201992258

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2020.04.08
- (22) Дата подачи заявки 2018.04.24

(51) Int. Cl. *C07D 211/18* (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ НИРАПАРИБА

- (31) 62/489,387; 62/489,415
- (32) 2017.04.24
- (33) US
- (86) PCT/US2018/029131
- (87) WO 2018/200517 2018.11.01
- (71) Заявитель: TECAPO, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Стюарт Алистер, Тото Энтони Джозеф, Чэнь Фрэнк Син, Ву Джордж (US)

(74) Представитель:Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе раскрыты методы и способы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей, а также промежуточные соединения и их соли, подходящие для синтеза нирапариба.

СПОСОБЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ НИРАПАРИБА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 62/489,387, поданной 24 апреля 2017 г., и предварительной заявки США № 62/489,415, поданной 24 апреля 2017 г., которые полностью включены в настоящий текст посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Нирапариб представляет собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, или PARP, обладающий активностью и эффективностью при пероральном введении. Нирапариб и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в международной публикации № WO2007/113596 и европейском патенте № EP2007733B1; международной публикации WO2008/084261 и патенте США № 8071623; а также в международной публикации WO2009/087381 и патенте США № 8436185. Способы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей раскрыты в международных публикациях №№ WO2014/088983 и WO2014/088984. Способы лучения рака нирапарибом и его фармацевтически приемлемыми солями раскрыты в предварительных заявках на патент США №№ 62/356,461, 62/402,427 и 62/470,141. Содержание указанных выше источников полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0003] РАRР представляет собой семейство белков, участвующих во многих функциях в клетке, включая репарацию ДНК, экспрессию генов, контроль клеточного цикла, внутриклеточный транспорт и метаболизм энергии. Белки PARP играют ключевые роли в репарации однонитевых разрывов ДНК по пути эксцизионной репарации оснований. Ингибиторы PARP (полимеразы поли-АДФ-рибозы) продемонстрировали активность в качестве средств монотерапии против опухолей с дефектами репарации ДНК, такими как BRCA1 и BRCA2, а также в комбинированной терапии при введении совместно с противораковыми средствами, которые вызывают повреждение ДНК.

[0004] Несмотря на некоторые успехи в лечении рака яичников, у большинства пациентов в итоге происходит рецидив, после которого ответ на дополнительное лечение имеет ограниченную продолжительность. У женщин с мутациями зародышевой линии BRCA1 или BRCA2 повышен риск развития серозного рака яичников высокой степени (HGSOC), при этом опухоли у таких пациентов по-видимому особенно чувствительны к лечению ингибиторами PARP. Кроме того, научные публикации указывают на то, что пациенты с чувствительным к платине HGSOC без мутаций зародышевой линии BRCA1 или BRCA2 также могут получать клиническую пользу от лечения ингибитором PARP.

[0005] В настоящем документе раскрыты способы и процессы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей, промежуточное соединения и их соли, которые можно применять для синтеза нирапариба.

[0006] В одном аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

$$R_3$$
 R_3 R_3 R_4 R_5 R_5 R_6 R_7 R_8 R_8 R_8 R_8 R_9 R_9

 R_3 N_3 R_3 CHO осуществление контакта соединения Формулы (2), R_3 (2), или его соли, с

$$R_3$$
 R_3 R_3 R_4 R_5 R_5

соединением Формулы (3), R_3 R_3 (3), или его солью, где: R_1 представляет собой H или аминозащитную группу; R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил. B некоторых вариантах реализации осуществление контакта приводит к образованию молекулы воды.

[0007] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии кислоты. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, *п*толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой ТФУК.

[0008] В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу(Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил

(РМВ), 3,4-диметоксибензил (DМРМ), n-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой mpem-бутилоксикарбонильную группу (Вос). [0009] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H.

[0010] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (1) или его соль имеет

структуру Формулы (4):

(4). В некоторых вариантах

реализации соединение Формулы (1) имеет структуру Формулы (4).

