



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123201** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 213/84** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 213/61** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

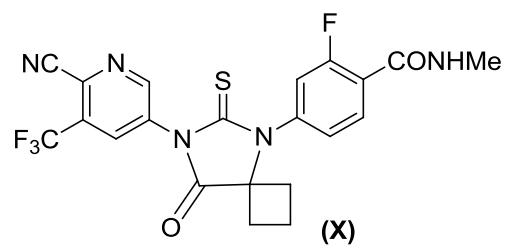
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2017 07588</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Гаїм Сиріл Бен (BE),</b> <b>Горват Андраш (BE),</b> <b>Вертс Йохан Ервін Едмонд (BE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>17.12.2015</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці): <b>АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,</b> 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, California 92130, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>04.03.2021</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.</b> <b>№367</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/094,436</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/119015 A2, 02.10.2008 CA 2 908 326 A1, 04.12.2014 WO 2011/069951 A1, 16.06.2011 US 2004/077605 A1, 22.04.2004 WO 2013/029338 A1, 07.03.2013 WO 2007/126765 A2, 08.11.2007 WO 2009/140624 A2, 19.11.2009 IVACHTCHENKO ALEXANDRE V ET AL, "Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-oxo-2-thioxoimidazolidine derivatives as potent androgen receptor antagonists", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (2015-06-02), vol. 99, doi:10.1016/J.EJMECH.2015.05.039, ISSN 0223-5234, pages 51 - 66, XP029222670 [AP] 1-22,26-30 Scheme 1, p. 53
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>19.12.2014</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>03.03.2021, Бюл.№ 9</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2015/066356,</b> <b>17.12.2015</b>	

**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СПОЛУКИ ДІАРИЛТІОГІДРАНТОЇНУ****(57) Реферат:**

Пропонуються способи й проміжні сполуки для отримання сполуки (X), яку в даний час досліджують для лікування раку простати.

UA 123201 C2

UA 123201 C2



ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка заявляє пріоритет щодо попередньої заявки на патент США № 62/094 436, поданої 19 грудня 2014 р., яку в повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

ЗАЯВА ЩОДО ФІНАНСОВАНИХ ФЕДЕРАЛЬНИМ УРЯДОМ ДОСЛІДЖЕНЬ АБО РОЗРОБОК  
Описані нижче дослідження та розробка винаходу не фінансувалися федеральним урядом.  
ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

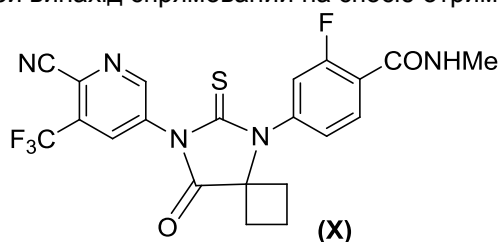
Цей винахід спрямований на отримання сполуки (X) та проміжних сполук у її синтезі. Більш конкретно, цей винахід спрямований на способи приготування сполуки (X), описаної в патенті США № 8,445,507, виданому 21 травня 2013 р., який у повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

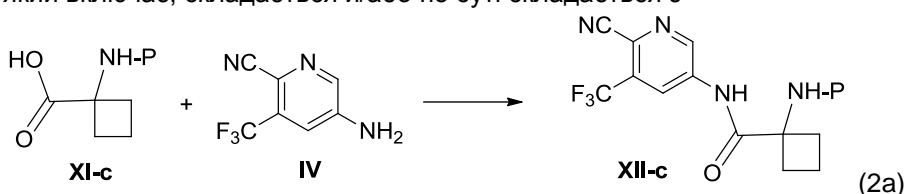
Сполуку (X) цього винаходу в даний час досліджують для лікування раку простати. У цьому винаході описується спосіб і проміжні сполуки для отримання такої сполуки.

СУТЬ ВІНАХОДУ

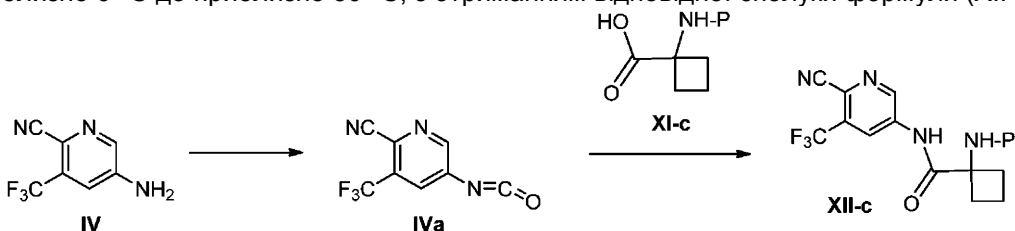
Цей винахід спрямований на спосіб отримання сполуки (X)



який включає, складається й/або по суті складається з



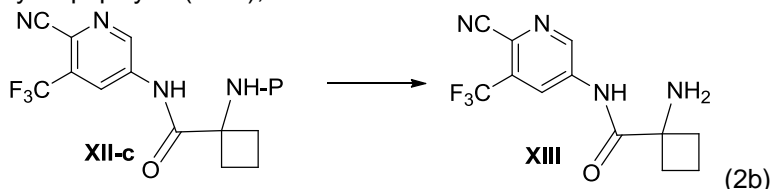
(i) реагування сполуки формули (XI-c), де Р являє собою відповідну групу, яка захищає аміни, зі сполукою (IV) в умовах утворення амідного зв'язку; у присутності амідозв'язувального реагента; і в присутності каталізатора; в органічному розчиннику; за температури в діапазоні від приблизно 0 °С до приблизно 50 °С; з отриманням відповідної сполуки формули (XII-c); або



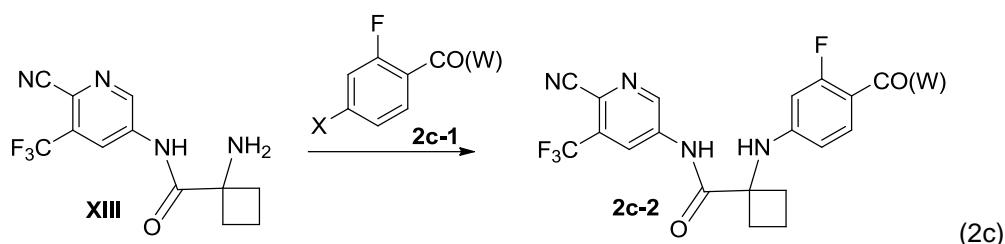
5-ізоціанато-3-(трифторметил)піколінонітрил

(2a-1)

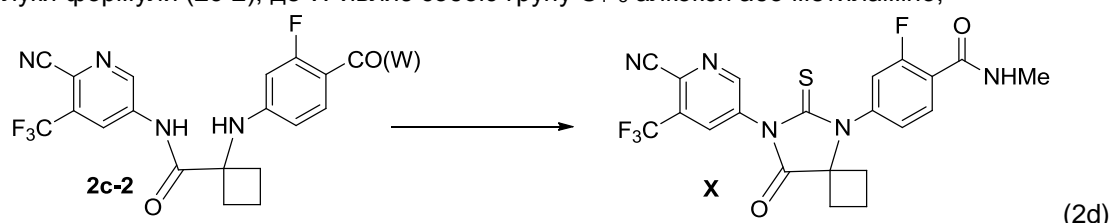
(ii) реагування сполуки (IV) з фосгеном або аналогом фосгену; у присутності органічної основи; в апротонному розчиннику; потім обробку отриманої проміжної сполуки (IVa) ізоціанату, необов'язково без виділення, сполукою формули (XI-c); у присутності ненуклеофільної основи; за температури в діапазоні від приблизно -20 °С до приблизно 80 °С; з отриманням відповідної сполуки формули (XII-c);



реагування сполуки формули (XII-c) у відповідних умовах зняття захисту аміногрупи; в органічному розчиннику; за температури, більшої, ніж температура навколишнього середовища; з отриманням відповідної сполуки (XIII);

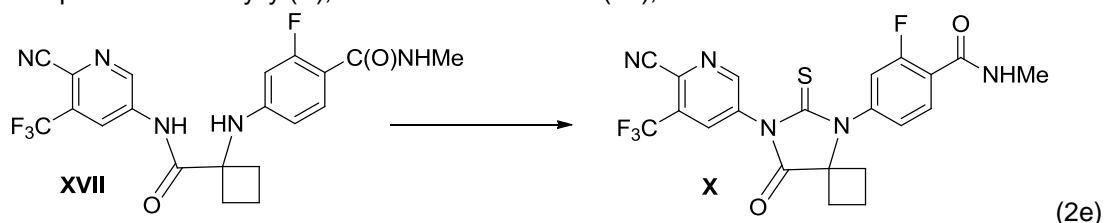


- реагування сполуки (XIII) зі сполукою формули (2c-1), де X являє собою групу хлоро, бромо або йодо, а W являє собою групу C<sub>1-8</sub> алкокси або метиламіно; у присутності джерела Cu(0) або солі міді; у присутності неорганічної основи; в органічному розчиннику; необов'язково в присутності ліганду; необов'язково в присутності відповідного відновника; за температури в діапазоні від приблизно кімнатної температури до приблизно 140 °C; з отриманням відповідної сполуки формули (2c-2), де W являє собою групу C<sub>1-8</sub> алкокси або метиламіно;



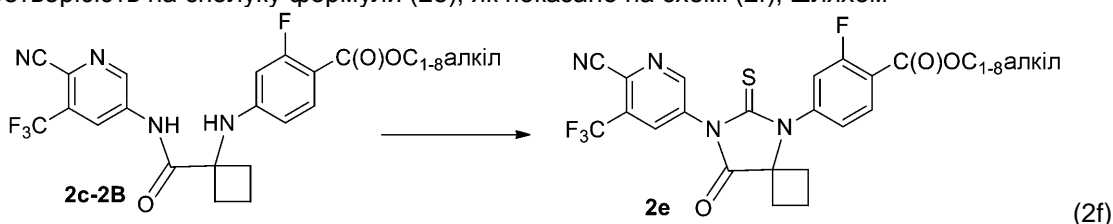
- перетворення сполуки формули (2c-2) на сполуку (X), яка додатково детально описана нижче.

В одному варіанті втілення сполуку (XVII), де W являє собою групу метиламіно, перетворюють на сполуку (X), як показано на схемі (2e), шляхом

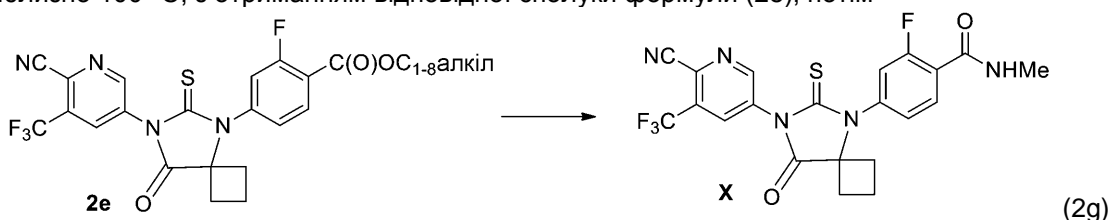


- реагування сполуки (XVII) з джерелом тіокарбонілу; у присутності активувального агента; в органічному розчиннику; необов'язково в присутності органічної основи; за температури в діапазоні від приблизно -20 °C до приблизно 100 °C; з отриманням відповідної сполуки (X).

В іншому варіанті втілення сполуку формули (2c-2B), де W являє собою групу C<sub>1-8</sub> алкокси, перетворюють на сполуку формули (2e), як показано на схемі (2f), шляхом



- реагування сполуки формули (2c-2B) з джерелом тіокарбонілу; у присутності активувального агента; в органічному розчиннику; за температури в діапазоні від приблизно -20 °C до приблизно 100 °C; з отриманням відповідної сполуки формули (2e); потім



- обробки сполуки формули (2e) метиламіном; в органічному розчиннику; приблизно за температури навколишнього середовища; з отриманням відповідної сполуки (X).

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Термін "алкіл", вживаний самостійно або як частина групи замісника, стосується лінійних і розгалужених вуглецевих ланцюгів, що мають від 1 до 8 атомів вуглецю. Таким чином, вказані цифри для атомів вуглецю (наприклад, C<sub>1-8</sub>) незалежно стосуються кількості атомів вуглецю в

алкільній функціональній групі або алкільної частини більшого алкільвмісного замісника. У групах замісників із кількома алкільними групами, такими як (C<sub>1-6</sub> алкіль)<sub>2</sub>аміно-, C<sub>1-6</sub> алкільні групи диалкіламіно можуть бути однаковими або різними.

