вказаному способі здійснюють взаємодію сполуки формули IIa:



, IIa

де X являє собою галоген; і з сполукою формули III:



в присутності солі алкоксиду, з отриманням вказаної сполуки формули I.

31. Спосіб за п. 30, де вказана сіль алкоксиду являє собою сіль метоксиду, етоксиду, пропоксиду, ізопроксиду, н-бутоксиду, ізобутоксиду або трет-бутоксиду.

32. Спосіб за п. 30, де вказана сіль алкоксиду являє собою сіль трет-бутоксиду натрію.

33. Спосіб за п. 30, де вказану взаємодію здійснюють в розчиннику.

34. Спосіб за п. 33, де вказаний розчинник є толуол.

35. Спосіб за п. 30, де вказану взаємодію здійснюють при температурі нижче ніж близько 30 °С.

36. Спосіб за п. 30, де молярне відношення вказаної сполуки формули III до вказаної сполуки формули IIa складає від близько 2:1 до близько 1:1.

37. Спосіб за п. 30, де молярне відношення солі алкоксиду до вказаної сполуки формули IIa складає від близько 2:1 до близько 1:1.

38. Спосіб за п. 30, де X являє собою Cl.

39. Спосіб за п. 30, де:

R² являє собою -C(O)O-R²⁴;

R³ являє собою H;

R⁵ являє собою H;

R¹⁰ являє собою H;

R¹³ являє собою C₁₋₅ацил, C₁₋₆ацилсульфонамід,

C₁₋₅ацилокси, C₂₋₆алкеніл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₈алкіл,

C₁₋₄алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксамід, C₁₋

4алкілтіокарбоксамід, C₂₋₆алкініл, C₁₋

4алкілсульфонамід, C₁₋₄алкілсульфініл, C₁₋

4алкілсульфоніл, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₄алкілтіоуреїл, C₁₋

4алкілуреїл, аміно, арилсульфоніл, карбамімідоїл,

карбо-C₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано,

C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілокси, C₂₋

6діалкіламіно, C₂₋₆діалкілкарбоксамід, C₂₋

6діалкілтіокарбоксамід, гуанідиніл, галоген, C₁₋

4галогеналкокси, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋

4галогеналкілсульфініл, C₁₋

4галогеналкілсульфоніл, C₁₋₄галогеналкілтіо, гете-

роцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілсульфо-

ніл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, гетероари-

лкарбоніл, гідроксил, нітро, C₄₋₇оксоциклоалкіл,

фенокси, феніл, сульфонамід, сульфонову кислоту або тіол;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ і R¹⁷, кожний незалежно, являють собою H, C₂₋₆алкеніл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкініл, ціано, галоген, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄галогеналкіл, гідроксил або нітро;

n має значення 1; i

m має значення 0.

40. Спосіб за п. 30 де:

R² являє собою -C(O)O-R²⁴; R³ являє собою H; R⁵

являє собою H; R¹⁰ являє собою H;

R¹³ являє собою метилсульфоніл; R¹⁴ являє собою F;

R¹⁵, R¹⁶ і R¹⁷, кожний, являють собою H;

R²⁴ являє собою проп-2-іл;

n має значення 1; i

m має значення 0.

41. Спосіб за п. 30, де вказану сполуку формули IIa отримують способом, в якому здійснюють взаємодію сполуки формули II:

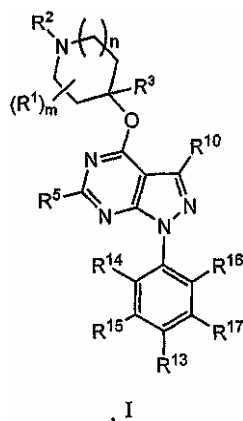
Даний винахід стосується способів отримання піразоло[3,4-d]піримідинових ефірів, які є модуляторами метаболізму глюкози і тому корисні для лікування метаболічних розладів, таких як діабет і ожиріння.

Для контролю різних метаболічних розладів була ретельно вивчена модуляція зв'язаних з G-

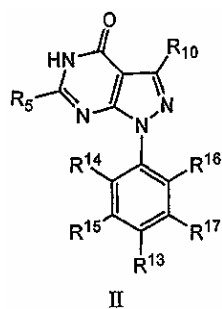
білком рецепторів. Було показано, що малі молекули-модулятори рецептора RUP3, зв'язаного з G-білком рецептора, описаного, наприклад, в [GenBank (див., наприклад, номери доступу XM066873 і AY288416)], є корисними для лікування або профілактики деяких метаболічних розладів. Зокрема, було показано, що піразоло[3,4-

d) піримідинові ефіри і подібні сполуки, які описані в [патенті США №10/890549], є ефективними модуляторами RUP3 рецептора і є корисними для лікування різних розладів, що належать до таких метаболічних розладів, як діабет типу I і типу II, недостатня толерантність до глюкози, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, дисліпідемія або синдром X. Ароматичні ефіри також є корисними для регулювання прибавки ваги, регулювання споживання їжі і індукції відчуття насичення у ссавців. Багатообіцяюча природа таких модуляторів RUP3 в лікуванні або профілактиці різних широко поширених захворювань говорить про необхідність більш ефективних способів отримання таких сполук. Способи, описані в даній заявці, направлені на ці і інші поточні потреби.

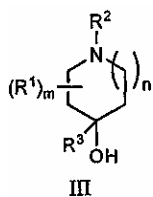
Даний винахід забезпечує, серед іншого, способи отримання сполук формули I:



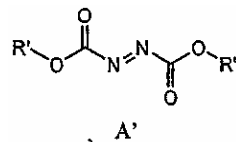
де складові змінні представлені в даній заявці; включаючи взаємодію сполуки формули II:



із сполукою формули III:

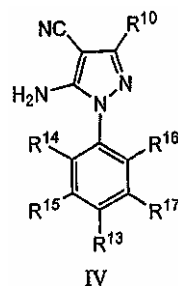


в присутності тризаміщеного фосфіну і сполуки формули A':



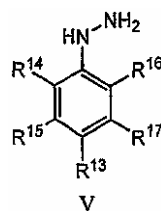
де R' і R'', кожний незалежно, являють собою, C₁₋₁₀ алкіл або C₃₋₇ циклоалкіл; з отриманням сполуки формули I.

Даний винахід, крім того, забезпечує способи отримання сполук формули II взаємодією сполуки формули IV:

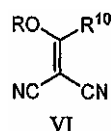


з R⁵CO₂H з отриманням сполуки формули II.

Даний винахід також забезпечує спосіб отримання сполуки формули IV взаємодією сполуки формули V:

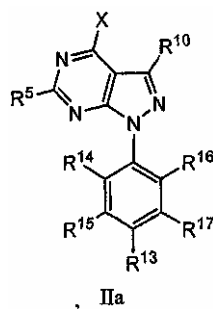


із сполукою формули VI:



з отриманням, таким чином, сполуки формули IV.

Даний винахід, крім того, забезпечує способи отримання сполук формули I взаємодією сполуки формули IIa:



де складові змінні представлені в даній заявці, із сполукою формули III в присутності основи, з отриманням сполуки формули I.

Також даний винахід забезпечує способи отримання сполук формули IIa взаємодією сполуки формули II з агентом галогенування з отриманням сполуки формули IIa.

Даний винахід, крім того, забезпечує масові зразки сполук, отриманих за способами, описаними в даній заявці

Даний винахід направлений на способи і проміжні сполуки для отримання ароматичних ефірів, які є корисними як модулятори RUP3 для лікування метаболічних розладів, таких як діабет і ожиріння.

Приклади способів і проміжних сполук за даним винаходом представлені нижче на Схемах I і II, де складові елементи формул, описаних в даній заявці, визначені нижче.

Схема I

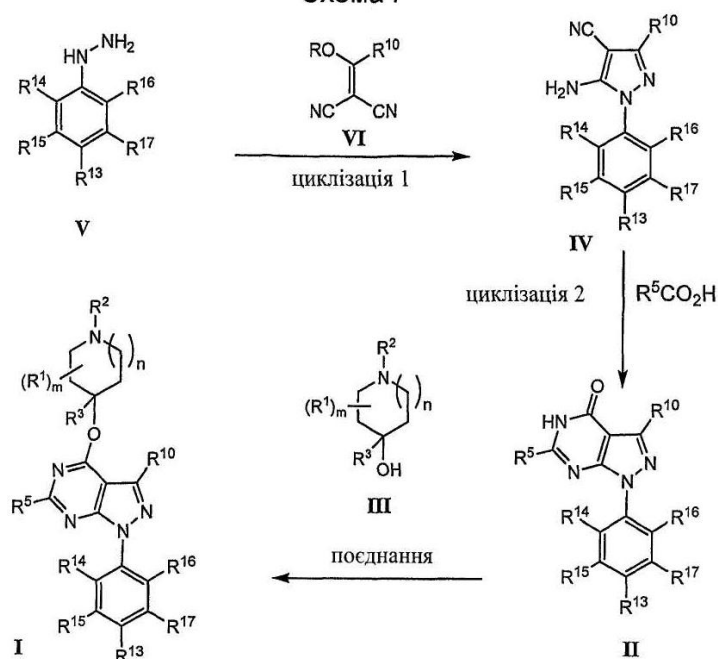
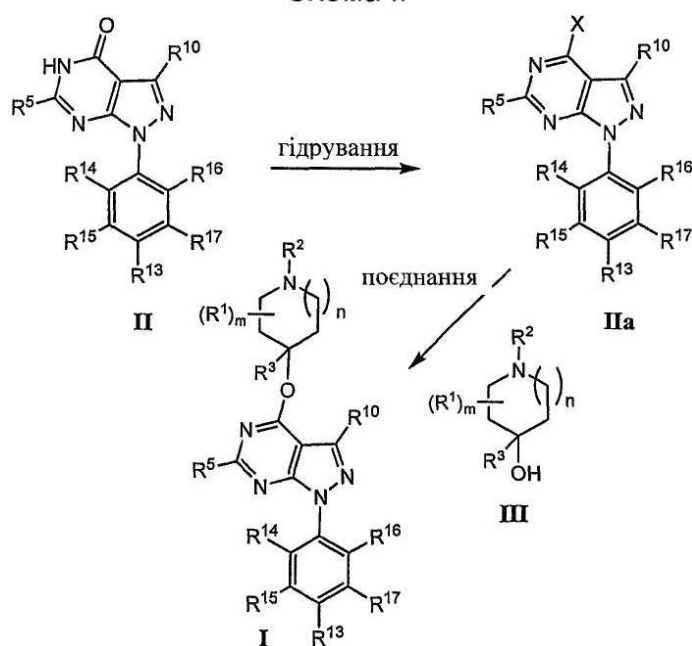


Схема II



Даний винахід забезпечує способи, наприклад, представлені на Схемах I і II, що включають сполуки формул I, II, IIa, III, IV, V і VI або їх сольові форми, де:

X являє собою галоген;
R являє собою C₁₋₄ алкіл;
R¹ являє собою C₁₋₃ алкіл, C₁₋₄ алкокси, карбокси, ціано, C₁₋₃ галогеналкіл або галоген;

R^2 являє собою $-R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}C(O)-R^{24}$, $-C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$, $-C(O)-R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}C(O)NR^{27}-R^{24}$, $-NR^{27}C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$, $-C(O)NR^{25}-R^{24}$, $-NR^{25}C(O)-R^{24}$, $-C(O)O-R^{24}$, $-OC(O)-R^{24}$, $-C(S)-R^{24}$, $-C(S)NR^{25}-R^{24}$, $-NR^{25}C(S)-R^{24}$, $-C(S)O-R^{24}$, $-OC(S)-R^{24}$, $-CR^{25}R^{26}-R^{24}$ або $-S(O)_2-R^{24}$;

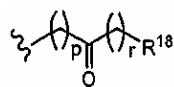
R^3 являє собою H, C_{1-8} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл, де вказаний C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений C_{1-4} алкокси, C_{3-7} циклоалкілом або гетероариллом;