[0011] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

$$R_3$$
 R_3
 R_3

Формулы (5),

(5), или его соли, включающий: осуществление

контакта соединения Формулы (1),

(1), или его соли, с

катализатором, где: R_1 представляет собой H или аминозащитную группу; R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

[0012] В некоторых вариантах реализации катализатор содержит кислоту Льюиса или ее сольват. В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса имеет формулу МХп, где М представляет собой Сu, Zn, B, Ti, Fe, Ni, Co, Al или Ag, где X представляет собой галогенид, трифлат, фосфат, фторфосфат или ацетат, и где n представляет собой 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации М представляет собой Сu. В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса представляет собой соль меди. В некоторых вариантах реализации соль меди представляет собой трифторметансульфонат меди (II) (Cu(OTf)₂). [0013] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *трет*-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан

(ДХМ), тетрагидрофуран ($T\Gamma\Phi$), 2-метилтетрагидрофуран ($ME-T\Gamma\Phi$), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит $T\Gamma\Phi$.

[0014] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу(Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DМРМ), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs), ог трихлорэтилхлороформиат (Тгос). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонильную группу (Вос). [0015] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H.

[0016] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (5) или его соль имеет

структуру Формулы (6): (6). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (5) имеет структуру Формулы (6).

[0017] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соли Формулы (7),

$$R_3$$
 R_3 R_3

 R_1 представляет собой H или аминозащитную группу; R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и A представляет собой катион.

[0018] В некоторых вариантах реализации катион представляет собой неорганический или органический катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион

щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития, катион натрия, катион калия, катион рубидия, катион цезия или катион франция. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития.

[0019] В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу(Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DМРМ), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонильную группу (Вос). [0020] В некоторых вариантах реализации R₂ представляет собой С₁₋₁₀ алкил. В некоторых вариантах реализации Каждый R₃ представляет собой H.

[0021] В некоторых вариантах реализации соль Формулы (7) имеет структуру Формулы (8):

[0022] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

$$R_3$$
 R_3 R_3 R_3 R_3 R_4 R_5 R_5 R_5 R_5 R_5 R_6 R_7 R_8 R_8 R_9 R_9

(7), или его соли, с

контакта соединения Формулы (7),

реагентом для реакций сочетания и гидроксидом аммония, где: R_1 представляет собой H или аминозащитную группу; R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и A представляет собой катион.

[0023] В некоторых вариантах реализации катион представляет собой неорганический или органический катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион

металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития, катион натрия, катион калия, катион рубидия, катион цезия или катион франция. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития.

[0024] В некоторых вариантах реализации реагент для реакций сочетания представляет собой карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 3- (диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он (DEPBT), N,N'-диизопропилкарбодиимид, 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-третраметилурония гексафторфосфат (HBTU), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), гидроксибензотриазол (HOBt), 7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфония гексафторфосфат (PyAOP) или бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфония гексафторфосфат (PyBOP). В некоторых вариантах реализации реагент для реакций сочетания представляет собой CDI.

[0025] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *m*-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ДМФА.

[0026] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии кислоты. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, *п*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту (ТФУК).

[0027] В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную

группу(Cbz), n-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), n-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), n-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметиловый эфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхлороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой mpem-бутилоксикарбонильную группу (Boc). [0028] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой R_3

[0029] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (9) или его соль имеет

[0030] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соли Формулы

$$R_3$$
 R_3 R_3 R_3 R_3 R_4 R_5 R_5

контакта соединения Формулы (9), R_3 R_3 R_3 R_3 (9), или его соли, с *пара*-

толуолсульфоновой кислоты моногидратом (pTSA·H₂O), где: R_1 представляет собой H или аминозащитную группу; R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

[0031] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии кислоты. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, *п*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК)

или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту (ТФУК).

[0032] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *тетрагидрофуран* (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ.

[0033] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу(Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DМРМ), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Тroc). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонильную группу (Вос). [0034] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой E_{1-10} вариантах реализации каждый E_{1-10} вариантах реализации каждый вариантах реализации каждый вариантах реализации каждый вариантах реализации каждый вариантах реализации кажды

[0035] В некоторых вариантах реализации соль Формулы (11) имеет структуру Формулы (12):

$$\begin{array}{c|c} CONH_2 & \oplus & O \\ \hline N & N & O \\ \hline N & N & O \\ \hline \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ S \\ O \\ S \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ S \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ S \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ S \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ S \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ S \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ S \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ S \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ S \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\$$

[0036] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения энантиомерно обогащенного (S)-нирапариб тозилат моногидрат Формулы (12),

содержащей(R)-нирапариб тозилат моногидрат и (S)-нирапариб тозилат моногидрат с водой и первым органическим растворителем; отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба

тозилата моногидрата; и осуществление контакта указанного энантиомерно обогащенного (S)-

нирапариба тозилата моногидрата со вторым органическим растворителем, водой или любой их комбинацией с получением кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)нирапариба тозилата моногидрата.