Термін "алкокси" стосується -О-алкільної групи, для якої термін "алкіль" визначено вище.

5 Термін "циклоалкіль" стосується насичених або частково насичених моноциклічних вуглеводневих кілець із 3–8 атомів вуглецю. Приклади таких кілець включають циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил і циклогептил.

Термін "арил" стосується ненасиченого ароматичного моноциклічного або біциклічного кільця з 6–10 членів - атомів вуглецю. Приклади арильних кілець включають феніл і нафталеніл.

Термін "галоген", "галід" або "гало" стосується атомів фтору, хлору, бром у і йоду.

Термін "карбокси" стосується групи -C(=O)OH.

Термін "форміл" стосується групи -C(=O)H.

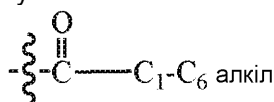
Термін "оксо" або "оксидо" стосується групи (=O).

15 Термін "тіоно" стосується групи (=S).

Термін "кімнатна температура" або "температура навколишнього середовища" в контексті цього документа стосується температури в діапазоні від приблизно 18 °C до приблизно 22 °C.

Щоразу, коли термін "алкіль" або "арил" з'являється в префіксі або корені назви замісника (наприклад, арилалкіль, алкіламіно), найменування необхідно тлумачити з урахуванням обмежень, поданих вище для "алкілу" й "арилу". Позначені кількості атомів вуглецю (наприклад, C<sub>1-6</sub>) незалежно стосуються кількості атомів вуглецю в алкільній групі, арильній групі або в алкільній частині більшого замісника, у якому алкіль грає роль префіксного кореня. Для алкіль- та алкоксизамісників означена кількість атомів вуглецю включає всі незалежні члени, що входять до даного вказаного діапазону. Наприклад, C<sub>1-6</sub> алкіль може включати окремо метил, етил, пропіл, бутил, пентил і гексил, а також їхні субкомбінації (наприклад, C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>2-5</sub> тощо).

Загалом, відповідно до стандартних правил номенклатури, що використовуються в цьому описі, кінцева частина позначеного бічного ланцюга описується першою, а далі йде прилегла функціональна група в напрямку точки приєднання. Так, наприклад, замісник "C<sub>1-6</sub> алкілкарбоніл" стосується групи формули:



У цьому описі, зокрема в схемах і прикладах, використано такі скорочення.

#### Скорочення

АЦН	ацетонітрил
водн.	водний
Вос	трет-бутоксикарбоніл
CDI	1,1'-карбонілдіімідазол
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
ДБН	1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен
ДБУ	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХМ	дихлорметан
DIEA або DIPEA	діізопропілетиламін
DMA	диметилацетамід
DMAPA	диметиламінопропіламін або N <sup>1</sup> ,N <sup>1</sup> -диметилпропан-1,3-діамін
ДМАП	4-(диметиламіно)піридин
ДФА	диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
DMTMM	хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфоліну
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцин
EDCI	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід
EEDQ	2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін
год.	година (-и)
HCl	хлороводнева кислота
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
iPrOAc	ізопропілацетат
LiHMDS	гексаметилдісілазид літію
Me	метил

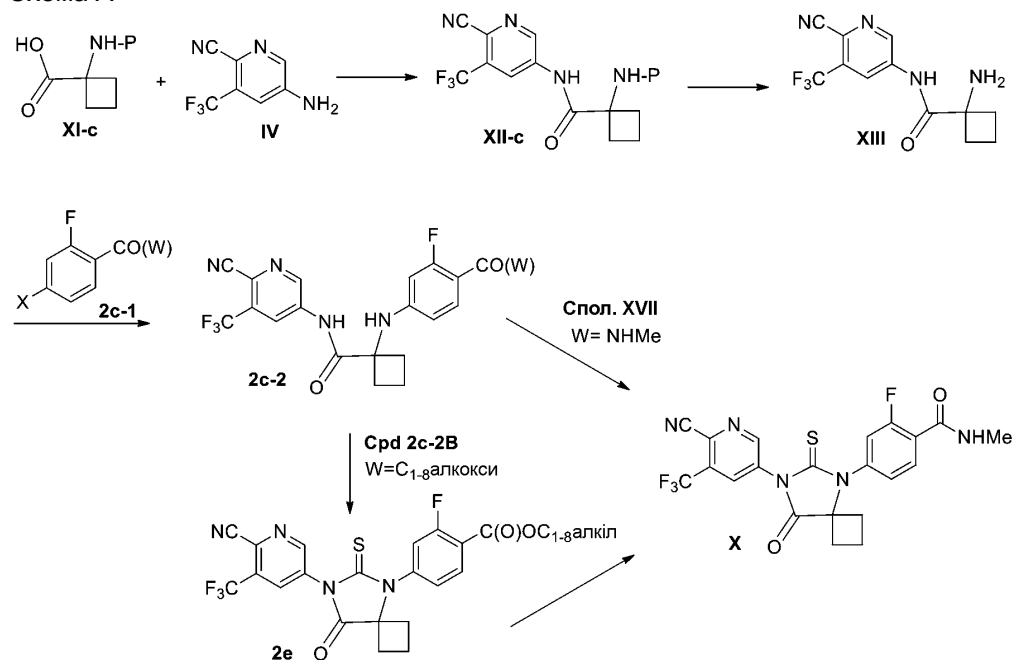
## Скорочення

MeCN	ацетонітрил
МЕК	метилетилкетон
MeOH	метиловий спирт
мг	міліграм
MTBD	9-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[1,2-α]піримідин
NMP	N-метил-2-піролідон
$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладій(II)дихлориддихлорметан)
$\text{P}(\text{o-тол})_3$	три(o-толіл)фосфін
к. т.	кімнатна температура
T3P	пропілфосфоновий ангідрид
TBD	1,5,7-триазабіцикло[4.4.0]дек-5-ен
TCDI	1,1'-тіокарбонілдіімідазол
ТГФ	тетрагідрофуран
ТМЕДА	N, N,N',N'-тетраметилетилендіамін
ТМГ	тетраметилгуанідин
2-MeТГФ	2-метилтетрагідрофуран

## Загальні схеми

Загальну схему винаходу подано на схемі А нижче.

## Схема А



5

На схемі А сполука формули (XI-c) має групу Р - звичайну групу, яка захищає аміни, таку як карбамат (-NHCO<sub>2</sub>R), у якій R являє собою C<sub>1-8</sub> алкіл, феніл, арил(C<sub>1-8</sub>)алкіл або подібне до них. Сполука формули (XI-c) може реагувати зі сполукою (IV) в умовах утворення амідного зв'язку в присутності амідозв'язувального реагента, вибраного з-поміж 1,1-карбонілдіімідазолу, T3P, EDCI, DMTMM, EEDQ або подібного до них; у присутності каталізатора, який може являти собою (1) амідин, такий як ДБУ або ДБН, (2) третинний амін, такий як DABCO, триетиламін або DIPEA, (3) гуанідин, такий як TBD, ТМГ або MTBD, або (4) основу, таку як NaH, KOtBu і LiHMDS, або подібне до них; в апротонному розчиннику, такому як толуол, MeТГФ, ТГФ, iPrOAc або ДХМ; або протонному розчиннику, такому як ізопропіловий спирт (ІПС) або подібному до нього; за температури в діапазоні від приблизно 0 °С до приблизно 50 °С; з отриманням відповідної сполуки формули (XII-c). Спеціалісту в цій галузі буде зрозуміло, що деякі реагенти й основи можуть бути несумісними з кожним розчинником, розкритим у цьому документі, однак сумісність реагента й основи можна легко визначити з використанням уже відомої інформації або такої, яка доступна в науковій літературі.

10

В одному варіанті втілення амідозв'язувальний агент являє собою 1,1-карбонілдіімідазол, а каталізатор являє собою ДБУ.

Альтернативно, сполуку (IV) можуть спочатку обробляти або фосгеном, або аналогом

фосгену, вибраним з-поміж трифосген(біс(трихлорметил)карбонату), дифосген(трихлорметилхлорформату) або подібних до них; у присутності основи третинного аміну, вибраної з-поміж триетиламіну, етилдіізопропіламіну або DABCO; в апротонному розчиннику, вибраному з-поміж ДХМ, толуолу, ТГФ або MeTGF; за температури в діапазоні від  
 5 приблизно -20 °C до приблизно 50 °C; з отриманням 5-ізоціанат-3-(трифторметил)піколінонітрилу (IVa) як проміжної сполуки. Реакція проміжної сполуки (IVa) зі сполукою (XI-c); у присутності нуклеофільної основи, яка являє собою (1) амідин, такий як ДБУ або ДБН, (2) третинний амін, такий як DABCO або триетиламін, або (3) гуанідин, такий як TBD, TMG або MTBD; за температури в діапазоні від приблизно -20 °C до приблизно 80 °C; з  
 10 отриманням відповідної сполуки формули (XII-c).

Захист із аміно групи сполуки формули (XII-c) можна зняти з використанням традиційних способів, таких як кислотні умови в органічному розчиннику, такому як ізопропанол, толуол, MeTGF, iPrOAc, ДХМ, ІПС, вода або подібне до них; за температури, більшої, ніж температура навколишнього середовища; з отриманням відповідної сполуки (XIII).

15 Сполука (XIII) може реагувати зі сполукою формули (2c-1), де X являє собою групу хлору, бромово або йодо, а W являє собою групу C<sub>1-8</sub> алкокси або метиламіно; у присутності або (1) джерела Cu(0), такого як порошок міді або губчаста мідь, або (2) солі міді, вибраної з-поміж хлориду міді, йодиду міді, бромиду міді (I), ацетату міді або бромиду міді (II); у присутності неорганічної основи, такої як ацетат калію, карбонат калію, карбонат цезію, CsF, півалат натрію  
 20 або подібної до них; в органічному розчиннику, такому як ДМФ, ДМА, ДМСО, ацетонітрил, пропіонітрил, бутіронітрил, або спиртовому розчиннику, такому як аміловий спирт; із додаванням або без додавання солі Cu (I), вибраної з-поміж хлориду міді, йодиду міді, бромиду міді (I) або ацетату міді; і необов'язково в присутності ліганду, такого як 2-ацетилциклогексанон, TMEDA або фенантролін; і необов'язково в присутності відновника, такого як аскорбат натрію  
 25 або бісульфіт натрію; за температури в діапазоні від приблизно кімнатної температури до приблизно 140 °C; з отриманням відповідної сполуки формули (2c-2), де W являє собою групу C<sub>1-8</sub> алкокси або метиламіно.

В одному варіанті втілення сіль міді являє собою бромід міді (I), а ліганд являє собою TMEDA.

В одному варіанті втілення джерелом Cu(0) є порошок міді.

В одному варіанті втілення джерелом Cu(0) губчаста мідь.

У додатковому варіанті втілення органічний розчинник являє собою ДМА.

У додатковому варіанті втілення органічний розчинник являє собою ДМСО.

В іншому варіанті втілення реакція сполуки (XIII) зі сполукою формули (2c-1) включає, складається з і/або по суті складається з солі міді, такої як бромід міді (I) з лігандом TMEDA; у присутності неорганічної основи ацетату калію; в органічному розчиннику, такому як ДМА; за  
 35 діапазону температури від приблизно 80 °C до приблизно 140 °C.

В іншому варіанті втілення реакція сполуки (XIII) зі сполукою формули (2c-1) включає, складається з і/або по суті складається з джерела Cu(0), такого як порошок міді або губчаста  
 40 мідь; у присутності неорганічної основи, такої як ацетат калію або півалат натрію; у ДМСО; за температури в діапазоні від приблизно 0 °C до приблизно 80 °C.

В іншому варіанті втілення реакція сполуки (XIII) зі сполукою формули (2c-1) включає, складається з і/або по суті складається з джерела Cu(0), такого як порошок міді або губчаста  
 45 мідь; у присутності неорганічної основи, такої як ацетат калію; з додаванням солі міді (I), вибраної з-поміж хлориду міді, йодиду міді, бромиду міді (I) або ацетату міді; в органічному розчиннику, такому як ДМСО; за температури в діапазоні від приблизно 0 °C до приблизно 80 °C.

Цей винахід додатково включає способи перетворення сполуки формули (2c-2) на сполуку (X), детально описану далі.