R^5 і R^{10} , кожний незалежно, являють собою H, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, карбоксамід, ціано, C_{3-6} циклоалкіл, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, C_{2-6} діалкілсульфонамід, галоген, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфініл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкілтіо, гідроксил, гідроксиламіно або нітро; де вказаний C_{2-6} алкеніл, C_{1-8} алкіл, C_{2-6} алкініл і C_{3-6} циклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, вибраними з C_{1-5} ацилу, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілкарбоксаміду, C_{1-4} алкілтіокарбоксаміду, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіоуреїлу, C_{1-4} алкілуреїлу, аміно, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксаміду, карбокси, ціано, C_{2-8} діалкіламіно, C_{2-6} діалкілкарбоксаміду, C_{1-4} діалкілтіокарбоксаміду, C_{2-6} діалкілсульфонамід, C_{1-4} алкілтіоуреїлу, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкілсульфінілу, C_{1-4} галогеналкілсульфонілу, C_{1-4} галогеналкілтіо, галогену, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро;

R^{13} являє собою C_{1-5} ацил, C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-4} алкілтіокарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіоуреїл, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, арилсульфоніл, карбамімідоїл, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілокси, C_{2-6} діалкіламіно, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, C_{2-6} діалкілтіокарбоксамід, гуанідиніл, галоген, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфініл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкілтіо, гетероцикліл-окси, гетероциклілсульфоніл, гетероцикліл-карбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, C_{4-7} оксоциклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, сульфонову кислоту або тіол; і де вказаний C_{1-5} ацил, C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-6} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, арилсульфоніл, карбамімідоїл, C_{2-6} діалкіламіно, гетероцикліл, гетероцикліл-карбоніл, гетероарил, фенокси і феніл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з C_{1-5} ацилу, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-7} алкілу, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілкарбоксаміду, C_{2-6} алкінілу, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіоуреїлу, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксаміду, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкілокси, C_{2-6} діалкіламіно, C_{2-6} діалкілкарбоксаміду, галогену, C_{1-4} галогеналкокси,

C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкіл сульфінілу, C_{1-4} галогеналкіл сульфонілу, C_{1-4} галогеналкілтіо, гетероарилу, гетероциклілу, гідроксилу, нітро, фенілу і фосфоноокси; і де вказаний C_{1-7} алкіл і C_{1-4} алкілкарбоксамід, кожний, необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з C_{1-4} алкокси і гідрокси; або

R^{13} являє собою групу формули (A):



(A) ;

R^{14} , R^{15} , R^{16} , і R^{17} , кожний незалежно, являють собою, H, C_{1-5} ацил, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілуреїл, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, галоген, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфініл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкілтіо, гідроксил або нітро; або

два суміжних R^{14} , R^{15} , R^{16} і R^{17} разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-, 6- або 7-членну конденсовану циклоалкілну, циклоалкенілну або гетероциклічну групу, де вказана 5-, 6- або 7-членна конденсована група необов'язково заміщена галогеном;

R^{18} являє собою H, C_{1-5} ацил, C_{2-6} алкеніл, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, галоген, гетероарил або феніл, і де вказаний гетероарил або феніл необов'язково заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-6} алкінілу, C_{2-8} діалкіламіно, галогену, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкілу і гідроксилу;

R^{24} являє собою H, C_{1-8} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, феніл, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи, що включає C_{1-5} ацил, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-7} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{1-4} алкілтіокарбоксамід, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіоуреїл, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-8} діалкіламіно, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, C_{2-6} діалкілтіокарбоксамід, C_{2-6} діалкілсульфонамід, C_{1-4} алкілтіоуреїл, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфініл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкілтіо, галоген, гетероарил, гетероцикліл, гідроксил, гідроксиламіно, нітро, феніл, фенокси і сульфонову кислоту, де вказаний C_{1-4} алкокси, C_{1-7} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, гетероарил, феніл і фенокси, кожний, необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи, що включає C_{1-5} ацил, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілкарбоксамід, C_{1-4} алкілтіокарбоксамід, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіоуреїл, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, кар-

бо-С₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇ циклоалкіл, С₂₋₈ діалкіламіно, С₂₋₆ діалкілкарбоксамід, С₂₋₆ діалкілтіокарбоксамід, С₂₋₆ діалкілсульфонамід, С₁₋₄ алкілтіоуреїл, С₁₋₄ галогеналкокси, С₁₋₄ галогеналкіл, С₁₋₄ галогеналкілсульфініл, С₁₋₄ галогеналкілсульфоніл, С₁₋₄ галогеналкіл, С₁₋₄ галогеналкілтіо, галоген, гетероцикліл, гідроксил, гідроксиламіно, нітро і феніл;

R²⁵, R²⁶ і R²⁷, кожний незалежно, являють собою Н або С₁₋₈ алкіл;

m має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

n має значення 0 або 1; i

p і r, кожний незалежно, мають значення 0, 1, 2 або 3.

Повинно бути зрозуміло, що деякі ознаки даного винаходу, які, для ясності, описані в контексті окремих варіантів здійснення винаходу, також можуть бути представлені в поєднанні в одному варіанті здійснення винаходу. І навпаки, різні ознаки винаходу, які, скорочено, описані в контексті одного варіанту здійснення винаходу, також можуть бути представлені окремо або в будь-якому відповідному підпоєднанні. Всі поєднання варіантів втілення, що стосуються хімічних груп, представлених змінними (наприклад, n, m, R¹, R², R³, R⁵, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ і т.д.), які містяться в родових хімічних формулах, описаних в даній заявці [наприклад I, (A), A', II, III, IV, V і т.д.], і стадій способів, що розкриваються в даній заявці, спеціально охоплюються даним винаходом, як якщо вони були детально розкриті, в тій мірі, в якій такі поєднання охоплюють сполуки, що приводять до стабільних сполук (тобто сполуки, які можуть бути виділені, ідентифіковані і перевірені на біологічну активність). Крім того, всі підпоєднання хімічних груп, перерахованих у варіантах втілення винаходу, що описують такі змінні, а також підпоєднання стадій способів, також спеціально охоплюються даним винаходом, як якщо кожне з таких підпоєднань хімічних груп і стадій способів були детально розкриті в даній заявці.

У деяких варіантах втілення винаходу n має значення 1.

У деяких варіантах втілення винаходу m має значення 0.

У деяких варіантах втілення винаходу R² являє собою -C(O)O-R²⁴.

У деяких варіантах втілення винаходу R² являє собою -C(O)O-R²⁴, і R²⁴ являє собою С₁₋₈ алкіл або С₃₋₇ циклоалкіл.

У деяких варіантах втілення винаходу R² являє собою -C(O)O-R²⁴, і R²⁴ являє собою С₁₋₄ алкіл.

У деяких варіантах втілення винаходу R² являє собою -C(O)O-R²⁴, і R²⁴ являє собою метил, етил або проп-1-іл, проп-2-іл.

У деяких варіантах втілення винаходу R² являє собою -C(O)O-R²⁴, і R²⁴ являє собою проп-2-іл.

У деяких варіантах втілення винаходу R³ являє собою Н.

У деяких варіантах втілення винаходу R⁵ являє собою Н.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹⁰ являє собою Н.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ являє собою С₁₋₅ ацил, С₁₋₆ ацилсульфонамід, С₁₋₅ ацилокси, С₂₋₆ алкеніл, С₁₋₄ алкокси, С₁₋₈ алкіл, С₁₋₄

алкіламіно, С₁₋₆ алкілкарбоксамід, С₁₋₄ алкілтіокарбоксамід, С₂₋₆ алкіл, С₁₋₄ алкілсульфонамід, С₁₋₄ алкілсульфініл, С₁₋₄ алкілсульфоніл, С₁₋₄ алкілтіо, С₁₋₄ алкілтіоуреїл, С₁₋₄ алкілуреїл, аміно, арилсульфоніл, карбамімідоїл, карбо-С₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇ циклоалкіл, С₃₋₇ циклоалкілокси, С₂₋₆ діалкіламіно, С₂₋₆ діалкілкарбоксамід, С₂₋₆ діалкілтіокарбоксамід, гуанідиніл, галоген, С₁₋₄ галогеналкокси, С₁₋₄ галогеналкіл, С₁₋₄ галогеналкілсульфініл, С₁₋₄ галогеналкілсульфоніл, С₁₋₄ галогеналкілтіо, гетероцикліл, гетероцикліл-окси, гетероциклілсульфоніл, гетероцикліл-карбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, С₄₋₇ оксоциклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, сульфову кислоту або тіол.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ являє собою С₁₋₅ ацил, С₁₋₆ ацилсульфонамід, С₁₋₅ ацилокси, С₂₋₆ алкеніл, С₁₋₄ алкокси, С₁₋₈ алкіл, С₁₋₄ алкіламіно, С₁₋₆ алкілкарбоксамід, С₁₋₄ алкілтіокарбоксамід, С₂₋₆ алкіл, С₁₋₄ алкілсульфонамід, С₁₋₄ алкілсульфініл або С₁₋₄ алкілсульфоніл.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ являє собою С₁₋₄ алкілсульфініл або С₁₋₄ алкілсульфоніл.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ являє собою С₁₋₄ алкілсульфоніл.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ являє собою метилсульфоніл або етилсульфоніл.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ являє собою метилсульфоніл.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, і R¹⁷, кожний незалежно, являють собою Н, С₂₋₆ алкеніл, С₁₋₄ алкокси, С₁₋₈ алкіл, С₂₋₆ алкіл, ціано, галоген, С₁₋₄ галогеналкокси, С₁₋₄ галогеналкіл, гідроксил або нітро.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, і R¹⁷, кожний незалежно, являють собою Н, С₁₋₄ алкокси, С₁₋₈ алкіл, ціано, галоген, гідроксил або нітро.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, і R¹⁷, кожний незалежно, являють собою, Н або галоген.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹⁴ є відмінним від Н.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹⁴ являє собою галоген.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹⁴ являє собою F.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹⁵, R¹⁶, і R¹⁷, кожний, являють собою Н, і R¹⁴ є відмінним від Н.

У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ являє собою С₁₋₄ алкілсульфоніл; R¹⁵, R¹⁶ і R¹⁷, кожний, являють собою Н, і R¹⁴ являє собою галоген.

У деяких варіантах втілення винаходу R являє собою метил або етил.

У деяких варіантах втілення винаходу R являє собою етил.

У деяких варіантах втілення винаходу X являє собою Cl.

У деяких варіантах втілення винаходу:

R² являє собою -C(O)O-R²⁴,

R³ являє собою Н;

R⁵ являє собою Н;

R¹⁰ являє собою Н;

R^{13} являє собою C_{1-5} ацил, C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-4} алкілтіокарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіоуреїл, C_{1-4} алкілуреїл, аміно, арилсульфоніл, карбамімідоїл, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілокси, C_{2-6} діалкіламіно, C_{2-6} діалкілкарбоксамід, C_{2-6} діалкілтіокарбоксамід, гуанідиніл, галоген, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкілсульфоніл, C_{1-4} галогеналкілтіо, гетероцикліл, гетероцикліл-окси, гетероциклілсульфоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, C_{4-7} оксо-циклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, сульфонову кислоту або тіол;

R^{14} , R^{15} , R^{16} і R^{17} , кожний незалежно, являють собою H, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{2-6} алкініл, ціано, галоген, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкіл, гідроксил або нітро;

n має значення 1; і

m має значення 0.

У деяких варіантах втілення винаходу:

R^2 являє собою $-C(O)O-R^{24}$;

R^3 являє собою H;

R^5 являє собою H;

R^{10} являє собою H;

R^{13} являє собою C_{1-5} ацил, C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-4} алкілтіокарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-4} алкілсульфонамід, C_{1-4} алкілсульфініл або C_{1-4} алкілсульфоніл;

R^{14} , R^{15} , R^{16} і R^{17} , кожний незалежно, являють собою H, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкіл, ціано, галоген, гідроксил або нітро;

n має значення 1; і

m має значення 0.

У деяких варіантах втілення винаходу:

R^2 являє собою $-C(O)O-R^{24}$;

R^3 являє собою H;

R^5 являє собою H;

R^{10} являє собою H;

R^{13} являє собою C_{1-4} алкілсульфініл або C_{1-4} алкілсульфоніл;

R^{14} являє собою галоген;

R^{15} , R^{16} і R^{17} , кожний, являють собою H;

R^{24} являє собою метил, етил або проп-1-іл, проп-2-іл;

n має значення 1; і

m має значення 0.