[0037] В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает мокрый помол кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает прокаливание указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.

[0038] В некоторых вариантах реализации первый органический растворитель содержит ацетонитрил. В некоторых вариантах реализации при осуществлении контакта применяют соотношение воды к первому органическому растворителю (об./об.), составляющее от примерно 200:1 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации отношение воды к первому органическому растворителю (об./об.) составляет от примерно 200:1 до примерно 1:200, например, от примерно 200:1 до примерно 100:1, от примерно 200:1 до примерно 10:1, от примерно 200:1 до примерно 5:1, от примерно 200:1 до примерно 2:1, от примерно 200:1 до примерно 1:1, от примерно 200:1 до примерно 1:2, от примерно 200:1 до примерно 1:5, от примерно 200:1 до примерно 1:10, от примерно 200:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 10:1, от примерно 100:1 до примерно 5:1, от примерно 100:1 до примерно 2:1, от примерно 100:1 до примерно 1:1, от примерно 100:1 до примерно 1:2, от примерно 100:1 до примерно 1:5, от примерно 100:1 до примерно 1:10, от примерно 100:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 1:200, от примерно 10:1 до примерно 5:1, от примерно 10:1 до примерно 2:1, от примерно 10:1 до примерно 1:1, от примерно 10:1 до примерно 1:2, от примерно 10:1 до примерно 1:5, от примерно 10:1 до примерно 1:10, от примерно 10:1 до примерно 1:100, от примерно 10:1 до примерно 1:200, от примерно 5:1 до примерно 2:1, от примерно 5:1 до примерно 1:1, от примерно 5:1 до примерно 1:2, от примерно 5:1 до примерно 1:5, от примерно 5:1 до примерно 1:10, от примерно 5:1 до примерно 1:100, от примерно 5:1 до примерно 1:200, от примерно 2:1 до примерно 1:1, от примерно 2:1 до примерно 1:2, от примерно 2:1 до примерно 1:5, от примерно 2:1 до примерно 1:10, от примерно 2:1 до примерно 1:100, от примерно 2:1 до примерно 1:200, от примерно 1:1 до примерно 1:2, от примерно 1:1 до примерно 1:5, от примерно 1:1 до примерно 1:10, от примерно 1:1 до примерно 1:100, от примерно 1:1 до примерно 1:200, от примерно 1:2 до примерно 1:5, от примерно 1:2 до примерно 1:10, от примерно 1:2 до примерно 1:100, от примерно 1:2 до примерно 1:200, от примерно 1:5 до примерно 1:10, от примерно 1:5 до примерно 1:100, от примерно 1:5 до примерно 1:200, от примерно 1:10 до примерно 1:100, от

примерно 1:10 до примерно 1:200 или от примерно 1:100 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации отношение воды к первому органическому растворителю (об./об.) составляет от примерно 5:1 до примерно 1:5.

[0039] В некоторых вариантах реализации отношение воды к первому органическому растворителю (об./об.) составляет примерно 1:0.005, примерно 1:0.01, примерно 1:0.02, примерно 1:0.03, примерно 1:0.03, примерно 1:0.04, примерно 1:0.05, примерно 1:0.1, примерно 1:0.2, примерно 1:0.3, примерно 1:0.4, примерно 1:0.5, примерно 1:0.6, примерно 1:0.7, примерно 1:0.8, примерно 1:0.9, примерно 1:1, примерно 1:1.5, примерно 1:2, примерно 1:2.5, примерно 1:3, примерно 1:3.5, примерно 1:4, примерно 1:4.5, примерно 1:5, примерно 1:5.5, примерно 1:6, примерно 1:6.5, примерно 1:7, примерно 1:7.5, примерно 1:8, примерно 1:8.5, примерно 1:9, примерно 1:9.5, примерно 1:10, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:150 или примерно 1:200.