50 Сполука (XVII), у якій W являє собою групу метиламіно, може реагувати з джерелом тіокарбонілу, вибраним з-поміж O,O'-ди(піридин-2-іл)карбонотіоату, 1,1'-тіокарбоніл-біс(піридин-2(1H)-он)у, ді(1H-імідазол-1-іл)метантіону, тіофосгену, арилтіонхлорформату (де арил являє собою феніл, нафтил або толіл) або тіокарбоніл-біс(бензотріазол)у; у присутності активувального агента, вибраного з-поміж ДМАП, NaN або NaOH; в органічному розчиннику,  
 55 вибраному з-поміж ДМА, ДМФ, толуолу, ДМСО, АЦН, ТГФ, ДХМ, EtOAc, ацетону, MEK або діоксану; необов'язково в присутності органічної основи, вибраної з-поміж триетиламіну або DIPEA; за температури в діапазоні від приблизно -20 °C до приблизно 100 °C; з отриманням відповідної сполуки (X).

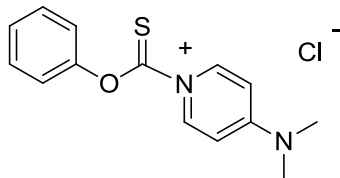
В одному варіанті втілення джерелом тіокарбонілу є 1,1'-тіокарбоніл-біс(піридин-2(1H)-он).

В іншому варіанті втілення активувальний агент являє собою ДМАП.

В іншому варіанті втілення органічний розчинник являє собою ДМА.

У додатковому варіанті втілення джерелом тіокарбонілу є феноїлтіонхлорформат; активувальний агент являє собою ДМАП; органічну основу вибирають з-поміж триетиламіну або DIPEA; органічний розчинник являє собою ДМА; і за температури в діапазоні від приблизно -20 °C до приблизно 80 °C.

В іншому варіанті втілення феноїлтіонхлорформат може реагувати з ДМАП з утворенням четвертинної солі, яку можна ізолювати, - сполуки (S1), показаної нижче.



**S1**

Цей винахід додатково стосується способу, який включає, складається з або по суті складається з реагування сполуки (XVII) зі сполукою S1; у присутності органічної основи, вибраної з-поміж триетиламіну або DIPEA; в органічному розчиннику ДМА; за температури в діапазоні від приблизно -20 °C до приблизно 80 °C; з отриманням відповідної сполуки (X).

Сполука формули (2с-2В), де W являє собою групу C<sub>1-8</sub> алкокси, може реагувати з джерелом тіокарбонілу, вибраним з-поміж O,O'-ди(піридин-2-іл)карбонотіоату, 1,1'-тіокарбоніл-біс(піридин-2(1H)-он)у, ді(1H-імідазол-1-іл)метантіону, тіофосгену, арилтіонхлорформату (де арил являє собою феноїл, нафтил або толіл) або тіокарбоніл-біс(бензотріазол)у; у присутності активувального агента, вибраного з-поміж ДМАП, NaH або NaOH; в органічному розчиннику, вибраному з-поміж диметилацетаміду, ДМФ, толуолу, ДМСО, ТГФ або діоксану; необов'язково в присутності органічної основи, вибраної з-поміж триетиламіну або DIPEA; за температури в діапазоні від приблизно -20 °C до приблизно 100 °C; з отриманням відповідної сполуки (X).

В одному варіанті втілення W сполуки формули (2с-2В) являє собою групу метокси, позначений як сполука (XV).

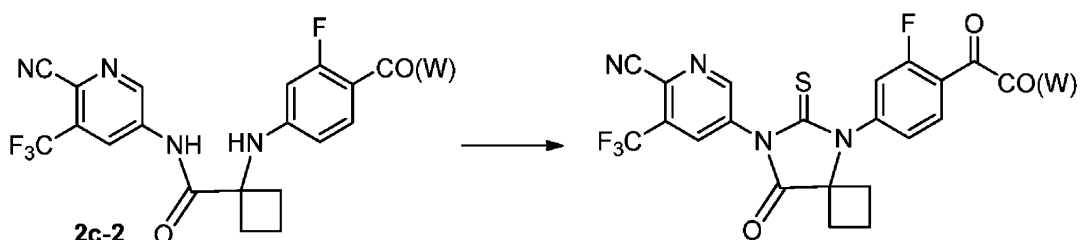
Цей винахід додатково стосується способу, який включає реагування сполуки (2с-2В) зі сполукою S1; у присутності органічної основи, вибраної з-поміж триетиламіну або DIPEA; в органічному розчиннику ДМА; за температури в діапазоні від приблизно -20 °C до приблизно 80 °C; з отриманням відповідної сполуки (X).

Сполуку формули (2е) можна обробляти метиламіном; в органічному розчиннику, вибраному з-поміж ТГФ, ДМФ, ДМА, етанолу або їхньої водної суміші; приблизно за температури навколишнього середовища; з отриманням відповідної сполуки (X).

В одному варіанті втілення органічним розчинником є етанол.

В іншому варіанті втілення умови реакції, вибрані з-поміж F1–F11, показаних у таблиці 1, можна використовувати для перетворення сполуки (2с-2) або на сполуку (X), або на сполуку формули (2е), де W являє собою групу метиламіно або C<sub>1-8</sub> алкокси відповідно.

Таблиця 1

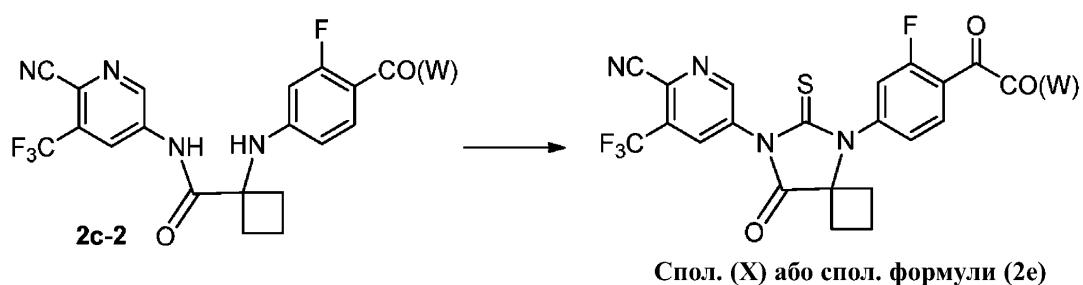


Спол. (X) або спол. формули (2е)

Реакція Умови	Джерело тіокарбонілу	Розчинник	Активувальний агент/основа	Т (°C)
F1	Тіофосген	ТГФ	NaOH	від -20 до кімнатної температури (КТ)
F2	Тіофосген	ТГФ	ДМАП	від -20 до кімнатної температури (КТ)



Таблиця 1



Реакція Умови	Джерело тіокарбонілу	Розчинник	Активувальний агент/основа	T (°C)
F3	Фенілтіонхлорформат	EtOAc	ДМАП + Et <sub>3</sub> N	від -20 до 80
F4	Фенілтіонхлорформат	ДМА	ДМАП + DIPEA	від -20 до кімнатної температури (КТ)
F5	Фенілтіонхлорформат	один із ТГФ, MeCN, ацетону, МЕК, ДМА або ДХМ	ДМАП + Et <sub>3</sub> N	від -20 до 70
F6	Фенілтіонхлорформат	толуол	ДМАП + Et <sub>3</sub> N	від -20 до 50
F7	О, О'-ди(піридин-2- іл)карбоніоат	ДМА	ДМАП	від КТ до 100
F8	1,1'-тіокарбоніл- біс(піридин-2(1H)-он)	ДМА	ДМАП	від КТ до 100
F9	1,1'-тіокарбоніл- біс(піридин-2(1H)-он)	толуол	ДМАП	від 60 до 100
F10	ді(1H-імідазол-1- іл)метантіон	ДМА	ДМАП	від КТ до 100
F11	ди(1H-бензотріазол-1- іл)метантіон	ДМА	ДМАП	від КТ до 100

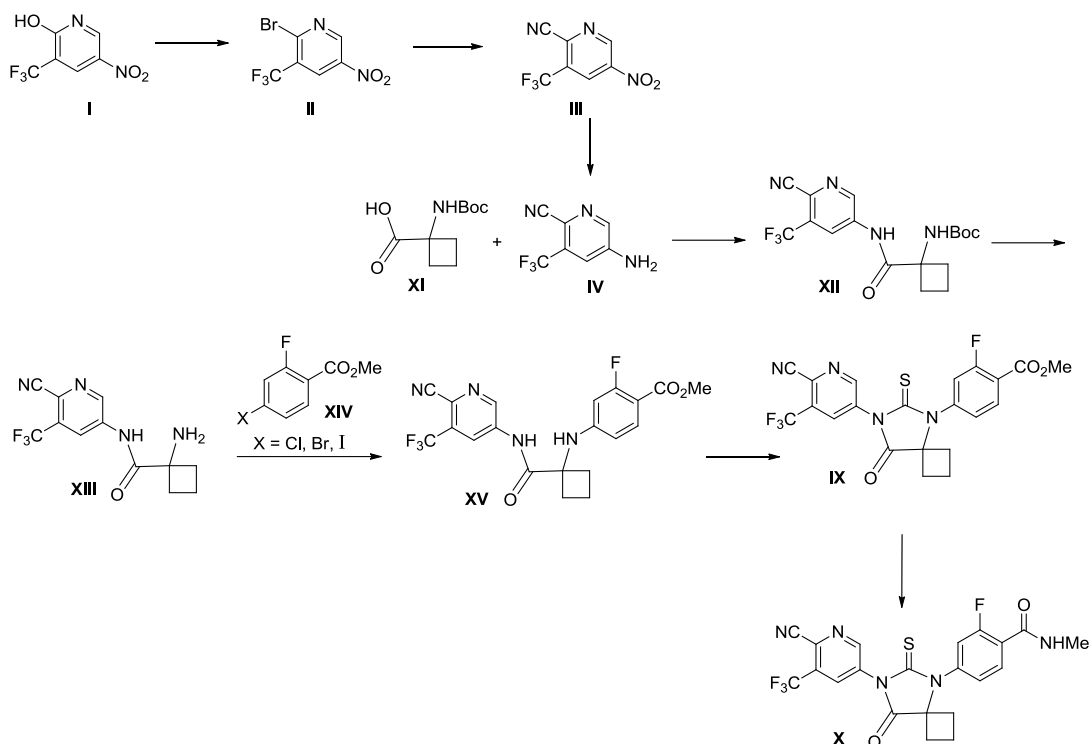
В іншому варіанті втілення, коли джерело тіокарбонілу є фенілтіонхлорформатом, ДМАПА можна додавати відразу після циклізації.

Конкретні приклади

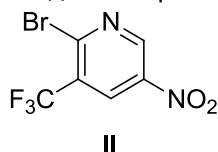
- 5 Перелік наступних прикладів наведено з метою полегшення розуміння винаходу і не призначений, і не повинен бути витлумачений, як обмежувачий будь-яким чином винахід, викладений у формулі винаходу, яка наведена нижче.

- 10 У прикладах, які наведені нижче, деякі продукти синтезу, перераховані як ніби вони були виділені у вигляді залишку. Фахівцям у цій галузі буде також зрозуміло, що термін "залишок" не обмежує фізичний стан, в якому продукт був виділений і може включати, наприклад, тверду речовину, масло, піну, смолу, сироп тощо.

Приклад 1

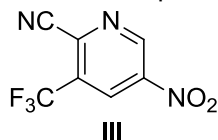


## Стадія А. Отримання сполуки II



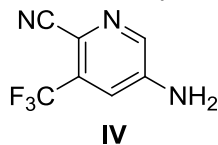
Посудину наповнювали 19 г сполуки (I), 5 г гідроброміду триетиламіну, 49 г ксиленів і 67 г ДМФ. Розчин 26 г оксидоброміду фосфору в 16 г ксилену дозовано переносили в реакційну суміш. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом 3 год. Далі суміш охолоджували до 70 °С. До цієї суміші додавали 75 г розчину NaOH (10 М). Після розділення фаз за кімнатної температури органічний шар промивали 84 г водного розчину NaOH (10 М), а потім 84 г водного розчину NaOH (25 %). Органічну фазу використовували в наступній стадії реакції без додаткового очищення. Виділення шляхом кристалізації з гептану виконували з метою характеризування сполуки (II). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,36; 8,75.

## Стадія В. Отримання сполуки III



До попереднього розчину сполуки (II) в ксиленах додавали 8,7 г ціаніду натрію, 6,8 г йодиду міді (I) і 45 г бутіронітрилу. Суміш нагрівали до 120 °С протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджували, двічі промивали водним розчином карбонату натрію (10 %). Органічну фазу використовували в наступній стадії. Виділення виконували з метою характеризування сполуки (III). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 149,3; 145,4; 133,9; 131,9; 130,1; 119,5; 114,0.