У деяких варіантах втілення винаходу:

R^2 являє собою $-C(O)O-R^{24}$;

R^3 являє собою H;

R^5 являє собою H;

R^{10} являє собою H;

R^{13} являє собою метилсульфоніл;

R^{14} являє собою F;

R^{15} , R^{16} і R^{17} , кожний, являють собою H;

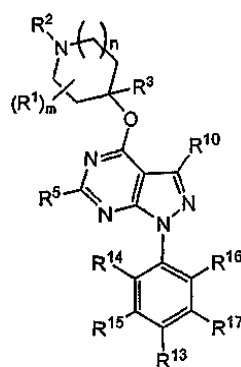
R^{24} являє собою проп-2-іл;

n має значення 1; і

m має значення 0.

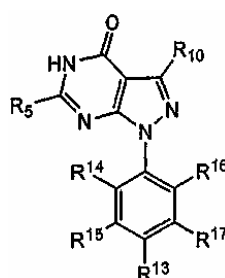
Варіанти втілення Схеми I

Даний винахід забезпечує, серед іншого, способи отримання сполук формули I:



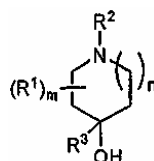
I

взаємодією сполуки формули II:



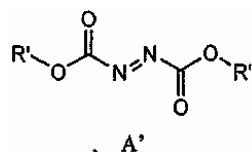
II

із сполукою формули III:



III

в присутності тризаміщеного фосфіну і сполуки формули A':



, A'

де R' і R'' , кожний незалежно, являють собою C_{1-10} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл, з отриманням сполуки формули I.

Тризаміщений фосфін може являти собою будь-який відповідний третинний фосфін, такий як фосфін формули $P(R)_3$, де кожний R незалежно являє собою C_{1-8} алкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл або гетероциклілалкіл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома галогеном, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} галогеналкілом, C_{1-4} алкокси або C_{1-4} галогеналкокси. У деяких варіантах втілення винаходу тризаміщений фосфін являє собою триарилфосфін. У деяких варіантах втілення винаходу тризаміщений фосфін являє собою трифенілфосфін.

Відповідну сполуку формули A' може легко вибрати фахівець в даній галузі. У деяких варіантах втілення винаходу R' і R'', кожний незалежно, являє собою, C₁₋₁₀ алкіл. В інших варіантах здійснення винаходу, R' і R'', кожний незалежно, являє собою, C₁₋₄ алкіл. У наступних варіантах втілення винаходу R' і R'' обидва являють собою проп-2-іл.

У деяких варіантах втілення винаходу сполуку формули III додають до суміші, що містить сполуку формули II, сполуку формули A' і тризаміщений фосфін. Додаткові порції фосфіну і/або додаткові порції сполуки формули A' можна додати після початку взаємодії. У деяких варіантах втілення винаходу загальну кількість фосфіну додають в дві або більше порцій. У деяких варіантах втілення винаходу загальну кількість сполуки формули A' додають в дві або більше порцій.

Взаємодію сполуки II і сполуки III можна здійснювати при будь-якій відповідній температурі. У деяких варіантах втілення винаходу взаємодію здійснюють при температурі від близько 35 до близько 65, від близько 40 до близько 60 або від близько 45 до близько 55°C.

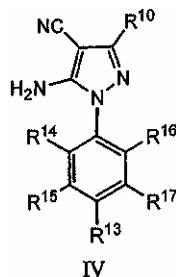
Взаємодію сполуки II і сполуки III також, не обов'язково, можна здійснити в розчиннику. Відповідні розчинники може легко вибрати фахівець в даній галузі. Приклади розчинників включають від полярних до помірно полярних розчинників або такі висококиплячі розчинники, як диметилформамід (ДМФА), диметилацетамід (DMA), толуол, ацетонітрил, пропіонітрил, тетрагідрофуран (ТГФ), N-метилпіролідін (NMP) або третинні аміни, включаючи циклічні аміни. У деяких варіантах втілення винаходу розчинник включає циклічний амін. У деяких варіантах втілення винаходу циклічний амін являє собою N-алкілований морфолін, такий як 4-метилморфолін.

Взаємодію сполуки II і сполуки III можна здійснювати при молярному відношенні сполуки формули A' до сполуки формули II, що складає від близько 2:1 до близько 1:1, від близько 1,8:1 до близько 1,2:1 або від близько 1,8:1 до близько 1,5:1. У деяких варіантах втілення винаходу молярне відношення тризаміщеного фосфіну до сполуки формули II складає від близько 2:1 до близько 1:1, від близько 1,8:1 до близько 1,2:1 або від близько 1,8:1 до близько 1,5:1. В інших варіантах здійснення винаходу молярне відношення сполуки формули A' до тризаміщеного фосфіну складає близько 1:1. У наступних варіантах втілення винаходу молярне відношення сполуки формули II до сполуки формули III складає близько 1:1.

У деяких варіантах втілення винаходу взаємодія сполуки II із сполукою III може привести до утворення побічного продукту, який являє собою структурний ізомер (наприклад, має таку ж молекулярну масу) сполуки формули I. Відповідно, масові зразки сполук формули I, отриманих способами, описаними в даній заявці, можуть містити сполуку, яка є структурним ізомером сполуки формули I. Кількість побічного продукту, що є структурним ізомером, при отриманні сполук формули I, може складати, наприклад, менше ніж близько 5%, менше ніж близько 3%, менше ніж близько 2%, менше ніж близько 1%, менше ніж близько 0,5%, менше ніж близько 0,2%, менше ніж близько 0,1%,

менше ніж близько 0,05%, менше ніж близько 0,02% або менше ніж близько 0,01% з розрахунку на масу в масовому зразку.

Даний винахід, крім того, забезпечує способи отримання сполуки формули II взаємодією сполуки формули IV:



з R⁵CO₂H з отриманням сполуки формули II.

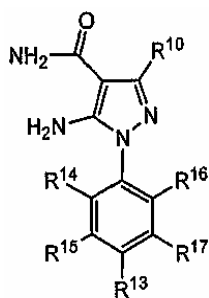
Взаємодію сполуки IV з кислотою R⁵CO₂H, не обов'язково, можна здійснювати в присутності будь-якого відповідного розчинника, який може легко вибрати фахівець в даній галузі. У деяких варіантах втілення винаходу розчинник являє собою полярний розчинник і/або висококиплячий розчинник (наприклад, кипить при температурі вище за 100°C). Приклади відповідних розчинників включають водний розчинник (вода або водна суміш, що містить більше ніж близько 5% мас. води), диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамід (ДМФА), диметилацетамід (DMA), N-метилпіролідін (NMP), пропіонітрил і т.п. В деяких варіантах втілення винаходу розчинник являє собою водний розчинник, такий як вода.

Взаємодію сполуки IV з кислотою R⁵CO₂H, не обов'язково, можна здійснювати в присутності сильної кислоти, наприклад, сірчаної кислоти. У деяких варіантах втілення винаходу сильна кислота присутня в кількості від близько 0,5 еквівалентів до близько 3 еквівалентів відносно сполуки формули IV. В інших варіантах здійснення винаходу сильна кислота присутня в кількості від близько 1 еквівалента до близько 2,5 еквівалентів відносно сполуки формули IV. У наступних варіантах втілення винаходу сильна кислота присутня в кількості близько 2 еквівалентів відносно сполуки формули IV. У деяких варіантах втілення винаходу присутність сильної кислоти зменшує час реакції приблизно в 7-4 рази в порівнянні з часом реакції за відсутності сильної кислоти.

Взаємодію сполуки IV з кислотою R⁵CO₂H можна здійснювати при будь-якій відповідній температурі. Наприклад, реакцію можна здійснювати при підвищеній температурі протягом, щонайменше, частини процесу взаємодії. У деяких варіантах втілення винаходу температура являє собою температуру кипіння із зворотним холодильником. В інших варіантах здійснення винаходу реакцію здійснюють при температурі від близько 80 до близько 120°C. У наступних варіантах втілення винаходу реакцію здійснюють при температурі від близько 80 до близько 120°C і потім отриману суміш охолоджують до температури від близько -20 до близько 20°C. Процес охолодження може бути відносно швидким, з охолодженням суміші

протягом менше ніж близько 2, менше ніж близько 1 або менше ніж близько 0,5 години.

Не бажаючи бути пов'язаним теорією, вважається, що відносно швидке охолодження, по суті, перешкоджає або інгібує гідроліз біциклічного продукту II, який являє собою конкурентну реакцію, яка, очевидно, сприятливо протікає при середніх температурах (наприклад, 70-80°C). Приклад побічного продукту гідролізу сполуки II представлений формулою IIb:



IIb.

У деяких варіантах втілення винаходу масові зразки сполуки формули II, отримані способами, описаними в даній заявці, можуть містити кількість сполуки формули, що визначається IIb. Кількість сполуки формули IIb при отриманні сполуки формули II може складати, наприклад, менше ніж близько 5%, менше ніж близько 3%, менше ніж близько 2%, менше ніж близько 1%, менше ніж близько 0,5%, менше ніж близько 0,2%, менше ніж близько 0,1%, менше ніж близько 0,05%, менше ніж близько 0,02% або менше ніж близько 0,01% з розрахунку на масу масового зразка.

Оскільки побічний продукт формули IIb може бути перенесений в спосіб отримання сполуки формули I, масові зразки сполуки формули I, отримані способами, описаними в даній заявці, можуть містити кількість сполуки формули, що визначається IIb. Кількість сполуки формули IIb при отриманні формули I може складати, наприклад, менше ніж близько 5%, менше ніж близько 3%, менше ніж близько 2%, менше ніж близько 1%, менше ніж близько 0,5%, менше ніж близько 0,2%, менше ніж близько 0,1%, менше ніж близько 0,05%, менше ніж близько 0,02% або менше ніж близько 0,01% з розрахунку на масу.

Детекцію і кількісне визначення сполуки формули IIb і інших побічних продуктів можна здійснювати стандартними способами, включаючи, наприклад, протонний ядерний магнітний резонанс, високоефективну рідинну хроматографію, мас-спектрометрію і т.п. Кількість сполуки формули IIb і інших побічних продуктів в масових зразках, отриманих у відповідності зі способами, описаними в даній заявці, можна скоротити або, по суті, звести нанівець стандартними способами, такими як методи перекристалізації або хроматографії.

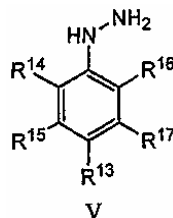
Термін "масовий зразок" використовується в даній заявці згідно з його значенням, відомим з рівня техніки, яке, наприклад, стосується кількості продукту, отриманого відповідно до даного способу або процедури. Масові зразки можуть бути будь-якої ваги, але типово знаходяться в межах

від близько 1мг і до декількох сотень кілограм або більше.

Взаємодію сполуки IV з кислотою R^5CO_2H також можна здійснити, коли R^5CO_2H вводять в молярному надлишку по відношенню до сполуки формули IV. У деяких варіантах втілення винаходу молярне відношення кислоти R^5CO_2H до сполуки формули IV складає від близько 100:1 до близько 2:1; від близько 70:1 до близько 10:1; від близько 50:1 до близько 30:1, від близько 45:1 до близько 35:1 або від близько 40:1. У деяких варіантах втілення винаходу кислоту R^5CO_2H додають в дві або більше порції. У деяких випадках, коли, наприклад, реакцію здійснюють при підвищеній температурі, летку кислоту або її складний ефір можна видалити відгонкою. Таким чином, періодично можна додавати додаткові кількості кислоти для підтримки її молярного надлишку по відношенню до сполуки формули IV.

При взаємодії R^5CO_2H із сполукою формули IV реакцію можна здійснювати протягом часу, поки не виявлять продукт формули II. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію здійснюють доти, поки більше ніж близько 50, більше ніж близько 75, більше ніж близько 80, більше ніж близько 90, більше ніж близько 95, більше ніж близько 97, більше ніж близько 98 або більше ніж близько 99, більше ніж близько 99,5% (наприклад, мол. %) сполуки формули IV не перетвориться в сполуку формули II. Конверсію можна визначати кількісно і/або відстежувати будь-якими відповідними стандартними способами, відомими з рівня техніки, такими як ВЕРХ.

Даний винахід, крім того, забезпечує спосіб отримання сполуки формули IV взаємодією сполуки формули V:



із сполукою формули VI:



з отриманням, таким чином, сполуки формули IV.

Взаємодію сполуки формули V з малонітрилом формули VI, необов'язково, можна здійснювати в розчиннику. Будь-який відповідний розчинник може вибрати фахівець в даній галузі. У деяких варіантах втілення винаходу розчинник являє собою спирт, такий як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол і т.п. В деяких варіантах втілення винаходу розчинник являє собою метанол.