## Стадія С. Отримання сполуки (IV)



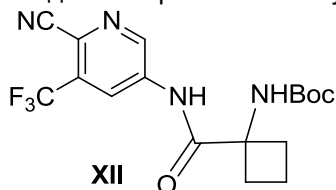
## Приготування модифікованої суспензії каталізатора

У 20 мл скляному хімічному стакані до суспензії 1,00 г 5 % Pt/C каталізатора F101 R/W (компанії Evonik AG, містить ~ 60 % води) і 4,0 мл деіонізованої води додавали 0,156 г (0,129 мл, 50 % мас./мас.) H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>. Через 15 хвилин перемішування магнітним перемішувачем додавали 58 мг NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> і знову перемішували суспензію протягом 15 хвилин.

## Гідроенізація

У 100 мл автоклав завантажували розчин 10,0 г сполуки (III) (46,1 ммоль) у 26,7 мл ксиленів і 13,3 мл бутіронітрилу. За допомогою 2 мл деіонізованої води до цього розчину додавали модифіковану суспензію каталізатора. Автоклав закривали, потім надавали інертності за допомогою 3-кратного створення тиску азотом до 10 бар і 3-кратного - воднем до 10 бар. Тиск реактора встановлювали на 5,0 бар водню, починали перемішування (турбінний перемішувач із порожнистим стержнем, 1200 об./хв) і нагрівали суміш до 70 °С протягом 50 хв. Подачу водню припиняли з моменту досягнення 70 °С. Після перемішування протягом ще 40 хв нагрівання припиняли й дозволяли автоклаву охолонути. Суспензію фільтрували через скловолоконний фільтр і промивали порціями з використанням 40 мл ксиленів за 20–23 °С. Після дистиляції бутіронітрильного розчинника сполуку (IV) кристалізували з розчину. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,04 (с, NH).

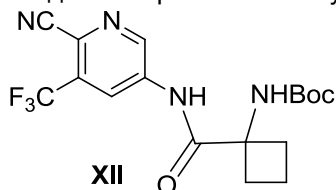
## Стадія D. Отримання сполуки (XII)



Спосіб А. До суміші 18 г (96,2 ммоль) сполуки (IV), 24,8 г (109,7 ммоль) сполуки (XI) у 54 мл тетрагідрофурану (ТГФ) порціями додавали 18,5 мл (106 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну (DIPEA) і 17 г (104 ммоль) карбонілдіімідазолу (CDI) за 20 °С. Суміш нагрівали до 60 °С і додавали 15,4 г (101 ммоль) 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (ДБУ). Через 2 год. суміш розводили 108 мл тетрагідрофурану (ТГФ) і промивали водним розчином лимонної кислоти (50 г у 72 мл води). Потім воду відділяли від органічного шару за допомогою азеотропної дистиляції. Сполуку (XII) у ТГФ використовували як є на наступній стадії. Невеликий зразок виділяли з метою характеризування. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,4 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 5,18 (с, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,12 (с, 2H), 1,49 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, JMOD) δ 172,7; 143,6; 138,2; 131,0; 123,5; 123,3; 114,4; 82,2; 59,9; 30,7; 28,3; 15,1.

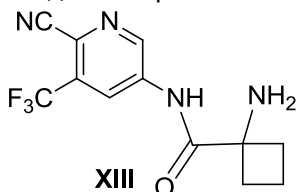
Спосіб В. До суміші 40 г (214 ммоль) сполуки IV, 37,8 г (233 ммоль) карбонілдіімідазолу (CDI, 109,7 ммоль) у 120 мл тетрагідрофурану (ТГФ) додавали розчин 55 г (244 ммоль) сполуки (XI) у 240 мл тетрагідрофурану (ТГФ). Суміш нагрівали до 60 °С і додавали 33,7 мл (224 ммоль) 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (ДБУ). Через 4 год. суміш промивали водним розчином лимонної кислоти (112 г у 160 мл води). Після розділення фази за 50 °С воду відділяли від органічного шару за допомогою азеотропної дистиляції. Сполуку (XII) у ТГФ використовували як є для наступної стадії.

## Стадія Е. Отримання сполуки (XII) через 5-ізоціанато-3-(трифторметил) піколінонітрил, (IVa)



У реактор поміщали 0,2 г (1,1 ммоль) сполуки (IV), 6 мл сухого ДХМ і охолоджували до 0 °С. Додавали трифосген (0,22 г, 0,67 екв.) з наступним додаванням триетиламіну (0,55 г, 5 екв.) по краплі. Суміш перемішували за 0 °С, і через 2 год. сполука (IV), згідно з аналізом ВЕРХ, повністю перетворювалась на сполуку (IVa). Додавали сполуку (XI) (0,28 г, 1,2 екв.) і додатково перемішували суміш за 0 °С. Через 1 год. аналіз ВЕРХ показував 42 % перетворення на сполуку (XII) у суміші.

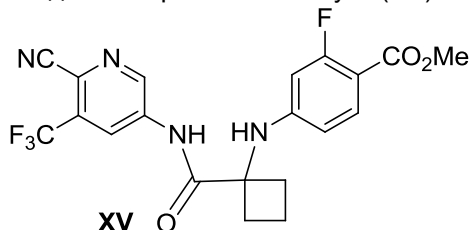
## Стадія F. Отримання сполуки (XIII)



До розчину сполуки (XII) у ТГФ додавали 6 М розчин хлороводневої кислоти (2 екв.) Перемішуваний реакційний розчин нагрівали до 70 °С протягом 5 год. Після завершення реакції суміш додатково нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником і заміняли 2-пропанолом.

Реакційній суміші дозволяли охолотитися до 30 °С і додавали розчин гідроксиду амонію (3 екв.). Суміш перемішували протягом 1 год., тоді охолоджували до 5 °С. Осад збирали за допомогою фільтрації. Осад на фільтрі один раз промивали водою й один раз - холодним ізопропанолом. Осад на фільтрі висушували в умовах часткового вакууму за 50 °С з отриманням сполуки (XIII) у 80 % виході. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,2 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,07 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, JMOD) δ 175,8; 143,4; 137,5; 122,9; 114,4; 59,3; 34,9; 14,3.

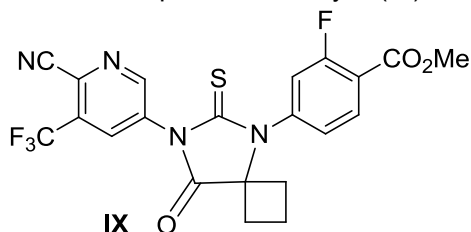
Стадія G. Отримання сполуки (XV)



Спосіб А. Розчин 2 г сполуки (XIII) у 10 мл ДМА протягом 6 год. додавали в реактор, наповнений 1,2 екв. сполуки (XIV)—Cl (X=Cl), 2,5 екв. ацетату калію, 1,0 екв. хлориду міді (I) і 5 мл ДМА. Реакційну суміш перемішували й нагрівали до 130 °С. Після 17 год. додаткового перемішування аналіз ВЕРХ показував 40 % сполуки (XV) у реакційній суміші.

Спосіб В. Реактор заповнювали 1 г сполуки (XIII), 1,18 г сполуки (XIV)—I (X=I), 0,7 г ацетату калію, 0,22 г губчастої міді (1 екв.) і 7 мл ДМСО. Суміш перемішували за 25 °С протягом 7 год. Аналіз ВЕРХ показував 93 % перетворення на сполуку (XV). Після додавання EtOH з наступним додаванням води й концентрованого гідроксиду амонію сполуку (XV) виділяли за допомогою фільтрації у 90 % виході. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,74 (м, 1H), 9,28 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 7,67 (т, J=2 × 8,7 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,20 (м, 2H), 6,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,18 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,76 (м, 2H), 2,24 (м, 2H), 1,98 (м, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, JMOD) δ 174,6; 164,4; 163,8; 161,1; 151,7; 151,6; 144,7; 139,0; 133,1; 128,8; 128,1; 123,8; 114,7; 109,10; 105,6; 60,6; 51,4; 30,1; 14,40.

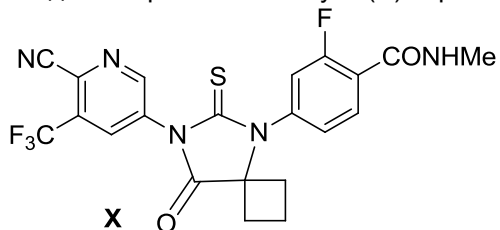
Стадія H. Отримання сполуки (IX)



Спосіб А. У реактор завантажували 1 г сполуки (XV), 1,1 г 1,1'-тіокарбоніл-біс(піридин-2(1H)-он)у, 0,56 г ДМАП і 6,2 мл ДМА. Суміш перемішували й нагрівали до 60 °С протягом 20 год. У цей час додавали 6 мл EtOH з наступним додаванням 6 мл води. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Сполуку (IX) виділяли за допомогою фільтрації у 70 % виході. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9,23 (с, J=1,9 Гц, 1H), 8,77 (с, J=2,1 Гц, 1H), 8,18 (т, J=2 × 8,2 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=10,9, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 3,9 (с, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,61 (м, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО, JMOD) δ 179,6; 174,2; 163,3; 153,4 (ArH); 140,9; 135,5 (ArH); 132,9 (ArH); 128,9; 126,5 (ArH); 118,9 (ArH); 114,2; 67,7; 52,6 (CH<sub>3</sub>); 31,2; 13,4.

Спосіб В. У реактор завантажували 0,5 г сполуки (XV), 0,35 г (2,5 екв.) ДМАП і 5 мл ДМА. Суміш перемішували й охолоджували до -20 °С. До цієї суміші додавали фенолтіонхлорформат (0,5 г, 2,5 екв.) з наступним додаванням 0,46 г (4 екв.) триетиламіну. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 3 год. Аналіз ВЕРХ показував 97 % перетворення на сполуку (IX).

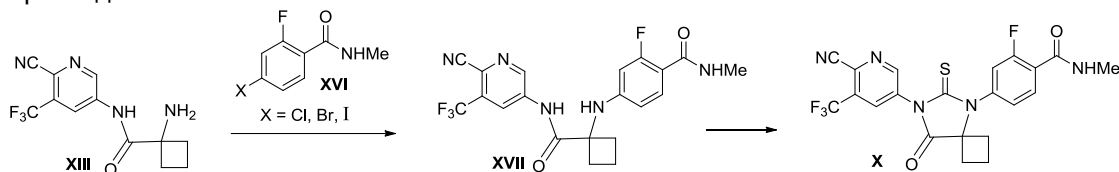
Стадія I. Отримання сполуки (X) через сполуку (IX)



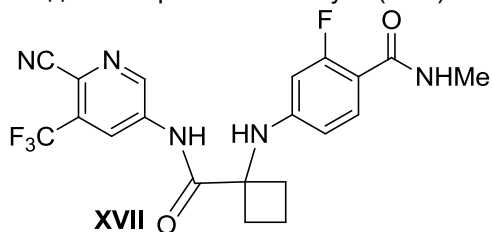
У реактор завантажували 0,85 г сполуки (IX). Додавали розчин метиламіну в етанолі (8,5 мл) і перемішували суміш за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Потім

реакційну суміш вливали в суміш 5,1 мл оцтової кислоти й 19 мл води. Сполуку (X) виділяли за допомогою фільтрації у 55 % виході.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,22 (с, 1H), 8,79 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,52 (м, 1H), 7,83 (т,  $J=8 \times 2$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J=10,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J=8,2, 1,8$  Гц, 1H), 2,8 (д,  $J=4,5$  Гц, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,61 (м, 1H).