Взаємодію сполуки формули V з малонітрилом формули VI, необов'язково, можна здійснювати за

відсутності основи. Приклади основ, які можуть бути відсутніми, включають алкоксида, такі як метоксид або етоксид (наприклад, представлені у вигляді їх солей з лужними металами або інших солей).

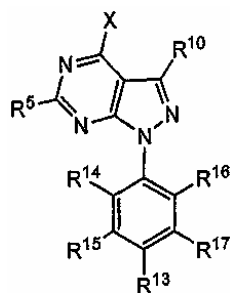
Крім того, взаємодію сполуки формули V з малонітрилом формули VI можна здійснювати, коли молярне відношення сполуки формули V до малонітрилу формули VI складає від близько 1:2 до близько 1:1, від близько 1:1,5 до близько 1:1, від близько 1:1,2 до близько 1:1 або від близько 1:1,1.

Реакцію між сполукою формули V і малонітрилом формули VI можна здійснювати при будь-якій відповідній температурі, яку може легко вибрати фахівець в даній галузі. Наприклад, реакцію можна здійснювати при температурі менше, ніж 0°C, такий як від близько -20 до близько 10 або від близько -10 до близько 0°C.

Сполуки формул III, IV і V можуть бути отримані у відповідності зі стандартними способами, відомими з рівня техніки. Приклади отримання таких сполук представлені в [патенті США №10/890549, включеному в дану заявку за допомогою посилання у всій його повноті].

Варіанти втілення Схеми II

Даний винахід, крім того, забезпечує способи отримання сполук формули I взаємодією сполуки формули IIa:



IIa

із сполукою формули III в присутності основи, з отриманням сполуки формули I.

Основа може бути будь-якою прийнятною основою, яку фахівець в даній галузі може легко вибрати. Наприклад, основа може являти собою сіль алкоксиду. Можна використати будь-яку прийнятну сіль алкоксиду, таку як, наприклад, солі метоксидів, етоксидів, пропоксидів, ізопроксидів, н-бутоксидів, ізобутоксидів, трет-бутоксидів і т.п. лужних металів або інші солі. У деяких варіантах втілення винаходу сіль алкоксиду являє собою алкоксид лужного металу. У деяких варіантах втілення винаходу сіль алкоксиду являє собою сіль трет-бутоксиду. У деяких варіантах втілення винаходу сіль алкоксиду являє собою трет-бутоксид натрію. Інші прийнятні основи включають, наприклад, гідриди лужних металів (наприклад, NaH), аміді лужних металів (наприклад, амід натрію), карбонати лужних метал (наприклад, Na₂CO₃, K₂CO₃ і т.д.) і т.п.

Взаємодію сполуки формули IIa із сполукою формули III, необов'язково, можна здійснювати в розчиннику. Прийнятний розчинник може легко вибрати фахівець в даній галузі. Наприклад, роз-

чинник може бути ароматичним розчинником, таким як бензол, толуол, нітробензол, хлорбензол і т.п. В деяких варіантах втілення винаходу розчинник включає толуол. Інші прийнятні розчинники включають розчинники від полярних до помірно полярних або висококиплячі розчинники, такі як диметилформамід (ДМФА), диметилацетамід (DMA), толуол, ацетонітрил, пропіонітрил, тетрагідрофуран (ТГФ), N-метилпіролідін (NMP) або третинні аміни, включаючи циклічні аміни, такі як N-алкілований морфолін (наприклад, 4-метилморфолін).

Крім того, взаємодію сполуки формули IIa із сполукою формули III, необов'язково, можна здійснювати протягом, щонайменше, частини часу при температурі нижче ніж близько 40, нижче ніж близько 30, нижче ніж близько 20 або нижче ніж близько 15°C.

У деяких варіантах втілення винаходу молярне відношення сполуки формули III до сполуки формули IIa складає від близько 2:1 до близько 1:1, від близько 1,5:1 до близько 1:1 або від близько 1,2:1. В інших варіантах здійснення винаходу, молярне відношення солі алкоксиду до сполуки формули IIa складає від близько 2:1 до близько 1:1, від близько 1,5:1 до близько 1:1, від близько 1,3:1 до близько 1:1 або близько 1,3:1.

Даний винахід, крім того, забезпечує способи отримання сполук формули IIa взаємодією сполуки формули II з агентом галогенування з отриманням сполуки формули IIa.

Агент галогенування може бути будь-яким реагентом, здатним до галогенування сполуки формули IIa. Будь-який з численних агентів галогенування відомий з рівня техніки. У деяких варіантах втілення винаходу агент галогенування являє собою агент бромовання або хлорування. Деякі приклади агентів бромовання включають, наприклад, Br₂, N-бромсукцинімід (NBS), 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн, трибромід піридинію (pyrHBr₃), POBr₃ і т.п. В прикладі хлорування реагенти включають N-хлорсукцинімід, POCl₃ і т.п. В деяких варіантах втілення винаходу агент галогенування являє собою POX₃, де X являє собою галоген, такий як Cl або Br. У деяких варіантах втілення винаходу агент галогенування являє собою POCl₃.

Взаємодію сполуки формули II з агентом галогенування, необов'язково, можна здійснювати в присутності каталізатора. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатор включає ди-заміщений амід, такий як сполука формули R^{cat}C(O)N(R')(R''), де R^{cat} являє собою H, C₁₋₈ алкіл, арил, гетероарил і т.п.; і кожний R' і R'' незалежно являє собою C₁₋₈ алкіл. В інших варіантах здійснення винаходу, ди-заміщений амід являє собою диметилформамід (ДМФА) або диметилацетамід (DMA). У деяких варіантах втілення винаходу ди-заміщений амід являє собою ДМФА.

Взаємодію сполуки формули II з агентом галогенування, необов'язково, можна здійснювати при підвищеній температурі. Наприклад, реакційну суміш можна нагрівати до температури кипіння із зворотним холодильником. У деяких варіантах втілення винаходу температура протягом, щонайменше, частини часу реакції може бути від близько 80 до близько 140°C.

У деяких варіантах втілення винаходу агент галогенування можна вводити в молярному надлишку по відношенню до кількості сполуки формули II. Наприклад, молярне відношення агента галогенування до кількості сполуки формули II може складати від близько 50:1 до близько 2:1, від близько 25:1 до близько 2:1 або від близько 15:1 до близько 7:1. У деяких варіантах втілення винаходу молярне відношення сполуки формули II до кількості каталізатора складає від близько 2:1 до близько 1:1, від близько 1,5:1 до близько 1:1 або від близько 1,3:1 до близько 1,2:1. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатор додають до реакційної суміші в дві або більше порції. В інших варіантах здійснення винаходу порції каталізатора є, по суті, кількісно рівними.

Визначення

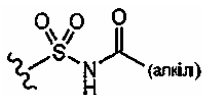
Повинно бути зрозуміло, що деякі ознаки даного винаходу, які, для ясності, описані в контексті окремих варіантів здійснення винаходу, також можуть бути представлені в поєднанні в одному варіанті здійснення винаходу. І навпаки, різні ознаки винаходу, які, скорочено, описані в контексті одного варіанту здійснення винаходу, також можуть бути представлені окремо або в будь-якому відповідному підпоєднанні.

Термін " C_{1-8} " означає кількість атомів вуглецю в групі, якої стосується цей термін. Наприклад, C_{1-8} алкіл (де і має значення 1 і j має значення 8) стосується алкільної групи, що містить 1 (C_1), 2 (C_2), 3 (C_3), 4 (C_4), 5 (C_5), 6 (C_6), 7 (C_7) або 8 (C_8) атомів вуглецю.

Термін "ацил" означає карбоніл ($C=O$), заміщений алкільним радикалом, де визначення алкілу таке, як описано в даній заявці. Деякі приклади включають, але не обмежуються цим, ацетил, пропіоніл, н-бутаноїл, ізо-бутаноїл, втор-бутаноїл, трет-бутаноїл (тобто півалоїл), пентаноїл і т.п.

Термін "ацилокси" означає $-O-$, заміщений ацильним радикалом, де ацил має таке ж значення, як описано в даній заявці. Деякі приклади включають, але не обмежуються цим, ацетилокси, пропіонілокси, бутаноїлокси, ізо-бутаноїлокси, втор-бутаноїлокси, трет-бутаноїлокси і т.п.

Термін "ацилсульфонамід" стосується сульфонамиду, заміщеного ацилом по N-атому сульфонамиду, де визначення ацилу і сульфонамиду мають таке ж значення, як описано в даній заявці, і ацилсульфонамід може бути представлений наступною формулою:



Деякі варіанти втілення винаходу включають C_{1-5} ацилсульфонамід, C_{1-4} ацилсульфонамід, C_{1-3} ацилсульфонамід або C_{1-2} ацилсульфонамід. Приклади ацилсульфонамідів включають, але не обмежуються цим, ацетилсульфамоїл [$-S(O)_2NHC(=O)Me$], пропіонілсульфамоїл [$-S(O)_2NHC(=O)Et$], ізобутирилсульфамоїл, бутирилсульфамоїл, 2-метилбутирилсульфамоїл, 3-метилбутирилсульфамоїл, 2,2-диметилпропіонілсульфамоїл, пентаноїлсульфа-

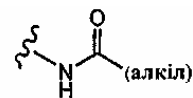
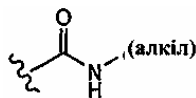
моїл, 2-метилпентаноїлсульфамоїл, 3-метилпентаноїлсульфамоїл, 4-метилпентаноїлсульфамоїл і т.п.

Термін "алкеніл" означає алкільний радикал, що містить, щонайменше, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група являє собою C_{2-6} алкеніл, C_{2-5} алкеніл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-3} алкеніл або C_2 алкеніл. Як E, так і Z ізомери охоплені терміном "алкеніл". Більш того, термін "алкеніл" включає групи з 1, 2, 3, 4 або більше подвійними зв'язками. Відповідно, коли присутній більше, ніж один подвійний зв'язок, тоді ці зв'язки всі можуть являти собою E або Z або суміші E і Z. Приклади алкенілу включають вініл, аліл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 2,4-гексادیєніл і т.п.

Термін "алкокси", як він використовується в даній заявці, означає радикал алкіл, визначений в даній заявці, приєднаний безпосередньо до атома кисню. Приклади включають метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси і т.п.

Термін "алкіл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал. У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 8 атомів вуглецю, від 1 до 7 атомів вуглецю, від 1 до 6 атомів вуглецю, від 1 до 5 атомів вуглецю, від 1 до 4 атомів вуглецю, від 1 до 3 атомів вуглецю, 1 або 2 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються цим, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, пентил, ізо-пентил, трет-пентил, неопентил, 1-метилбутил [тобто $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-метилбутил [тобто $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], н-гексил і т.п.

Термін "алкілкарбоксамід" або "алкілкарбоксамід" означає єдину алкільну групу, приєднану до азоту або вуглецю амідної групи, де алкіл має таке ж значення, як описано в даній заявці. Алкілкарбоксамід може бути представлений наступними формулами:



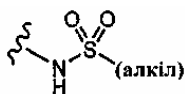
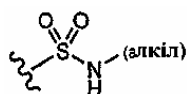
Приклади включають, але не обмежуються цим, N-метилкарбоксамід, N-етилкарбоксамід, N-н-пропілкарбоксамід, N-ізопропілкарбоксамід, N-н-бутилкарбоксамід, N-втор-бутилкарбоксамід, N-ізобутилкарбоксамід, N-трет-бутилкарбоксамід і т.п.

Термін "алкілен" стосується двовалентної алкільної групи. У деяких варіантах втілення винаходу алкілен стосується, наприклад, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ і т.п. В деяких варіантах втілення винаходу алкілен стосується $-CH-$, $-CHCH_2-$, $-CHCH_2CH_2-$ і т.п., де ці приклади стосуються в основному "A".

Термін "алкілсульфініл" означає $-S(O)-$, заміщений алкілом, де алкільний радикал має таке ж значення, як описаний в даній заявці. Приклади включають, але не обмежуються цим, метилсульфініл, етилсульфініл, н-пропілсульфініл, ізо-

пропілсульфініл, н-бутилсульфініл, втор-бутилсульфініл, ізобутилсульфініл, трет-бутил і т.п.

Термін "алкілсульфонамід" стосується груп

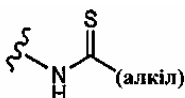
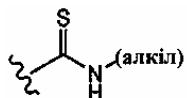


де алкіл має таке ж значення, як описано в даній заявці.

Термін "алкілсульфоніл" означає $-S(O)_2-$, заміщений алкілом, де алкільний радикал має таке ж значення, як описано в даній заявці. Приклади включають, але не обмежуються цим, метилсульфоніл, етилсульфоніл, н-пропілсульфоніл, ізо-пропілсульфоніл, н-бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл, ізобутилсульфоніл, трет-бутил і т.п.

Термін "алкілтіо" означає $-S-$, заміщений алкілом, де алкільний радикал має таке ж значення, як описано в даній заявці. Приклади включають, але не обмежуються цим, метилсульфаніл (тобто CH_3S-), етилсульфаніл, н-пропілсульфаніл, ізо-пропілсульфаніл, н-бутилсульфаніл, втор-бутилсульфаніл, ізобутилсульфаніл, трет-бутил і т.п.

Термін "алкілтіокарбоксамід" означає тіоамід, представлений наступними формулами:



де алкіл має таке ж значення, як описано в даній заявці.

Термін "алкілтіоуреїл" означає групу формули: $-NC(S)N-$, де один або обидва атоми азоту заміщені однаковими або різними алкільними групами, і алкіл має таке ж значення, як описано в даній заявці. Приклади алкілтіоуреїлу включають, але не обмежуються цим, $CH_3NHC(S)NH-$, $NH_2C(S)NCH_3-$, $(CH_3)_2N(S)NH-$, $(CH_3)_2N(S)NH-$, $(CH_3)_2N(S)NCH_3-$, $CH_3CH_2NHC(S)NH-$, $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3-$ і т.п.

Термін "алкілуреїл" означає групу формули: $-NC(O)N-$, де один або обидва атоми азоту заміщені однаковими або різними алкільними групами, і алкіл має таке ж значення, як описано в даній заявці. Приклади алкілуреїлу включають, але не обмежуються цим, $CH_3NHC(O)NH-$, $NH_2C(O)NCH_3-$, $(CH_3)_2N(O)NH-$, $(CH_3)_2N(O)NH-$, $(CH_3)_2N(O)NCH_3-$, $CH_3CH_2NHC(O)NH-$, $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3-$ і т.п.

Термін "алкініл" означає алкільну групу, що містить, щонайменше, один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група містить від 2 до 8 атомів вуглецю, від 2 до 7 атомів вуглецю, від 2 до 6 атомів вуглецю, від 2 до 5 атомів вуглецю, від 2 до 4 атомів вуглецю, від 2 до 3 атомів вуглецю або 2 атоми вуглецю. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються цим, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-

гексиніл, 5-гексиніл і т.п. Крім того, алкінільна група може містити 1, 2, 3, 4 або більше потрійних зв'язків, утворюючи, наприклад, ди- і три-їни.

Термін "аміно" означає групу NH_2 .

Термін "алкіламіно" означає аміно, заміщений алкілом, де алкільний радикал має таке ж значення, як описано в даній заявці. Деякі приклади включають, але не обмежуються цим, метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, н-бутиламіно, втор-бутиламіно, ізобутиламіно, трет-бутиламіно і т.п.

Термін "арил" означає моноциклічні або поліциклічні ароматичні вуглеводні, такі як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенентреніл, інданіл, інденіл і т.п. В деяких варіантах втілення винаходу арильні групи містять від 6 до близько 20 атомів вуглецю.

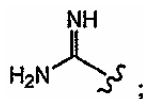
Термін "арилалкіл" означає алкіл, заміщений арильною групою. Приклади "арилалкілу" включають бензил, фенетилен і т.п.

Термін "арилкарбоксамідо" означає амідну групу, заміщену арильною групою по N-атому, де арил має таке ж значення, як описано в даній заявці. Прикладом є N-фенілкарбоксамід.

Термін "арилуреїл" означає групу $-NC(O)N-$, де один з атомів азоту заміщений арилом.

Термін "бензил" означає групу $CH_2C_6H_5$.

Термін "карбамімідоїл" стосується групи наступної хімічної формули:



і в деяких варіантах втілення винаходу один або обидва атоми водню заміщені іншою групою. Наприклад, один атом водню може бути заміщений гідроксильною групою з отриманням N-гідроксикарбамімідоїльної групи, або один атом водню може бути заміщений алкільною групою з отриманням N-метилкарбамімідоїлу, N-етилкарбамімідоїлу, N-пропілкарбамімідоїлу, N-бутилкарбамімідоїлу і т.п.

Термін "карбоалкокси" стосується алкілового ефіру карбонової кислоти, де алкільна група визначена в даній заявці. Приклади включають, але не обмежуються цим, карбометокси, карбоетокси, карбопропокси, карбоізопропокси, карбобутокси, карбо-втор-бутокси, карбо-ізобутокси, карбо-трет-бутокси, карбо-н-пентокси, карбо-ізопентокси, карбо-трет-пентокси, карбо-неопентокси, карбо-н-гексилокси і т.п.

Термін "карбоксамід" стосується групи $CONH_2$.

Термін "карбокси" або "карбоксил" означає групу CO_2H , також звану карбоновокислотною групою.

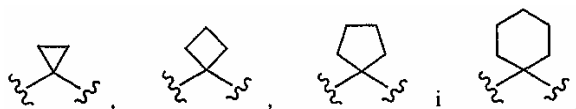
Термін "ціано" означає групу CN .

Термін "циклоалкеніл" означає неароматичний кільцевий радикал, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів вуглецю і, щонайменше, один подвійний зв'язок; деякі варіанти втілення винаходу містять від 3 до 5 атомів вуглецю; деякі варіанти втілення винаходу містять від 3 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклопентеніл, циклогексеніл і т.п.

Термін "циклоалкіл" означає насичений, циклічний вуглеводень, що містить, наприклад, від 3 до 14, від 1 до 10, від 3 до 8, від 3 до 7, від 3 до 6, від 3 до 5 або від 3 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т.п.

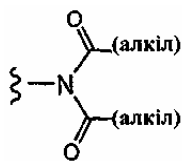
Термін "циклоалкілалкіл" означає алкільну групу, заміщену циклоалкільною групою.

Термін "циклоалкілен" стосується двовалентного циклоалкільного радикала. У деяких варіантах втілення винаходу дві групи, що зв'язуються, розташовані по одному і тому ж атому вуглецю, наприклад:



У деяких варіантах втілення винаходу дві групи, що зв'язуються, розташовані по різних атомах вуглецю.

Термін "діациламіно" означає аміногрупу, заміщену двома ацильними групами, де ацильні групи можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної, таку як:



Приклади діациламіногруп включають, але обмежені цим, діацетиламіно, дипропіонаміно, ацетилпропіонаміно і т.п.

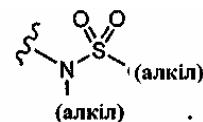
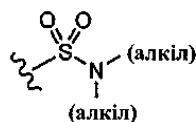
Термін "діалкіламіно" означає аміногрупу, заміщену двома однаковими або відмінними один від одного алкільними радикалами, де алкіл має таке ж значення, як описано в даній заявці. Деякі приклади включають, але не обмежуються цим, диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, метилпропіламіно, метилізопропіламіно, етилпропіламіно, етилізопропіламіно, дипропіламіно, пропілізопропіламіно і т.п.

Термін "діалкілкарбоксамідо" або "діалкілкарбоксамід" означає амід, заміщений двома алкільними радикалами, які є однаковими або відрізнятися один від одного. Діалкілкарбоксамідогрупи можуть бути представлені наступними групами:



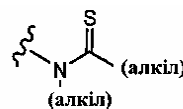
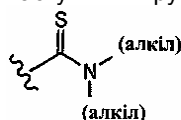
Приклади діалкілкарбоксамідних груп включають, але не обмежуються цим, N,N-диметилкарбоксамід, N-метил-N-етилкарбоксамід, N,N-діетилкарбоксамід, N-метил-N-ізопропілкарбоксамід і т.п.

Термін "діалкілсульфонамід" стосується однієї з наступних груп, представлених нижче:



Приклади включають, але не обмежуються цим, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл і т.п.

Термін "діалкілтіокарбоксамідо" або "діалкілтіокарбоксамід" означає тіоамід, заміщений двома алкільними радикалами, які є однаковими або відрізняються один від одного, де алкіл має таке ж значення, як описано в даній заявці. Приклад діалкілтіокарбоксамідогруп може бути представлений наступними групами:



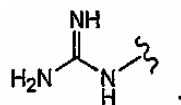
Приклади діалкілтіокарбоксамідних груп включають, але не обмежуються цим, N,N-диметилтіокарбоксамід, N-метил-N-етилтіокарбоксамід і т.п.

Термін "діалкілсульфоніламіно" стосується аміногрупи, заміщеної двома алкілсульфонільними групами, визначеними в даній заявці.

Термін "етинілен" стосується $-C\equiv C-$.

Термін "форміл" стосується групи $-CHO$.

Термін "гуанідин" стосується групи наступної хімічної формули:



Термін "галогеналкокси" означає $-O-$, заміщений галогеналкілом. Приклади включають, але не обмежуються цим, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, пентафторетокси і т.п.

Термін "галогеналкіл" означає алкільну групу, визначену в даній заявці, де алкіл заміщений одним або декількома галогенами. Приклади галогеналкільних груп включають, але не обмежуються цим, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил і т.п.

Термін "галогеналкілкарбоксамід" означає алкілкарбоксамідну групу, визначену в даній заявці, заміщену одним або декількома галогенами.

Термін "галогеналкілсульфініл" означає сульфоксид $-S(O)-$, заміщений галогеналкільним радикалом, де галогеналкільний радикал має таке ж значення, як описано в даній заявці. Приклади включають, але не обмежуються цим, трифторметилсульфініл, 2,2,2-трифторетилсульфініл, 2,2-дифторетилсульфініл і т.п.

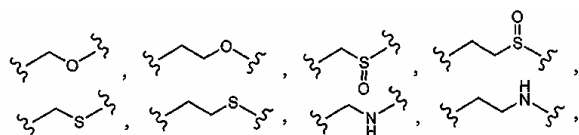
Термін "галогеналкілсульфоніл" означає $-S(O)_2-$, заміщений галогеналкільним радикалом, де галогеналкільний радикал має таке ж значення, як описано в даній заявці. Приклади включають, але не обмежуються цим, трифторметилсульфоніл, 2,2,2-трифторетилсульфоніл, 2,2-дифторетилсульфоніл і т.п.

Термін "галогеналкілтіо" означає $-S-$, заміщений галогеналкільним радикалом, де галогеналкі-

льний радикал має таке ж значення, як описано в даній заявці. Приклади включають, але не обмежуються цим, трифторметилтіо (тобто $\text{CF}_3\text{S}-$), 1,1-дифторетилтіо, 2,2,2-трифторетилтіо і т.п.

Термін "галоген" або "галоген" означає групу фтору, хлору, бромово або йоду.

Термін "гетероалкілен" стосується алкілену, який переривається, або до якого додана гетероатом-вмісна група, вибрана з O, S, S(O), S(O)₂ і NH. Деякі приклади включають, але не обмежуються цим, групи наступних формул:



і т.п.

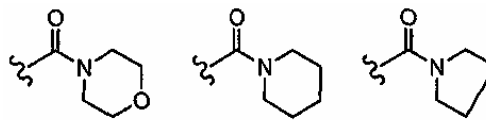
Термін "гетероарил" означає ароматичну кільцеву систему, яка може являти собою одне кільце, два конденсованих кільця або три конденсованих кільця, де, щонайменше, один кільцевий атом вуглецю є гетероатомом, вибраним з, але не обмежувачись цим, групи, що складається з O, S і N, де атом N необов'язково може бути заміщений H, O, C₁₋₄ ацилом або C₁₋₄ алкілом. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, піридил, бензофураніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолін, бензоксазол, бензотіазол, 1H-бензімідазол, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін і т.п. В деяких варіантах втілення винаходу гетероатом являє собою O, S, NH, приклади включають, але не обмежуються цим, пірол, індол і т.п.

Термін "гетероарилалкіл" означає алкілну групу, заміщену гетероарильною групою.