# Приклад 2



## Стадія А. Отримання сполуки (XVII)



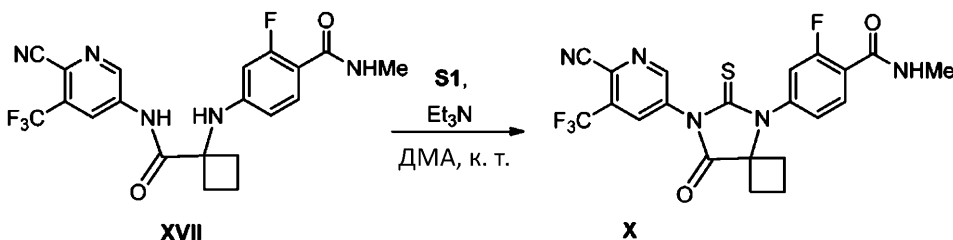
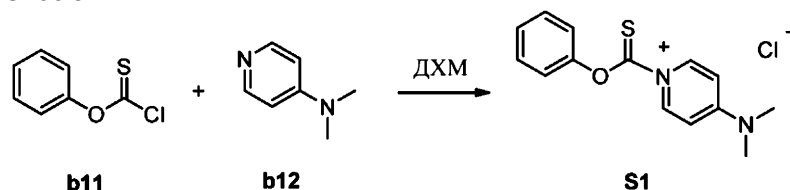
Спосіб А. До 1 л реактора завантажували 7,8 г (38 ммоль) сполуки (XVI)–Br ( $X=\text{Br}$ ), 69,7 г (2,5 екв., 79 ммоль) ацетату калію, 12 г (0,3 екв., 9,5 ммоль) броміду міді (I) і 12,8 мл (0,3 екв., 9,5 ммоль) N, N,N',N'-тетраметилетилендіаміну, і 27 мл ДМА. Суміш перемішували й нагрівали до 120 °С. Розчин 9,0 г сполуки (XIII) у 12,7 мл ДМА за 2 год. дозовано вносили до гарячої суміші. Після 2 год. додаткового перемішування суміш охолоджували до 60 °С. Виконували додавання 27 мл води з наступним додаванням 18 мл ацетонітрилу. Після 1 год. затравлювання й дозрівання дозовано додавали 18 мл води протягом 2 год. Суміш охолоджували, а тоді виділяли сполуку (XVII) за допомогою фільтрації у 84 % виході.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,7 (с, 1H), 9,3 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,30 (д,  $J=8,3$  Hz, 1H), 6,10 (д,  $J=13,9$  Hz, 1H), 2,70 (м, 3H), 2,70 (м), 2,17 (м), 1,95 (м);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО, JMOD)  $\delta$  175,0; 163,7; 162,3; 159,1; 149,6; 149,4; 144,6 (ArH); 139,0; 131,5 (ArH); 129,4; 129,0; 123,6 (ArH); 122,4; 120,0; 114,7; 111,4; 111,2; 109,2 (ArH); 99,5 (ArH); 60,6; 30,1; 26,2; 14,3.

Спосіб В. У реактор завантажували 500 мг сполуки (XIII), 1,1 еквівалентів сполуки (XVI)–Br ( $X=\text{Br}$ ), 1 еквівалент порошку міді, 2,0 еквіваленти ацетату калію й 2,5 мл ДМСО. Суміш перемішували й нагрівали до 60 °С протягом 18 год., після чого аналіз ВЕРХ показував, що сформувалося 80 % сполуки XVII.

## Стадія В. Отримання сполуки (X) зі сполуки (XVII)

Спосіб А. У реактор завантажували 48 г сполуки (XVII), 52,8 г 1,1'-тіокарбоніл-біс(піридин-2(1H)-он)у, 13,5 г 4-диметиламінопіридину й 144 мл ДМА. Суміш перемішували й нагрівали до 90 °С протягом 2 год. Далі реакційну суміш охолоджували до 60 °С. Додавали HCl об'ємом 37 мл (6 М в ізопропанолі) з наступним додаванням 144 мл ізопропанолу й 216 мл води. Сполуку (X) виділяли за допомогою фільтрації у 80 % виході.

## Спосіб В.



Частину ДМАП (b12, 2,0) розчиняли в 20 мл ДХМ і охолоджували до -30 °С. Додавали фенолтіонхлорформат (b11, 4,3 г, 1,5 екв.) і суміш перемішували протягом 1 год. Суміш

фільтрували, і зібрану тверду частину висушували за кімнатної температури в умовах зниженого тиску для отримання 4,3 г четвертинної солі (S1) як жовтого кристалічного продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 3,39 (6H, с), 7,04 (2H, д), 7,29 (2H, д), 7,44 (1H, т), 7,58 (2H, т), 9,04 (2H, д).

5 Сполуку (XVII) (0,5 г, 1,1 ммоль) і триетиламін (0,93 г, 8,8 ммоль) розчиняли в 5 мл ДМА за 21 °С. Додавали сіль S1 (0,81 г, 2,75 ммоль), і розчин перемішували за кімнатної температури. Аналіз розчину за допомогою ВЕРХ через 1 год. показував 38 % перетворення на сполуку (X).

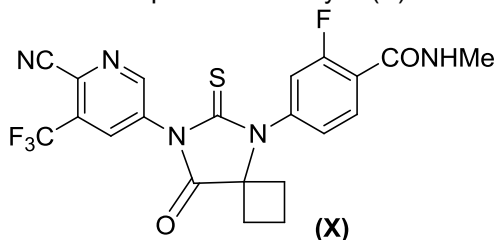
10 Спосіб С. ДМАП (4,41 г, 2,2 екв., 36,1 ммоль) розчиняли в 107 мл етилацетату й нагрівали до 60 °С. Додавали сполуку (XVII) (7,15 г, 16,4 ммоль) з наступною дистиляцією 35 мл етилацетату для видалення води. 6,24 г (2,2 екв., 36,1 ммоль) фенілтіонохлорформату додавали за 50 °С і перемішували суміш протягом 1 год. перед додаванням 9,16 мл (65,7 ммоль) триетиламіну. Реакцію підтримували за 50 °С протягом 6 год., потім охолоджували до 5 °С. Додавали 13,7 мл (5 екв., 82,1 ммоль) 6 М хлороводневої кислоти в 2-пропанолі. Після цього суміш промивали 35,8 мл води з наступним промиванням за допомогою соляного розчину. Отриманий органічний шар випарювали й замінювали толуолом і n-бутанолом. Після затравлювання суміш охолоджували, а сполуку (X) збирали за допомогою фільтрування, промивали й сушили. Вихід: 72 %.

20 Спосіб D. ДМАП (15,4 г, 2,2 екв.) розчиняли в 250 мл етилацетату. Додавали сполуку (XVII) (25 г) з наступним нагріванням до 50 °С. Додавали фенілтіонохлорформат (2,2 екв.) і перемішували суміш протягом 1 год. перед додаванням 32 мл (4,0 екв.) триетиламіну. Температуру реакційної суміші підтримували за 50 °С протягом 6 год., потім охолоджували до 20 °С. Додавали N, N-диметилпропан-1,3-діамін (ДМАПА) (2 екв.) і суміш перемішували протягом 5 год. Додавали 6 М хлороводневу кислоту в 2-пропанолі (125 мл) і перемішували протягом 2 год. за 30 °С. Потім органічний шар промивали 125 мл води. Отриманий органічний шар концентрували й замінювали n-бутанолом. Після затравлювання суміш охолоджували, а сполуку (X) збирали за допомогою фільтрування, промивали й сушили. Вихід: 79 %.

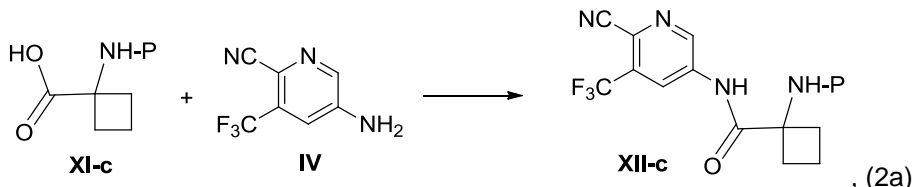
25 Хоча наведений опис розкриває принципи цього винаходу на прикладах, призначених для ілюстрації, зрозуміло, що практичне застосування винаходу охоплює всі звичайні варіації, адаптації й/або модифікації як такі, що підпадають під наведені нижче пункти формули винаходу, і їхні еквіваленти.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

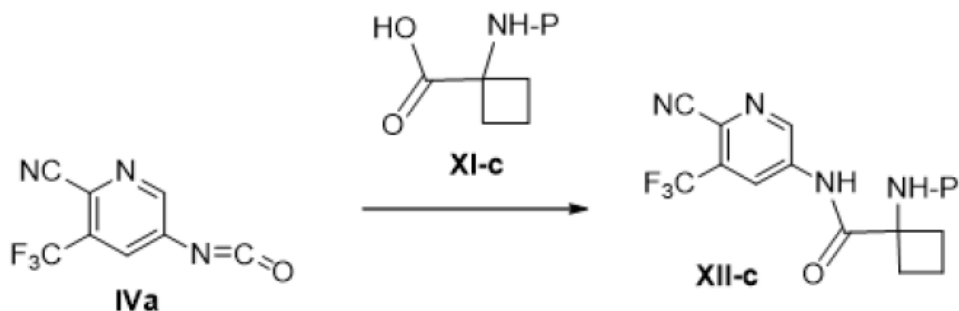
1. Спосіб отримання сполуки (X):



який включає  
етап 2a:



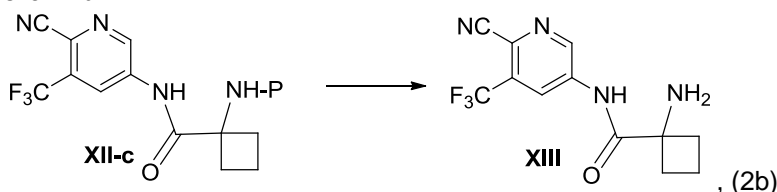
етап введення в реакцію сполуки формули (XI-с), де Р являє собою придатну амінозахисну групу, зі сполукою (IV) в умовах утворення амідного зв'язку в присутності амідозв'язувального реагента і в присутності каталізатора в органічному розчиннику при температурі в діапазоні від близько 0 °С до близько 50 °С з отриманням відповідної сполуки формули (XII-с); або етап 2a-1:



, (2a-1)

етап введення в реакцію сполуки (IV) з фосгеном або аналогом фосгену, вибраним з групи, що складається з трифосген(біс(трихлорметил)карбонату) і дифосген(трихлорметилхлорформіату); в присутності органічної основи в апротонному розчиннику, потім етап обробки отриманого ізоціанатного проміжного продукту (IVa), необов'язково, без виділення, зі сполукою формули (XI-c) в присутності нуклеофільної основи при температурі в діапазоні від близько -20 °C до близько 80 °C з отриманням відповідної сполуки формули (XII-c);

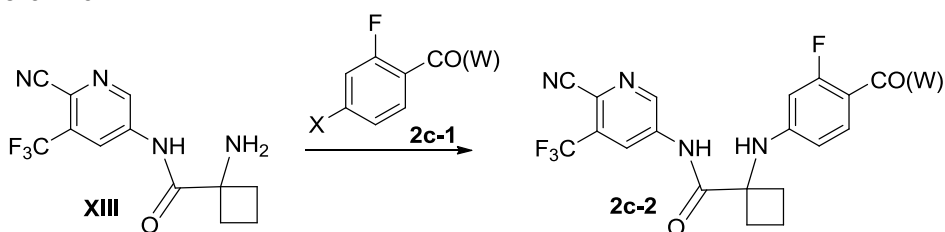
етап 2b:



, (2b)

етап введення в реакцію сполуки формули (XII-c) в умовах видалення аміну в органічному розчиннику при температурі, що перевищує температуру навколишнього середовища з отриманням відповідної сполуки (XIII);

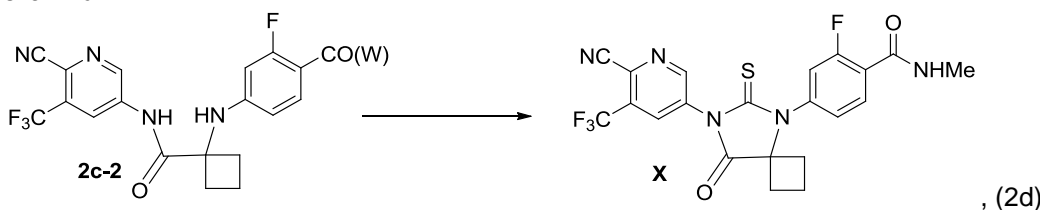
етап 2c:



, (2c)

етап введення в реакцію сполуки (XIII) зі сполукою формули (2c-1), де X являє собою хлор, бром або йод і W являє собою C<sub>1-8</sub>алкокси або метиламін в присутності джерела міді (0) або солі міді в присутності неорганічної основи в органічному розчиннику, необов'язково, в присутності ліганду, необов'язково, в присутності відновника, при температурі в діапазоні від близько 0 °C до близько 140 °C з отриманням відповідної сполуки формули (2c-2), де W являє собою C<sub>1-8</sub>алкокси (2c-2B) або метиламін (XVII);

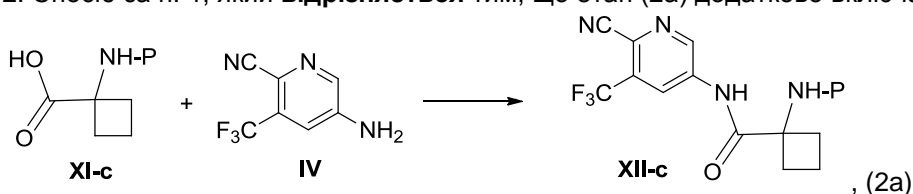
етап 2d:



, (2d)

етап перетворення сполуки формули (2c-2) на сполуку (X).

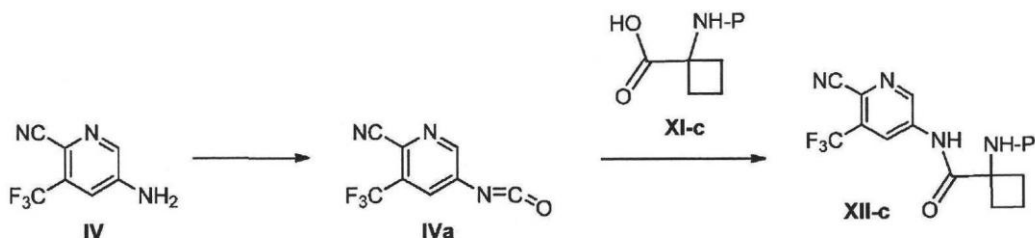
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що етап (2a) додатково включає



, (2a)

етап введення в реакцію сполуки формули (XI-c), де Р являє собою придатну амінозахисну

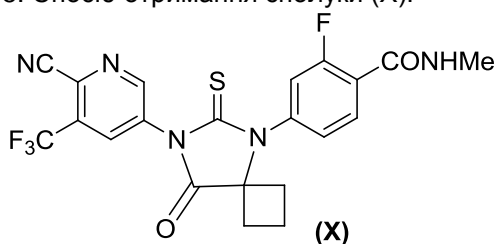
- групу, зі сполукою (IV) в умовах утворення амідного зв'язку в присутності амідозв'язувального реагента, вибраного з 1,1-карбонілдіімідазолу, ТЗР, EDCI, DMTMM і EEDQ, в присутності каталізатора, вибраного з групи, що складається з DBU, DBN, DABCO, триетиламіну, DIPEA, TBD, TMG, MTBD, NaN, KOtBu і LiHMDS, в органічному розчиннику, вибраному з групи, що складається з толуолу, MeTГФ, ТГФ, iPrOAc, ДХМ і ІПС, при температурі в діапазоні від близько 0 °С до близько 50 °С з отриманням відповідної сполуки формули (XII-с).
3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що амідозв'язувальний реагент являє собою 1,1-карбонілдіімідазол, а каталізатор являє собою DBU.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що етап (2a-1) включає



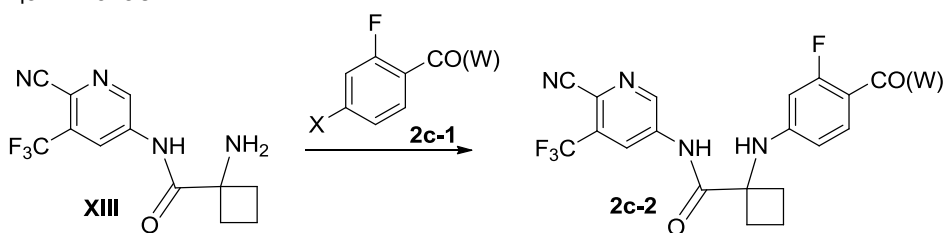
(2a-1)

етап введення в реакцію сполуки (IV) з фосгеном або аналогом фосгену, вибраним з групи, що складається з трифосген(біс(трихлорметил)карбонату), дифосген(трихлорметилхлорформіату) в присутності органічної основи, вибраної з групи, що складається з триетиламіну, етилдіізопропіламіну і DABCO, в апротонному розчиннику, який являє собою ДХМ, толуол, ТГФ або MeTГФ, при температурі в діапазоні від близько -20 °С до близько 50 °С, з утворенням ізоціанатної проміжної сполуки (IVa); потім етап введення в реакцію вказаної ізоціанатної проміжної сполуки (IVa) зі сполукою формули (XI-с) в присутності нуклеофільної основи, вибраної з групи, що складається з DBU, DBN, DABCO, триетиламіну, TBD, TMG і MTBD, при температурі в діапазоні від близько -20 °С до близько 80 °С з отриманням відповідної сполуки формули (XII-с).

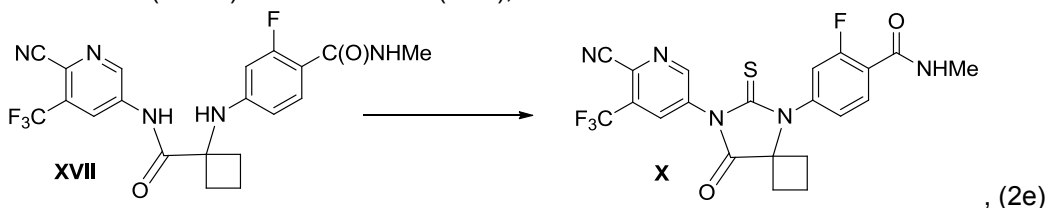
5. Спосіб отримання сполуки (X):



що включає



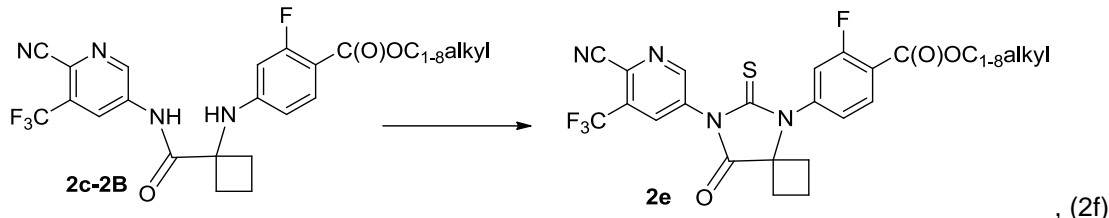
етап введення в реакцію сполуки (XIII) зі сполукою формули (2c-1), де X являє собою хлор, бром або йод і W являє собою C<sub>1</sub>-галокси або метиламін (XVII); в присутності джерела міді (0) або солі міді; в присутності неорганічної основи; в органічному розчиннику, необов'язково, в присутності ліганду; необов'язково, в присутності відновника; при температурі в діапазоні від близько 0 °С до 140 °С; з отриманням відповідної сполуки формули (2c-2), де W являє собою C<sub>1</sub>-галокси (2c-2B) або метиламін (XVII); і або



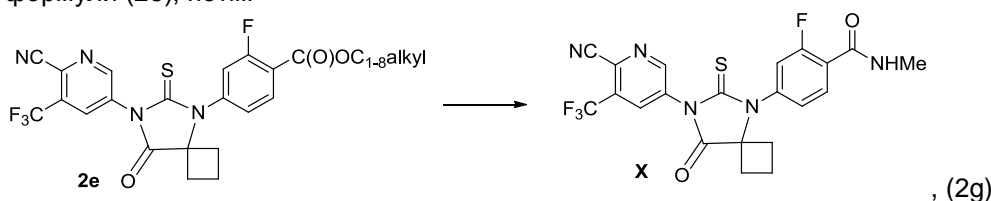
етап перетворення сполуки формули (2c-2), де W являє собою метиламіно (XVII), у сполуку (X)



- 5 шляхом введення в реакцію сполуки (XVII) з джерелом тіокарбонілу, вибраного з O,O'-ди(піридин-2-іл)карбонотіоату, 1,1'-тіокарбонілбіс(піридин-2(1H)-ону), ді(1H-імідазол-1-іл)метантіону, тіофосгену, арилтіонохлорформіату (де арил являє собою феніл, нафтил або толіл) і тіокарбоніл біс(бензотриазолу) в присутності активуючого агента, вибраного з 4-(диметиламін)піридину (ДМАП), NaH і NaOH, в органічному розчиннику, необов'язково, в присутності органічної основи при температурі в діапазоні від близько -20 °C до близько 100 °C з отриманням відповідної сполуки (X); або

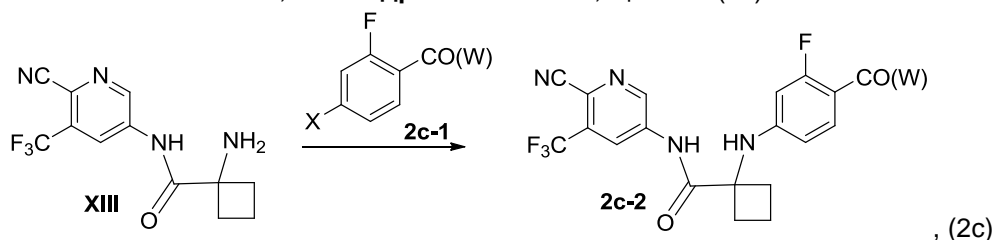


- 10 етап введення в реакцію сполуки формули (2с-2), де W являє собою C<sub>1-8</sub>алкіл (2с-2В) з джерелом тіокарбонілу в присутності активуючого агента в органічному розчиннику при температурі в діапазоні від близько -20 °C до близько 100 °C з отриманням відповідної сполуки формули (2е); потім



- 15 етап обробки сполуки формули (2е) за допомогою метиламіну в органічному розчиннику при температурі, близькій температурі навколишнього середовища з отриманням відповідної сполуки (X).

6. Спосіб за п. 1 або 5, який **відрізняється** тим, що етап (2с) включає



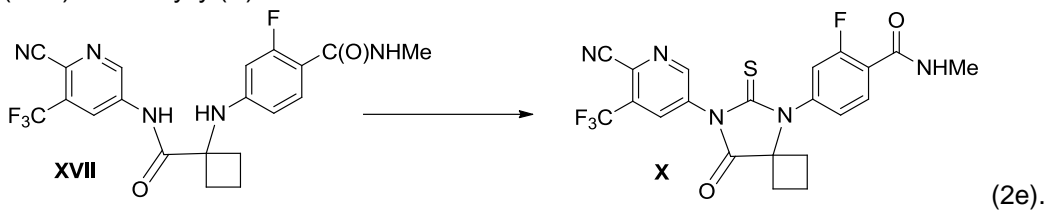
- 20 етап введення в реакцію сполуки (XIII) зі сполукою формули (2с-1), де X являє собою хлор, бром або йод і W являє собою C<sub>1-8</sub>алкокси або метиламін в присутності або (1) джерела міді (0), такого як мідний порошок або губчаста мідь, або (2) солі міді, вибраної з групи, що складається з хлориду міді, йодиду міді, броміду міді, ацетату міді або броміду міді, в присутності ацетату калію, карбонату калію, карбонату цезію, CsF або півалату натрію, в органічному розчиннику, який являє собою ДМФ, ДМА, ДМСО, ацетонітрил, пропіонітрил, бутіронітрил або аміловий спирт, з або без додавання солі міді(I), вибраної з групи, що складається з хлориду міді, йодиду міді, броміду міді або ацетату міді, і, необов'язково, в присутності ліганду, вибраного з групи, що складається з 2-ацетилциклогексанону, ТМЕДА і фенантроліну, також, необов'язково, в присутності відновника, який являє собою аскорбат натрію або бісульфіт натрію, з отриманням відповідної сполуки формули (2с-2), де W являє собою C<sub>1-8</sub>алкокси (2с-2В) або метиламін (XVII).
- 25 7. Спосіб за п. 6, який включає етап введення в реакцію сполуки (XIII) зі сполукою формули (2с-1) в присутності броміду міді; в присутності ТМЕДА, в присутності ацетату калію в органічному розчиннику ДМА, при температурі в діапазоні від близько 80 °C до близько 140 °C.

- 30 8. Спосіб за п. 6, який включає етап введення в реакцію сполуки (XIII) зі сполукою формули (2с-1) в присутності джерела міді (0), що являє собою мідний порошок або губчасту мідь у присутності ацетату калію або півалату натрію в органічному розчиннику ДМСО, при температурі в діапазоні від близько 0 °C до близько 80 °C.