Термін "гетероциклічний" означає неароматичний, циклічний вуглеводень (тобто циклоалкіл або циклоалкеніл, визначений в даній заявці), де один або декілька (наприклад, один, два або три) кільцевих атомів вуглецю заміщені гетероатомом, вибраним з, але не обмежувачись цим, групи, що складається з O, S, N, де атом N необов'язково може бути заміщений H, O, C₁₋₄ ацилом або C₁₋₄ алкілом, і кільцеві атоми вуглецю необов'язково заміщені оксо або сульфідом, утворюючи, таким чином, карбонільну або тіокарбонільну групу. Гетероциклічна група може являти собою 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце. Приклади гетероциклічної групи включають, але не обмежуються цим, азиридин-1-іл, азиридин-2-іл, азетидин-1-іл, азетидин-2-іл, азетидин-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-4-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, піперазин-4-іл, піролідін-1-іл, піролідін-3-іл, [1,3]-діоксолан-2-іл і т.п.

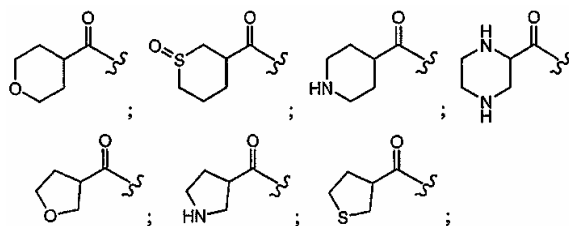
Термін "гетероцикліалкіл" означає алкілну групу, заміщену гетероциклічною групою.

Термін "гетероциклікарбоніл" означає карбонільну групу, заміщену гетероциклічною групою, визначеною в даній заявці. У деяких варіантах втілення винаходу кільцевий атом азоту гетероциклічної групи пов'язаний з карбонільною групою, утворюючи амід. Приклади включають, але не обмежуються цим,



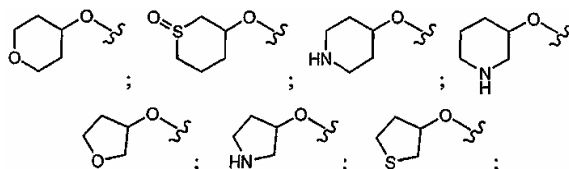
і т.п.

У деяких варіантах втілення винаходу кільцевий атом вуглецю зв'язаний з карбонільною групою, утворюючи групу кетону. Приклади включають, але не обмежуються цим,



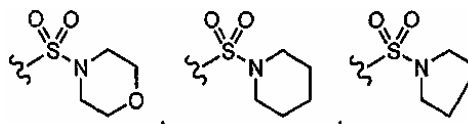
і т.п.

Термін "гетероцикліокси" стосується -O-, заміщеного гетероциклічною групою, визначеною в даній заявці. Приклади включають наступні групи:



і т.п.

Термін "гетероциклісульфоніл" означає SO₂, заміщений гетероциклічною групою, що містить кільцевий атом азоту, де кільцевий атом азоту зв'язаний безпосередньо з SO₂-групою, утворюючи сульфонамід. Приклади включають, але не обмежуються цим,



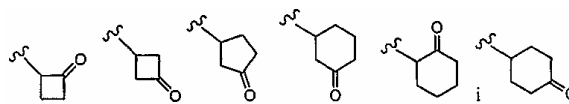
і т.п.

Термін "гідроксил" стосується групи -OH.

Термін "гідроксиламіно" стосується групи -NHONH-.

Термін "нітро" стосується групи -NO₂.

Термін "оксо-циклоалкіл" стосується циклоалкілу, визначеного в даній заявці, де один з кільцевих атомів вуглецю заміщений карбонілом. Приклади оксоциклоалкілу включають, але не обмежуються цим, 2-оксоциклобутил, 3-оксоциклобутил, 3-оксоциклопентил, 4-оксоциклогексил і т.п. і представлені наступними структурами, відповідно:

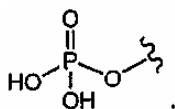


Термін "перфторалкіл" означає групу формули $-C_nF_{2n+1}$. Приклади перфторалкілів включають CF_3 , CF_2CF_3 , $CF_2CF_2CF_3$, $CF(CF_3)_2$, $CF_2CF_2CF_2CF_3$, $CF_2CF(CF_3)_2$, $CF(CF_3)CF_2CF_3$ і т.п.

Термін "фенокси" стосується групи C_6H_5O- .

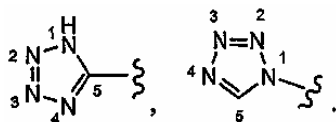
Термін "феніл" стосується групи C_6H_5- .

Термін "фосфонокси" стосується групи наступної хімічної структури:



Термін "сульфонамід" стосується групи SO_2NH_2 . Термін "сульфонева кислота" стосується групи SO_3H .

Термін "тетразоліл" стосується п'ятичленного гетероарилу наступної формули:



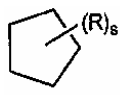
У деяких варіантах втілення винаходу тетразолільна група є, крім того, заміщеною або в 1-, або в 5-положенні, відповідно, групою, вибраною з групи, що включає алкіл, галогеналкіл і алкокси.

Термін "тіол" означає групу SH .

Як використано в даній заявці, термін "взаємодія" використовується в значенні, відомому з рівня техніки, і, як правило, стосується приведення в контакт хімічних реагентів таким чином, щоб була можлива їх взаємодія на молекулярному рівні з досягненням хімічного або фізичного перетворення, щонайменше, одного хімічного реагенту.

Як використано в даній заявці, термін "заміщений" стосується заміщення водневого фрагмента неводневим фрагментом в молекулі або групі.

Для сполук, в яких певна змінна з'являється більше, ніж один раз, кожна змінна може являти собою відмінну від іншої групу, вибрану з групи Маркуша, що визначає цю змінну. Наприклад, коли структура описана як така, що містить дві групи R , які одночасно присутні в одній і тій ж сполуці, ці дві групи R можуть відрізнятися одна від одної групами, вибраними з групи Маркуша, визначеної для R . В іншому прикладі, коли замісник, необов'язково, присутній більше, ніж один раз, позначений як:



тоді мається на увазі, що замісник R може бути присутнім в кільці s кількості разів, і в кожному випадку R може мати відмінне від іншого значення.

Як використано в даній заявці, термін "група, що видаляється" стосується фрагмента, який може бути заміщений іншим фрагментом, наприклад, шляхом нуклеофільної атаки, в процесі хімічної реакції. Групи, що видаляються, добре відомі з

рівня техніки і включають, наприклад, галоген, включаючи хлор, бром, йод і т.п.

Способи, описані в даній заявці, можна відстежувати будь-яким відповідним методом, відомим з рівня техніки. Наприклад, утворення продукту можна відстежувати такими спектроскопічними методами, як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, 1H або ^{13}C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима) або мас-спектрометрія, або такою хроматографією, як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

У деяких варіантах втілення винаходу отримання сполук може включати введення захисту і видалення захисту різних хімічних груп. Необхідність захисту і видалення захисту і вибір відповідних захисних груп може легко визначити фахівця в даній галузі. Інформацію про хімію захисних груп можна знайти, наприклад, в [Greene and Wuts, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, 1999, який включений в дану заявку за допомогою посилання у всій його повноті].

Реакції способів, описаних в даній заявці, можна здійснювати у відповідних розчинниках, які може легко вибрати фахівець в галузі органічного синтезу. Відповідні розчинники можуть, по суті, не реагувати з вихідними речовинами (реагентами), проміжними сполуками або продуктами при температурах, при яких здійснюються реакції, наприклад, температурах, які можуть знаходитися в межах від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Реакцію можна здійснювати в одному розчиннику або в суміші більш ніж одного розчинника. У залежності від конкретної стадії реакції можна вибрати відповідні розчинники для конкретної стадії реакції. У деяких варіантах втілення винаходу реакції можна здійснювати за відсутності розчинника, коли, наприклад, щонайменше, один з реагентів являє собою рідину або газ.

Відповідні розчинники можуть включати галогеновані розчинники, такі як тетрахлорид вуглецю, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутілхлорид, дишлорметан, тетрашлоретилен, тришлоретилен, 1,1,1-тришлоретан, 1,1,2-тришлоретан, 1,1-дишлоретан, 2-хлорпропан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, одихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, фтортрихлорметан, хлортрифторметан, бромтрифторметан, тетрафторид вуглецю, дишлорфторметан, хлордифторметан, трифторметан, 1,2-дишлортетрафторетан і гексафторетан.

Відповідні ефірні розчинники включають: диметоксиметан, тетрагідрофуран, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, фуран, діетиловий ефір, диметиловий ефір етиленгліколю, діетиловий ефір етиленгліколю, диметиловий ефір діетиленгліколю, діетиловий ефір діетиленгліколю, диметиловий ефір триетиленгліколю, анізол або трет-бутилметиловий ефір.

Відповідні протонні розчинники можуть включати, як приклад і без обмеження, воду, метанол, етанол, 2-нітроетанол, 2-фторетанол, 2,2,2-трифторетанол, етиленгліколь, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксіетанол, 1-бутанол, 2-бутанол,

ізобутиловий спирт, трет-бутиловий спирт, 2-етоксіетанол, діетиленгліколь, 1-, 2- або 3-пентанол, неопентиловий спирт, трет-пентиловий спирт, монометиловий ефір діетиленгліколю, моноетиловий ефір діетиленгліколю, циклогексанол, бензиловий спирт, фенол або гліцерин.

Відповідні апротонні розчинники можуть включати, як приклад і без обмеження, тетрагідрофуран (ТГФ), диметилформамід (ДМФА), диметилацетамід (DMAC), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідр-2(1H)-піримідинон (DMPU), 1,3-диметил-2-імідазолідинон (DMI), N-метилпіролідон (NMP), формамід, N-метилацетамід, N-метилформамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, пропіонітрил, етилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, етилметилкетон, етилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропіонамід, тетраметилсечовину, нітрометан, нітробензол або гексаметилфосфорамід.

Відповідні вуглеводневі розчинники включають бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, етилбензол, м-, о-або п-кислор, октан, індан, нонан або нафталін.

Надкритичний діоксид вуглецю також можна використати як розчинник.

Реакції способів, описаних в даній заявці, можна здійснювати при відповідних температурах, які може легко визначити фахівець в даній галузі. Температури реакцій залежать, наприклад, від температур плавлення і кипіння реагентів і розчинника, якщо такий присутній; термодинаміки реакції (наприклад, може виникнути необхідність здійснення сильно екзотермічних реакцій при знижених температурах); і кінетики реакції (наприклад, енергетичний бар'єр високої активації вимагає підвищених температур). "Підвищена температура" стосується температур вище кімнатної температури (близько 25°C), а "знижена температура" стосується температур нижче кімнатної температури.

Реакції способів, описаних в даній заявці, можна здійснювати на повітрі або в інертній атмосфері. Типово, реакції, що включають реагенти або продукти, які є, по суті, реактивними з повітрям, можна здійснювати з використанням чутливих до повітря прийомів синтезу, які добре відомі фахівцям в даній галузі.

У деяких варіантах втілення винаходу отримання сполук може включати додавання кислот або основ, наприклад, для каталізу бажаної реакції або для утворення таких сольових форм, як кислотно-адитивні солі.

Прикладами кислот можуть бути неорганічні або органічні кислоти. Неорганічні кислоти включають соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, фосфорну кислоту і азотну кислоту. Органічні кислоти включають мурашину кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, бутанову кислоту, метансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, трифтороцтову кислоту, пропіолову кислоту, масляну кислоту, 2-бутинову кислоту, вінілоцтову кислоту, пентанову кислоту, гексанову кислоту, гептанову кислоту, октанову кислоту, нонанову кислоту і деанову кислоту.

Приклади основ включають гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат літію,

карбонат натрію і карбонат калію. Деякі приклади сильних основ включають, але не обмежуються цим, гідроксид, алкокси, амід металів, гідриди металів, діалкіламіди металів і ариламіни, де: алкокси включають літієві, натрієві і калієві солі метил-, етил- і трет-бутилоксидів; амід металів включають амід натрію, амід калію і амід літію; гідриди металів включають гідрид натрію, гідрид калію і гідрид літію; і діалкіламіди металів включають натрієві і калієві солі метил-, етил-, н-пропіл-, ізопропіл-, н-бутил-, трет-бутил-, триметилсиліл- і циклогексил-заміщених амідів.

Сполуки, описані в даній заявці, можуть бути асиметричними (наприклад, що містять один або декілька стереоцентрів). Передбачаються всі стереоізомери, такі як енантіомери і діастереомери, якщо не вказане інше. Сполуки за даним винаходом, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть бути виділені в оптично активних або рацемічних формах. Способи, за допомогою яких можна отримати оптично активні форми з оптично активних вихідних речовин, відомі з рівня техніки, наприклад, шляхом розділення рацемічних сумішей або шляхом стереоселективного синтезу.

Способи, описані в даній заявці, можуть бути стереоселективними, так щоб будь-яка певна реакція, що виходить з одного або декількох хіральних реагентів, збагачених одним стереоізомером, давала продукт, який також збагачений одним стереоізомером. Реакцію можна здійснювати таким чином, щоб продукт реакції, по суті, зберігав один або декілька хіральних центрів, присутніх у вихідних речовинах. Реакцію також можна здійснювати таким чином, щоб продукт реакції містив хіральний центр, що є, по суті, інвертованим по відношенню до відповідного хірального центра, присутнього в вихідних речовинах.

Розділення рацемічних сумішей сполук можна здійснити будь-яким з різних способів, відомих з рівня техніки. Приклад способу включає фракційну перекристалізацію з використанням "хіральної розділюючої кислоти", яка є оптично активною, солеутворювальною органічною кислотою. Відповідні агенти розділення для способів фракційної перекристалізації являють собою, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D і L форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдалевої кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфонових кислот, таких як α -камфорсульфонова кислота. Інші агенти розділення для способів фракційної перекристалізації включають стереоізомерно чисті форми α -метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцин, норефедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан і т.п.

Розділення рацемічних сумішей, також сполук, можна здійснити елююванням на колонці, заповненій оптично активним розділюючим агентом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцином). Відповідну композицію елююючого розчинника може визначити фахівець в даній галузі.

Сполуки за даним винаходом також можуть включати всі ізотопи атомів, присутніх в проміжних

сполуках або кінцевих сполуках. Ізотопи включають атоми, що мають однакове атомне число, але різне масове число. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Сполуки за даним винаходом також можуть включати таутомерні форми, такі як кето-енольні таутомери. Таутомерні форми можуть знаходитися в рівновазі або можуть бути просторово замкнені в одній формі шляхом відповідного заміщення.

Даний винахід також включає сольові форми сполук, описаних в даній заявці. Приклади солей (або сольових форм) включають, але не обмежуються цим, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, таких як аміни, лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти і т.п. Як правило, сольові форми можуть бути отримані взаємодією вільної основи або кислоти зі стехіометричними кількостями або з надмірною кількістю бажаних солеутворювальних неорганічних або органічних кислот або основи у відповідному розчиннику або різних комбінаціях розчинників. Переліки відповідних солей можна знайти в [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa.,

1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожний з яких включений в дану заявку за допомогою посилання у всій його повноті].

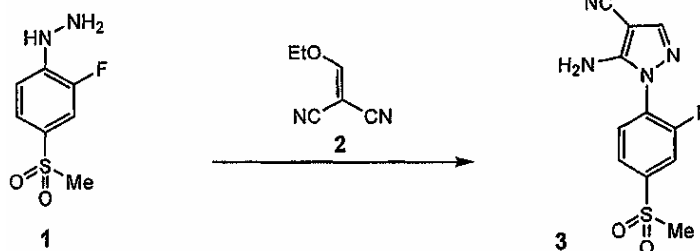
Здійснивши отримання сполук відповідно до способів, описаних в даній заявці, для виділення бажаного продукту можна використати звичайні процедури виділення і очищення, такі як концентрування, фільтрація, екстракція, твердофазна екстракція, перекристалізація, хроматографія і т.п.

Винахід буде описаний більш детально за допомогою конкретних прикладів. Представлені нижче приклади наведені в ілюстративних цілях і не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином. Фахівець в даній галузі легко визначить різні некритичні параметри, які можна змінити або модифікувати, з досягненням по суті однакових результатів.

Приклади

Приклад 1

Отримання 5-Аміно-1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1Н-піразол-4-карбонітрилу (3)

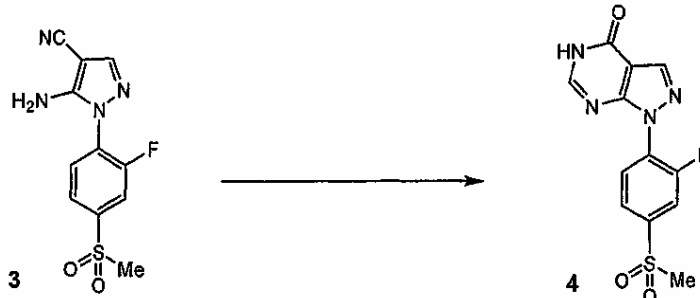


До суспензії, що перемішується, 2-фтор-4-метилсульфонілфенілгідразину (1) (4,0336кг; 1екв.) (комерційно доступна, наприклад, від Peakdale Molecular, Ltd.) в метанолі (12,7723кг) повільно додавали суспензію етоксиметилена-нонітрилу (2,6564кг, 1,101 еквівалентів) в метанолі (11,212кг), підтримуючи реакційну суміш при температурі від -10° до 0°С з використанням охолоджувальної сорочки. По завершенні додавання реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі -6°С і потім нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протя-

гом 5 годин, до цього часу реакційна суміш давала відношення площ піків ВЕРХ піразол (3):гідразин (1) = 105:1. Розчинник (20,5153кг) потім відганяли з реакційної суміші при атмосферному тиску, залишаючи залишок, що складає менше, ніж 20% від вихідного об'єму. Отриману суміш використовували безпосередньо на наступній стадії.

Приклад 2

Приклад 2А: Отримання 1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1,5-дигідропіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону (4)

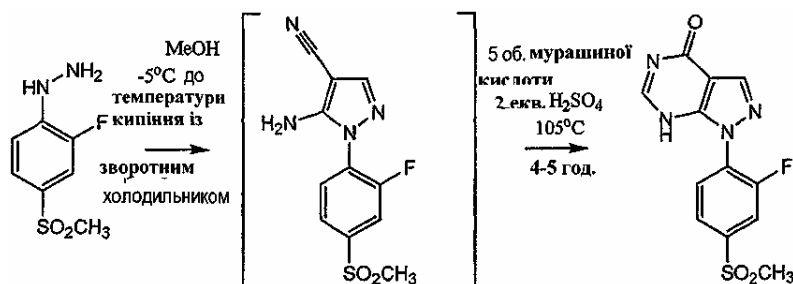


До концентрованої реакційної суміші з Прикладу 1, що містить піразол (3), додавали мурашину кислоту (36,3924кг, 40,0 еквівалентів), а потім воду (2,832кг) з швидкістю, досить повільною для підтримки реакційної суміші при температурі від

25° до 35°С, з використанням охолоджувальної сорочки. Після відгонки додаткових 6,345кг розчинника до реакційної суміші, що перемішується при атмосферному тиску, знов додавали мурашину кислоту (1,8245кг) і потім знов повільно додава-

ли воду (0,564кг), підтримуючи реакційну суміш при температурі від 25°C до 35°C, з використанням охолоджувальної сорочки. Невелику кількість летких речовин, що залишилися, потім відганяли з реакційної суміші, що перемішується при атмосферному тиску до досягнення температури кипіння із зворотним холодильником 100°C. Після шести годин кип'ятіння із зворотним холодильником реакційної суміші давав відношення площ піків ВЕРХ продукт (4):піразол (3) = 670:1. Єдиний інший компонент, що визначається, мав площу піка ВЕРХ, що становить 0,41% від площі піка продукту (4). Після охолодження реакційної суміші від температури кипіння із зворотним холодильником до 0°C протягом 70 хвилин додавали воду (10,0кг) і осаджений продукт фільтрували, промивали 20°C водою (біля 40кг) доти, поки рН утвореного внаслідок промивання фільтрату не досягав, щонайменше, 5, і потім сушили до досягнення постійної маси при температурі від 45°C, (40мм рт.ст., з отриманням продукту (4).

Приклад 2В: Отримання 1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1,5-дигідропіразоло[3,4-і]піримідин-4-ону (4)



В однолітровий скляний реактор з сорочкою, що розвантажується знизу, забезпечений підвісною мішалкою, зворотним холодильником і барботером для продування зверху азотом, додавали (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-гідразин (50,0г, 0,244 моль) при допомозі метанолу (200мл, 4об.екв.). Отримана реакційна суміш являла собою світлу суспензію, і потім її охолоджували до -5°C. В окремій посудині отримували суспензію етоксиметиленамалононітрилу (ЕММ) (32,9г, 0,270 моль) в метанолі (205мл, 4,1про.екв.). Отриману ЕММ/MeOH суспензію додавали по краплях до реакційної суміші, що містить (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-гідразин, з швидкістю, що підтримує температуру реакції на рівні близько -5°C. Реакційну суміш потім витримували при температурі близько -5°C доти, поки не була витрачена вся вихідна речовина ((2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-гідразин), типово, близько 2-4 годин. Отриману реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом приблизно 2-4 годин до досягнення повної конверсії в проміжну сполуку 5-аміно-1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1Н-піразол-4-карбонітрил (представлений в дужках вище), яка склала більш ніж 99%. Реакційну суміш потім упарювали майже досуха під вакуумом (<20мм рт.ст.) з максимальною температурою сорочки 65°C з отриманням м'якої твердої речовини оранжевого кольору. Цю тверду речовину потім розчиняли в

Здійснювали аналогічне отримання (4), де реакційну суміш, яку кип'ятили із зворотним холодильником, витримували при температурі близько 70-80°C протягом ночі після досягнення повної конверсії в сполуку (4) (>99%). У цьому отриманні була виявлена домішка, ідентифікована як амід 5-аміно-1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, в кількості близько 30% (% площі піка ВЕРХ). Такий отриманий неочищений продукт 4, що містить сполуку 4а (5,01г), очищали додатковим кип'ятінням із зворотним холодильником в мурашиній кислоті (25мл) протягом приблизно 7 годин. Після кожної години кип'ятіння із зворотним холодильником відбирали зразок. Кожний зразок показував присутність сполуки 4а, а також приблизно рівну кількість амиду 1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-5-форміламіно-1Н-піразол-4-карбонової кислоти; однак загальна кількість домішки зменшувалась в процесі кип'ятіння із зворотним холодильником доти, поки не досягалася, по суті, повна конверсія через 7 годин.

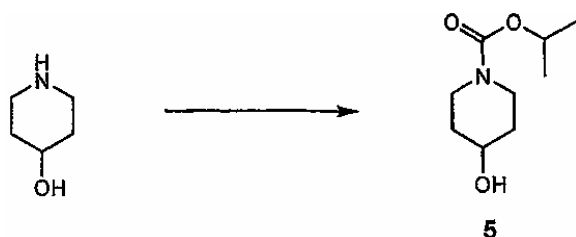
Приклад 2С: Отримання 1-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-1,7-дигідропіразоло[3,4-д]піримідин-4-ону (4)

мурашиній кислоті (250мл, 5об.екв.) і сірчаній кислоті (24,0г, 0,245моль) з отриманням темно-червоного прозорого розчину. Отриманий розчин нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником (105-110°C) і витримували до завершення реакції (близько 4-5 годин). Додавання сірчані кислоти показало майже повну конверсію проміжної сполуки 5-аміно-1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1Н-піразол-4-карбонітрилу в іншу проміжну сполуку амід 5-аміно-1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, а також вказану в заголовку сполуку через одну годину, при відсутності невідомих проміжних сполук (m/z 327 ($m+H$)⁺). Потім слідувало зникнення амиду 5-аміно-1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти і поява вказаної в заголовку сполуки доти, поки реакція не завершувалася. По завершенні реакції реакційну суміш охолоджували до 65°C і повільно додавали воду (100мл, 2об.екв.), що сприяло осадженню продукту. Воду додавали повільно, оскільки реакція була слабо екзотермічною, також швидке додавання робить реакційну суміш дуже в'язкою. Більш повільне додавання підтримує здатність реакційної суміші до перемішування. Додавання при більш високих температурах може полегшити будь-які проблеми перемішування. Реакційну суміш залишали для перемішування на 1-2 години при температурі від 20-25°C і фільтрували. Фільтрування було досить

швидким. Охолодження до 0-5°C може сприяти додатковому виходу продукту. Коржик промивали водою (2×100мл), а потім бікарбонатом натрію (5% водний розчин, 1×150мл) для нейтралізації залишкової кислоти. Коржик знов промивали водою (1×150мл) і сушили протягом ночі при 65°C і у вакуумі (<20мм рт.ст.) з отриманням 67,4 грам сухої вказаної в заголовку сполуки світло-рудувато/білого кольору з чистотою по ВЕРХ близько 100,0%. Загальний молярний вихід становив 89,2%.