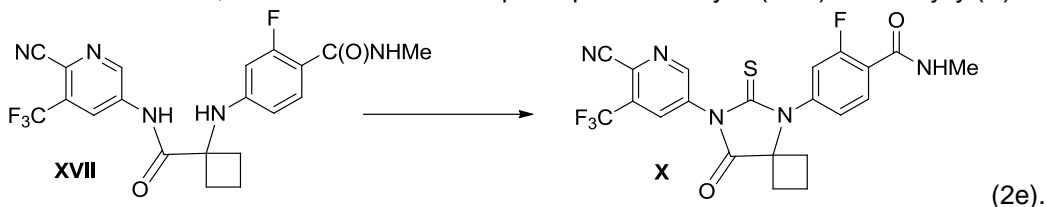
- 35 9. Спосіб за п. 6, який включає етап введення в реакцію сполуки (XIII) зі сполукою формули (2с-1) в присутності джерела міді (0), що являє собою мідний порошок або губчасту мідь у присутності ацетату калію з додаванням солі міді (I), вибраної з групи, що складається з хлориду міді, йодиду міді, броміду міді або ацетату міді в органічному розчиннику ДМСО, при температурі в діапазоні від близько 0 °C до близько 80 °C.

- 40 10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що етап (2d) включає етап перетворення сполуки

(XVII) на сполуку (X):



11. Спосіб за п. 5, який включає етап перетворення сполуки (XVII) на сполуку (X):



12. Спосіб за п. 10 або 11, який **відрізняється** тим, що етап (2е) включає етап введення в реакцію сполуки (XVII) з джерелом тіокарбонілу, вибраним з групи, що складається з О,О'-ди(піридин-2-іл)карбонотіоату, 1,1'-тіокарбонілбіс(піридин-2(1H)-ону), ді(1H-імідазол-1-іл)метантіону, тіофосгену, фенілтіонохлорформіату, О-(2-нафтил)тіонохлорформіату, толілтіонохлорформіату і тіокарбонілбіс(бензотриазолу), в присутності активуючого агента, вибраного з групи, що складається з ДМАП, NaH і NaOH, в органічному розчиннику, вибраному з групи, що складається з ДМА, ДМФ, толуолу, ДМСО, ACN, ТГФ, ДХМ, EtOAc, ацетону, МЕК і діоксану, необов'язково, в присутності органічної основи, вибраної з триетиламіну або DIPEA, при температурі в діапазоні від близько -20 °С до близько 100 °С; з отриманням відповідної сполуки (X).

15 13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що джерело тіокарбонілу являє собою 1,1'-тіокарбонілбіс(піридин-2(1H)-он).

14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що активуючий агент являє собою ДМАП.

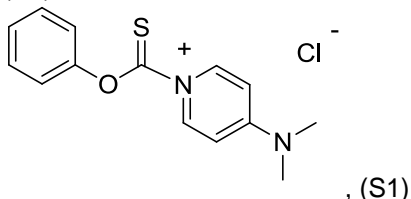
15. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник являє собою ДМА.

16. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що джерело тіокарбонілу являє собою фенолтіонохлорформіат; активуючий агент являє собою ДМАП; органічна основа являє собою триетиламін або DIPEA; органічний розчинник являє собою ДМА; і температура знаходиться в діапазоні від близько -20 °С до близько 80 °С.

17. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що джерело тіокарбонілу являє собою фенолітіонохлорформіат; активуючий агент являє собою ДМАП; органічна основа являє собою триетиламін або DIPEA; органічний розчинник являє собою ацетон або етилацетат; і температура знаходиться в діапазоні від близько -20 °С до близько 80 °С.

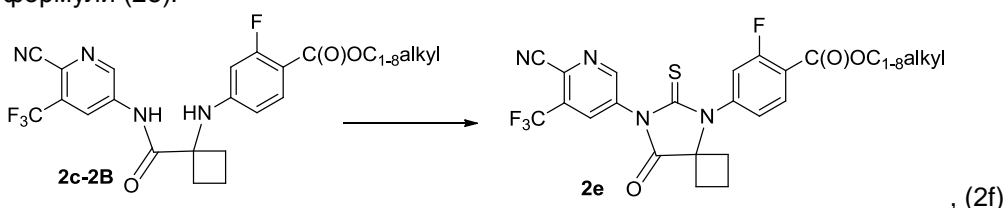
18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що безпосередньо після додавання фенолтіонохлорформіату додають ДМАПА.

19. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що етап (2e) включає етап введення в реакцію фенолітнохлорформіату з ДМАП з утворенням четвертинної солі, що виділяється, сполуки (S1):

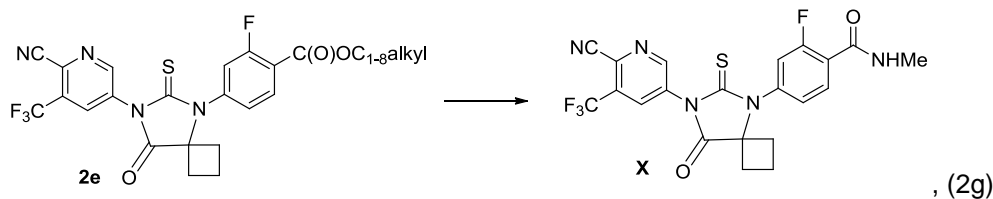


потім етап введення в реакцію сполуки (XVII) зі сполукою (S1) в присутності органічної основи, вибраної з триетиламіну або DIPEA, в DMA, при температурі в діапазоні від близько -20 °C близько 80 °C з отриманням відповідної сполуки (X).

20. Спосіб за п. 1, який включає етап перетворення сполуки формули (2с-2В) на сполуку формули (2е):



потім



етап перетворення сполуки формули (2e) з отриманням сполуки (X).

21. Спосіб за п. 20, який включає етап введення в реакцію сполуки формули (2c-2B) з джерелом тіокарбонілу, вибраним з групи, що складається з O,O'-ди(піридин-2-іл)карбонатіоату, 1,1'-тіокарбонілбіс(піридин-2(1H)-ону), ді(1H-імідазол-1-іл)метантіону, тіофосгену, фенілтіонохлорформіату, O-(2-нафтил)тіонохлорформіату, толілтіонохлорформіату і тіокарбонілбіс(бензотриазолу), в присутності активуючого агента, вибраного з групи, що складається з ДМАП, NaN і NaOH, в органічному розчиннику, вибраному з групи, що складається з диметилацетаміду, ДМФ, толуолу, ДМСО, ТГФ, діоксану, ацетону та етилацетату, при температурі в діапазоні від близько -20 °C до близько 100 °C, з отриманням відповідної сполуки формули (2e), потім

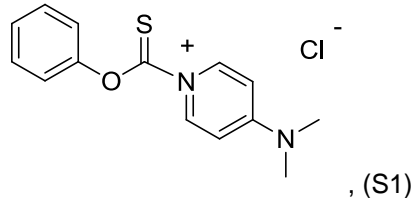
етап обробки сполуки формули (2e) за допомогою метиламіну в органічному розчиннику, вибраному з групи, що складається з ТГФ, ДМФ, ДМА, етанолу і їх водної суміші, при температурі, близькій температурі навколишнього середовища з отриманням відповідної сполуки (X).

22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що етап обробки сполуки формули (2e) за допомогою метиламіну додатково включає етап застосування етанолу як органічного розчинника.

23. Спосіб за п. 21, який додатково включає етап введення в реакцію сполуки формули (2c-2B), причому джерело тіокарбонілу являє собою фенілтіонохлорформіат, активуючий агент являє собою ДМАП, органічний розчинник являє собою ацетон або етилацетат, і температура знаходиться в діапазоні від близько -20 до 40 °C з отриманням відповідної сполуки формули (2e), потім

етап обробки сполуки формули (2e) за допомогою метиламіну в етанолі, при температурі, близькій до кімнатної температури, з отриманням відповідної сполуки (X).

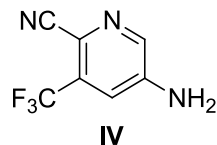
24. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що етап (2f) включає етап введення в реакцію фенілтіонохлорформіату з ДМАП з утворенням четвертинної солі, що виділяється, сполуки (S1):



потім

етап вступу в реакцію сполуки (2c-2B) зі сполукою (S1) в присутності органічної основи, вибраної з триетиламіну або DIPEA, в ДМА, при температурі в діапазоні від близько -20 °C до близько 80 °C з отриманням відповідної сполуки (X).

25. Спосіб за п. 1, де сполуку (IV)

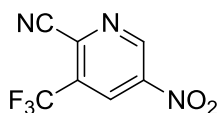


отримують шляхом:

отримання суспензії каталізатора за допомогою додавання H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> до суспензії 5 % платинового каталізатора на вуглецевому носії і деіонізованої води при перемішуванні;

40 додавання NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> до суспензії при перемішуванні; потім

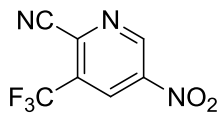
введення в реакцію сполуки (III)



III

з вказаною суспензією каталізатора в органічному розчиннику або суміші розчинників, вибраних з групи, що складається з ксиленів і бутиронітрилу, в інертній атмосфері в присутності газоподібного водню при температурі близько 70 °С з отриманням сполуки (IV).

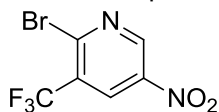
5 26. Спосіб за п. 25, де сполуку (III)



III

отримують шляхом:

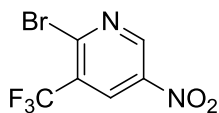
введення в реакцію розчину сполуки (II)



II

10 в ксиленях з ціанідом натрію; в присутності йодиду натрію (I); в бутиронітрилі; при температурі близько 120 °С з отриманням сполуки (III).

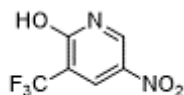
27. Спосіб за п. 26, де сполуку (II)



II

отримують шляхом:

15 змішування сполуки (I)

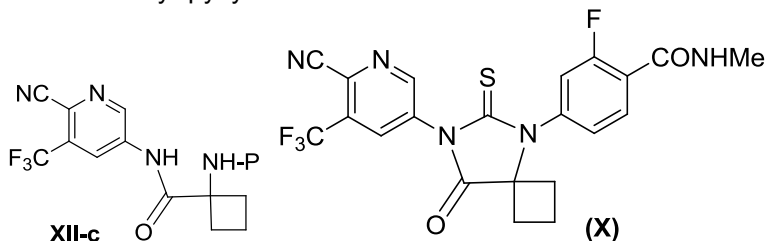


I

в присутності гідроброміду триетиламіну, в присутності ДМФ в ксиленях як розчинника; додавання розчину оксидоброміду фосфору в ксиленях у сполуку (I); етап нагрівання до близько 100 °С протягом близько 3 год.; потім

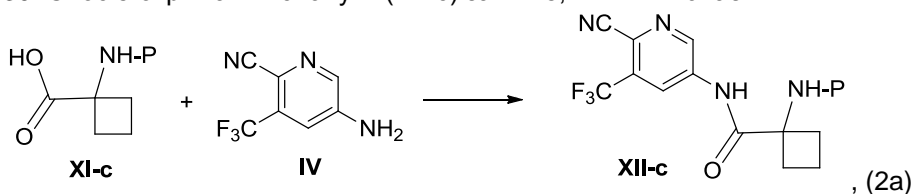
20 охолодження реакційної суміші до близько 70 °С перед додаванням NaOH з отриманням сполуки (II).

28. Сполука формули (XII-с), придатна для отримання сполуки (X), де Р являє собою амінозахисну групу:



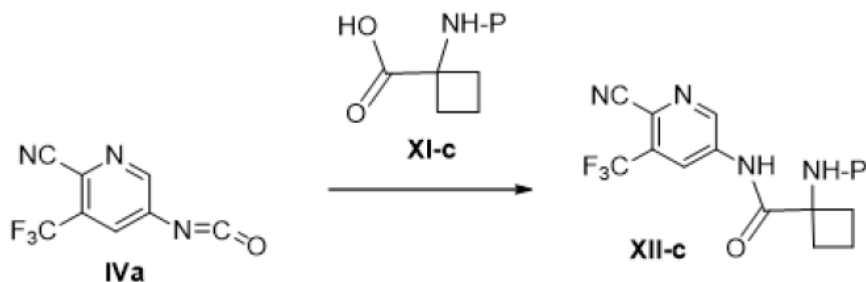
25 29. Сполука за п. 28, де Р являє собою трет-бутоксикарбоніл.

30. Спосіб отримання сполуки (XII-с) за п. 28, який включає:



етап введення в реакцію сполуки формули (XI-с), де Р являє собою амінозахисну групу, зі сполукою (IV) в умовах утворення амідного зв'язку; в присутності амідозв'язувального реагента і в присутності каталізатора; в органічному розчиннику; при температурі в діапазоні від близько 0 °С до близько 50 °С з отриманням відповідної сполуки формули (XII-с).