Приклад 3

Отримання ізопропілового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (5)

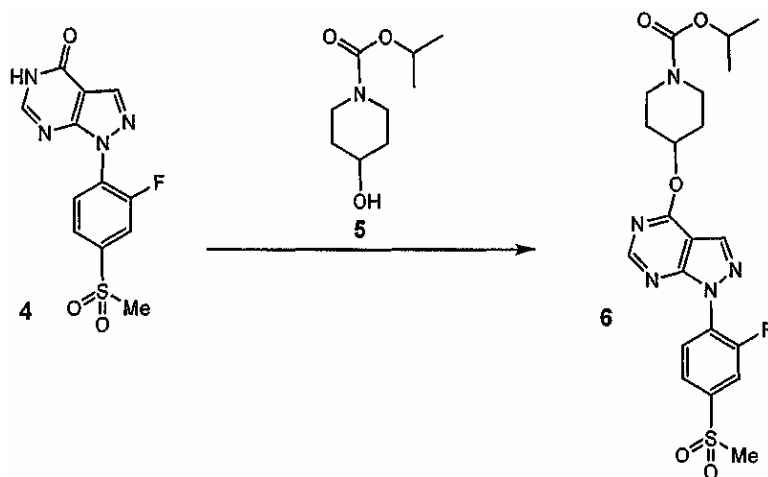


До перемішуваної суміші 4-гідроксипіперидину (53,8г, 1,000екв.), триетиламіну (71,8г, 1,334еквівалентів) і етилацетату (498,8г) повільно

додавали чистий ізопропілхлороформіат (78,0г, 1,1966 еквівалентів) для підтримки реакційної суміші при температурі 10°C-17°C з використанням охолоджувальної сорочки. По завершенні додавання реакційну суміш перемішували при температурі 20°C протягом 18 годин. Потім додавали воду (100г) і отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин перед розділенням фаз. Органічну фазу промивали двома порціями по 100 грам 20% мас. водного розчину NaCl шляхом перемішування протягом 15 хвилин при 150об./хв., а потім водне промивання відділяли. Після кінцевого промивання водою (100г) органічну фазу концентрували шляхом перегонки з використанням роторного випарника при зниженому тиску з отриманням продукту (2) (91,1г, вихід 92,0%) у вигляді масла світло-янтарного кольору з чистотою 96,8% по даним ГХ. Перегонка цього неочищеного продукту при 117-120°C і 0,3-1,0мм рт.ст. давала 95,7% вихід продукту (2) у вигляді безбарвного масла, яке збирали при температурі 112°-119°C.

Приклад 4

Отримання ізопропілового ефіру 4-[1-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піримідин-4-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (6)



Діізопропілазодикарбоксилат (2,9812кг, 1,1713 еквівалентів) повільно додавали до перемішуваної суспензії сполуки (4) (3,8806кг, 1,000 еквівалент), трифенілфосфіну (3,8532кг, 1,1671 еквівалентів) і 4-метилморфоліну (24,7942кг) з швидкістю для підтримки реакційної суміші при температурі 20-30°C з використанням охолоджувальної сорочки. Отриману суспензію перемішували протягом 30 хвилин при температурі близько 25°C і потім нагрівали до 50-55°C протягом приблизно двох годин. Потім до реакційної суміші додавали розчин ізопропілового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (5) (2,7164кг, 1,15255 еквівалентів) в 4-метилморфоліні (3,0302кг) з швидкістю, досить повільною для підтримки реакційної суміші при температурі 45-55°C. Приблизно через 1,5 години після завершення додавання сполуки (5), а потім ще через 1,5 години до реакційної суміші, що перемішується, додавали додаткову кількість три-

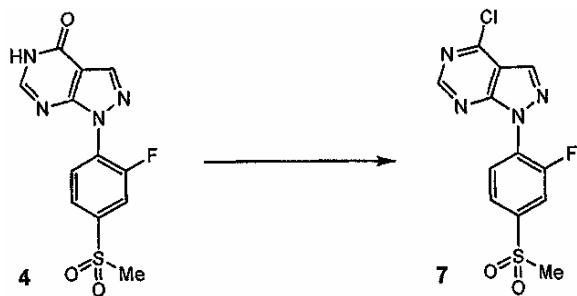
фенілфосфіну (1,4856кг, 0,4500екв., а потім 0,8897кг, 0,2695еквів.) і додаткову кількість діізопропілазодикарбоксилату (1,1445кг, 0,4497еквів., а потім 0,6894кг, 0,2709еквів.), при цьому продовжуючи підтримувати її при температурі 50-55°C. Це приблизно через шість годин при вказаній температурі відношення площ піків ВЕРХ (6):(4) ВЕРХ було більшим, ніж 9:1, і продукт шляхом охолодження реакційної суміші до 0-5°C і перемішування при цій температурі приблизно протягом чотирьох годин. Кристалізований продукт фільтрували, промивали 4-метилморфоліном (4,3802кг, 2°C) і потім водою (10,4754кг, температура навколишнього середовища) і потім перекристалізовували з 4-метилморфоліну (20,7215кг, близько 75°C) шляхом охолодження до 2°C і перемішування при цій температурі приблизно протягом двох годин. Перекристалізований продукт фільтрували, промивали 4-метилморфоліном (4,5893кг,

2°C), а потім водою (10,4955кг, температура навколишнього середовища), і потім перекристалізували з киплячого абсолютного етанолу (35кг) шляхом охолодження до 25°C і перемішування при цій температурі приблизно протягом 18 годин. Перекристалізований продукт збирали фільтруванням, промивали 2°C сумішшю абсолютного етанолу (7,657кг) і води (3,8276кг) і сушили до досягнення постійної маси при 70°C і (40мм рт.ст. з отриманням продукту (6) (3,4269кг, вихід 57,0%).

Аналогічну реакцію здійснювали аналогічним способом, як описано в цьому прикладі, за винятком використання ТГФ як розчинника і додавання по порціях трифенілфосфіну, DIAD і ізопропілового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (5), що поліпшувало здатність до перемішування і молярну ефективність. Декілька стадій кристалізації, які вказані вище як технологічний приклад, замінювали однією стадією кристалізації в суміші спиртового і водного розчинників, що давало більш високий загальний вихід і постійну чистоту продукту (6).

Приклад 5

Отримання 4-хлор-1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (7)

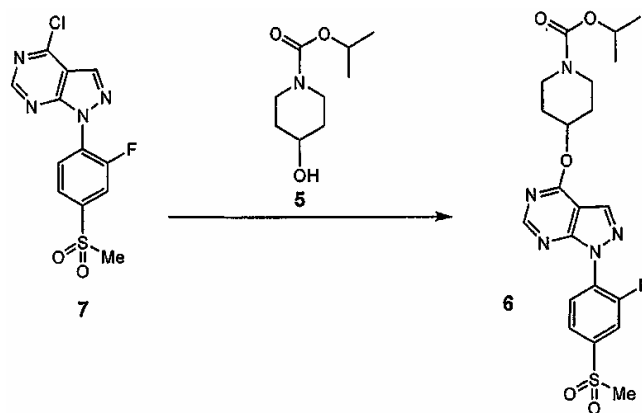


POCl_3 (379,1г, 2,59 моль) переносили в атмосфері азоту в 1-л круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою, холодильником і трубкою, приєднаною над холодильником, заповненою осушувачем (драйверит). У реакційну посудину додавали 1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1,5-

дигідропіразоло[3,4-d]піримідин-4-он (4) (100г, 0,324моль), вміст посудини перемішували і отримували суспензію. Додавали диметилформамід (ДМФА; 9,43г, 0,129моль) і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником (масляна баня, встановлена на 130°C). Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 3 годин додавали додаткову кількість ДМФА (9,43г, 0,129моль). Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником ще протягом 2 годин і потім поступово охолоджували до 55°C. Потім додавали ацетон (270мл). Суміш далі охолоджували до 23°C і отримували осад, який відділяли фільтруванням. Фільтрат гасили повільним додаванням (по краплях) в крижану воду (1,5л) при перемішуванні. У процесі гасіння внутрішню температуру підтримували на рівні 0°C або нижче охолодженням на бані лід-сіль. Продукт 4-хлор-1-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (7) викристалізовували, гашені суміші відділяли фільтруванням. Тверді речовини від обох фільтрацій об'єднували і промивали водою (2x500мл), 10% водним розчином NaHCO_3 (2x500мл) і водою (2x500мл) доти, поки фільтрат не ставав нейтральним. Промиті тверді речовини сушили у вакуумі протягом ночі при кімнатній температурі і розчиняли в метиленхлориді (600мл). Отриману суміш фільтрували для видалення будь-якої залишкової кількості вихідної речовини (4). До фільтрату додавали гексан (200мл) і метиленхлорид видаляли за допомогою роторного випарника при зниженому тиску. Продукт кристалізували з розчину в гексані і фільтрували з отриманням сполуки (7) (95г; 90%). Аналіз ВЕРХ: 99,26% (чистота, визначена по площі піка); ^1H ЯМР (Bruker 400МГц, CDCl_3) δ 8,88 (с, 1H, Ar-H), 8,46 (с, 1H, Ar-H), 7,96 (м, 3H, Ar-H), 3,14 (с, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); мас-спектр, (електроспрей), m/z 327 (M+H).

Приклад 6

Альтернативне отримання ізопропілового ефіру 4-[1-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (6)



Толуол (1,6л) переносили в 4-л реакційну посудину з сорочкою, забезпечену механічною мішалкою, отвором для введення азоту і датчиком температури. У реакційну посудину додавали при перемішуванні в атмосфері азоту 4-хлор-1-(2-

фтор-4-метансульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (7) (97,0г, 0,297моль) і отримували суспензію. Додавали при кімнатній температурі карбамат - ізопропіловий ефір 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (5)

(66,57г, 0,356 моль). Реактор охолоджували до 12°C і додавали при перемішуванні трет-бутоксид натрію (37,09г, 0,386моль). Внутрішня температура поступово підвищувалася до 34°C, оскільки реакція була екзотермічною. Потім внутрішню температуру знижували до 23-25°C. Реакційна суміш перетворювалася в густу суспензію, і перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Осад, що утворився з реакційної суміші, фільтрували, промивали толуолом (250мл), а потім водою (3×500мл), і сушили у вакуумі протягом ночі при кімнатній температурі. Висушений твердий продукт суспендували в EtOH (500мл) при кімнатній температурі, фільтрували і промивали водою (2,5л) доти, поки фільтрат не ставав нейтральним. Промитий твердий продукт розчиняли в киплячому EtOH (1,3л) і отриманий прозорий розчин поступово охолоджували до кімнатної температури. Ви-

кристалізувався продукт (6), і його виділяли фільтруванням і сушили протягом ночі у вакуумній печі при 40°C і 20мм рт.ст. з отриманням 105,5г продукту (6) (74%). Аналіз ВЕРХ: >99% (чистота, визначена по площі піка). ¹H ЯМР (Bruker 400МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H, Ar-H), 8,32 (с, 1H, Ar-H), 7,93 (м, 3H, Ar-H), 5,62 (м, 1H, -O-CH-), 4,95 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃), 3,91 (м, 2H, -CH₂-), 3,37 (м, 2H, -CH₂-), 3,12 (с, 3H, -SO₂CH₃), 2,09 (м, 2H, -CH₂-), 1,87 (м, 2H, -CH₂-), 1,27 (д, 6H, J=8Гц, CH₃-CH-CH₃); мас-спектр, (електроспрей) m/z 478 (M+H).

На основі представленого вище опису фахівцям в даній галузі повинні бути очевидні різні модифікації даного винаходу, крім тих, які описані в даній заявці. Такі модифікації також попадають в об'єм прикладеної формули винаходу. Кожний посилальний документ, наведений в даній заявці, повністю включений в дану заявку як посилання.