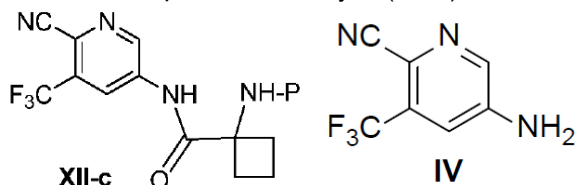
5 31. Спосіб отримання сполуки (XII-с) за п. 28, який включає:



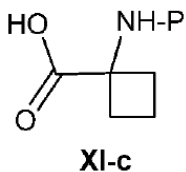
, (2a-1)

етап введення в реакцію сполуки (IV) з фосгеном або аналогом фосгену, вибраним з групи, що складається з трифосген(біс(трихлорметил)карбонату) і дифосген(трихлорметилхлорформіату); в присутності органічної основи в апротонному розчиннику, потім етап обробки отриманого ізоціанатного проміжного продукту (IVa), необов'язково, без виділення, зі сполукою формули (XI-с) в присутності нуклеофільної основи, при температурі в діапазоні від близько -20 °С до близько 80 °С з отриманням відповідної сполуки формули (XII-с).

32. Спосіб отримання сполуки (XII-с) за п. 28 зі сполуки (IV):

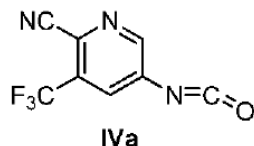


15 що включає взаємодію сполуки формули (XI-с):



де Р являє собою амінозахисну групу, з однією з наступних:

20 (a) сполукою (IV) в умовах утворення амідного зв'язку; або  
(b) ізоціанатною сполукою (IVa) в присутності нуклеофільної основи при температурі в діапазоні від близько -20 °С до близько 80 °С:



25 де ізоціанатну сполуку формули (IVa) виділяють в реакції сполуки (IV) з фосгеном або аналогом фосгену, вибраним з групи, що складається з трифосген(біс(трихлорметил)карбонату) і дифосген(трихлорметилхлорформіату) в присутності органічної основи в апротонному розчиннику; з отриманням сполуки (XII-с).

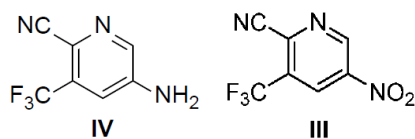
33. Спосіб за будь-яким із пп. 30-32, де амінозахисна група Р являє собою -CO<sub>2</sub>R, де R являє собою C<sub>1-8</sub>алкіл, феніл або арил(C<sub>1-8</sub>)алкіл.

34. Спосіб за будь-яким із пп. 32 або 33, де умови утворення амідного зв'язку включають взаємодію сполуки (IV) зі сполукою (XI-с) в присутності амідозв'язувального реагента, вибраного з 1,1-карбонілдіімідазолу, ТЗР, EDCI, DMTMM і EEDQ в присутності каталізатора.

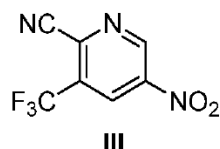
35. Спосіб за п. 34, де амідозв'язувальний реагент являє собою 1,1-карбонілдіімідазол, і каталізатор являє собою DBU.

36. Спосіб за п. 34, де каталізатор являє собою: (1) амідин, що являє собою DBU або DBN, (2) третинний амін, що являє собою DABCO, триетиламін або DIPEA, (3) гуанідин, що являє собою TBD, TMG або MTBD, або (4) основу, що являє собою NaH, KOtBu або LiHMDS.

37. Спосіб за п. 32, який додатково включає взаємодію сполуки (III) з відновлювальним засобом, селективним для відновлення нітрогруп, з отриманням сполуки (IV)



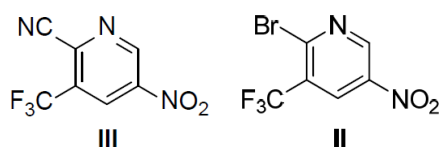
38. Спосіб за п. 32, який додатково включає етап введення сполуки (III)



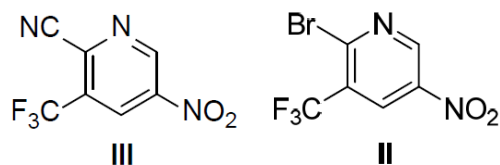
з суспензією каталізатора в органічному розчиннику або суміші розчинників, вибраних з групи, що складається з ксиленів і бутиронітрилу, в присутності газоподібного водню з отриманням сполуки (IV);

де суспензію каталізатора отримують шляхом додавання  $\text{H}_3\text{PO}_2$  до суспензії 5 % платиного каталізатора на вуглецевому носії і деіонізованої води при перемішуванні з подальшим додаванням  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  до суспензії при перемішуванні з отриманням сполуки (IV).

39. Спосіб за п. 37 або 38, який додатково включає ціанування сполуки (II) з отриманням сполуки (III):

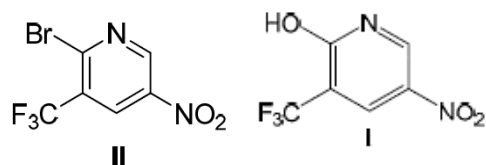


40. Спосіб за п. 37 або 38, який додатково включає взаємодію розчину сполуки (II)

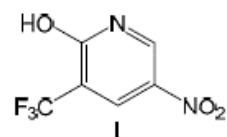


в ксиленах з ціанідом натрію; в присутності йодиду міді (I); в бутиронітрилі з отриманням сполуки (III).

41. Спосіб за п. 39, який додатково включає бромовання сполуки (I) з отриманням сполуки (II):

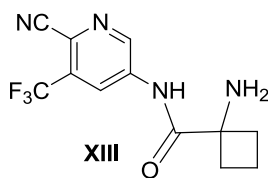


42. Спосіб за п. 39, який додатково включає змішування сполуки (I)



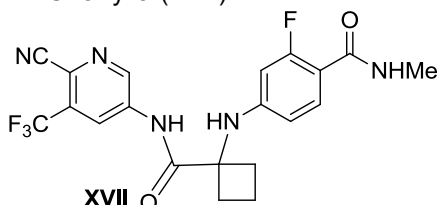
в присутності гідроброміду триетиламіну, в присутності ДМФ; в ксиленах як розчинника; додавання розчину оксидоброміду фосфору в ксиленах до сполуки (I); нагрівання; потім охолодження реакційної суміші перед додаванням NaOH з отриманням сполуки (II).

43. Сполука (XIII):



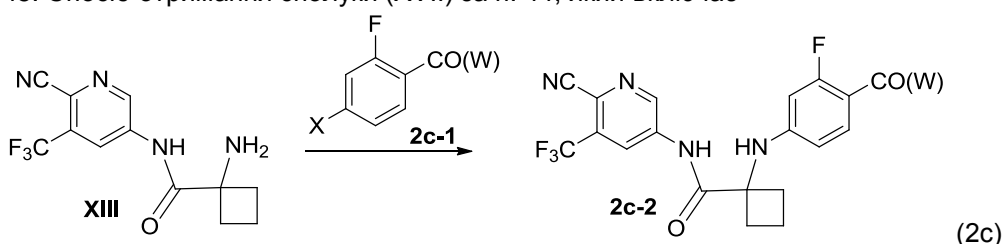
придатна для отримання сполуки (X).

44. Сполука (XVII):



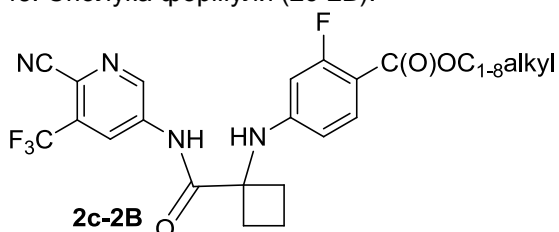
5 придатна для отримання сполуки (X).

45. Спосіб отримання сполуки (XVII) за п. 44, який включає

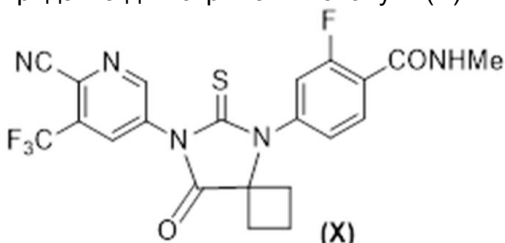


взаємодію сполуки (XIII) зі сполукою формули (2с-1), де X являє собою хлор, бром або йод і W являє собою метиламіно; в присутності (1) джерела міді (0), що являє собою порошок міді або губчасту мідь, або (2) солі міді, вибраної з хлориду міді, йодиду міді, бромиду міді і ацетату міді; в присутності ацетату калію, карбонату калію, карбонату цезію, півалату натрію або CsF; в органічному розчиннику, вибраному з ДМФ, ДМА, ДМСО, ацетонітрилу, пропіонітрилу, бутиронітрилу або амілового спирту; з або без додавання солі міді (I), вибраної з хлориду міді, йодиду міді, бромиду міді і ацетату міді; і, необов'язково, в присутності ліганду, вибраного з групи, що складається з 2-ацетилциклогексанону, ТМЕДА і фенантроліну; і, необов'язково, в присутності відновника, вибраного з аскорбату натрію і бісульфіту натрію; при температурі в діапазоні від 0 до 140 °C; з отриманням відповідної сполуки формули (2с-2), де W являє собою метиламіно (XVII).

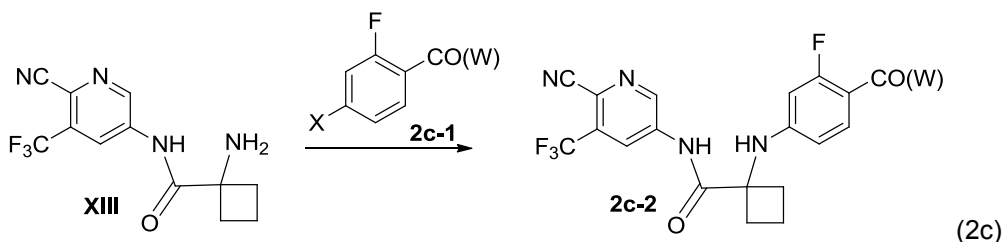
46. Сполука формули (2с-2В):



20 придатна для отримання сполуки (X):



47. Спосіб отримання сполуки (2с-2В) за п. 46, який включає



взаємодію сполуки (XIII) зі сполукою формули (2c-1), де X являє собою хлор, бром або йод і W являє собою C<sub>1-8</sub>алкокси; в присутності (1) джерела міді (0), що являє собою порошок міді або губчасту мідь, або (2) солі міді, вибраної з хлориду міді, йодиду міді, броміду міді і ацетату міді; в присутності ацетату калію, карбонату калію, карбонату цезію, півалату натрію або CsF; в органічному розчиннику, вибраному з ДМФ, ДМА, ДМСО, ацетонітрилу, пропіонітрилу, бутіронітрилу або амілового спирту; з або без додавання солі міді (I), вибраної з хлориду міді, йодиду міді, броміду міді і ацетату міді; і, необов'язково, в присутності ліганду, вибраного з групи, що складається з 2-ацетилциклогексанону, ТМЕДА і фенантроліну; і, необов'язково, в присутності відновника, вибраного з аскорбату натрію і бісульфіту натрію; при температурі в діапазоні від 0 до 140 °С; з отриманням відповідної сполуки формули (2c-2), де W являє собою C<sub>1-8</sub>алкокси (2c-2B).

48. Спосіб за будь-яким із пп. 45 або 47, що включає взаємодію сполуки (XIII) зі сполукою (2c-1) в присутності броміду міді (I); в присутності ТМЕДА; в присутності ацетату калію; в органічному розчиннику ДМА; при температурі в діапазоні від близько 80 °С до близько 140 °С.

49. Спосіб за п. 45 або 47, що включає взаємодію сполуки (XIII) зі сполукою (2c-1) в присутності джерела міді (0), що являє собою порошок міді або губчасту мідь; в присутності ацетату калію або півалату натрію; в органічному розчиннику ДМСО; при температурі в діапазоні від близько 0 °С до близько 80 °С.

50. Спосіб за п. 45 або 47, що включає взаємодію сполуки (XIII) зі сполукою (2c-1) в присутності джерела міді (0), що являє собою порошок міді або губчасту мідь; в присутності ацетату калію; з додаванням солі міді (I), вибраної з хлориду міді (I), йодиду міді (I), броміду міді (I) і ацетату міді (I); в органічному розчиннику ДМСО; при температурі в діапазоні від 0 до 80 °С.