[0040] В некоторых вариантах реализации энантиомерно обогащенный (S)-нирапариб тозилат моногидрат находится во фракции фильтрата (например, проходит через фильтр) после фильтрации. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере примерно по меньшей мере примерно 1% энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата после фильтрации находится во фракции фильтрата. Например, по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 2%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 4%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 6%, по меньшей мере примерно 7%, по меньшей мере примерно 8%, по меньшей мере примерно 9%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% энантиомерно обогащенного (S)нирапариба тозилата моногидрата после фильтрации находится во фракции фильтрата. [0041] В некоторых вариантах реализации второй органический растворитель содержит ДМСО. В некоторых вариантах реализации способ включает осуществление контакта

указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с диметилсульфоксидом (ДМСО) и водой. В некоторых вариантах реализации при осуществлении контакта применяют отношение воды ко второму органическому растворителю (об./об.), составляющее от примерно 200:1 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации отношение воды ко второму органическому растворителю (об./об.) составляет от примерно 200:1 до примерно 1:200, например, от примерно 200:1 до примерно 100:1, от примерно 200:1 до примерно 10:1, от примерно 200:1 до примерно 5:1, от примерно 200:1 до примерно 2:1, от примерно 200:1 до примерно 1:1, от примерно 200:1 до примерно 1:2, от примерно 200:1 до примерно 1:5, от примерно 200:1 до примерно 1:10, от примерно 200:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 10:1, от примерно 100:1 до примерно 5:1, от примерно 100:1 до примерно 2:1, от примерно 100:1 до примерно 1:1, от примерно 100:1 до примерно 1:2, от примерно 100:1 до примерно 1:5, от примерно 100:1 до примерно 1:10, от примерно 100:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 1:200, от примерно 10:1 до примерно 5:1, от примерно 10:1 до примерно 2:1, от примерно 10:1 до примерно 1:1, от примерно 10:1 до примерно 1:2, от примерно 10:1 до примерно 1:5, от примерно 10:1 до примерно 1:10, от примерно 10:1 до примерно 1:100, от примерно 10:1 до примерно 1:200, от примерно 5:1 до примерно 2:1, от примерно 5:1 до примерно 1:1, от примерно 5:1 до примерно 1:2, от примерно 5:1 до примерно 1:5, от примерно 5:1 до примерно 1:10, от примерно 5:1 до примерно 1:100, от примерно 5:1 до примерно 1:200, от примерно 2:1 до примерно 1:1, от примерно 2:1 до примерно 1:2, от примерно 2:1 до примерно 1:5, от примерно 2:1 до примерно 1:10, от примерно 2:1 до примерно 1:100, от примерно 2:1 до примерно 1:200, от примерно 1:1 до примерно 1:2, от примерно 1:1 до примерно 1:5, от примерно 1:1 до примерно 1:10, от примерно 1:1 до примерно 1:100, от примерно 1:1 до примерно 1:200, от примерно 1:2 до примерно 1:5, от примерно 1:2 до примерно 1:10, от примерно 1:2 до примерно 1:100, от примерно 1:2 до примерно 1:200, от примерно 1:5 до примерно 1:10, от примерно 1:5 до примерно 1:100, от примерно 1:5 до примерно 1:200, от примерно 1:10 до примерно 1:100, от примерно 1:10 до примерно 1:200 или от примерно 1:100 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации отношение воды ко второму органическому растворителю (об./об.) составляет от примерно 5:1 до примерно 1:5.

[0042] В некоторых вариантах реализации отношение воды ко второму органическому растворителю (об./об.) составляет примерно 1:0.005, примерно 1:0.01, примерно 1:0.02, примерно 1:0.03, примерно 1:0.04, примерно 1:0.05, примерно 1:0.1, примерно 1:0.2, примерно 1:0.3, примерно 1:0.4, примерно 1:0.5, примерно 1:0.6, примерно 1:0.7, примерно 1:0.8,

примерно 1:0.9, примерно 1:1, примерно 1:1.5, примерно 1:2, примерно 1:2.5, примерно 1:3, примерно 1:3.5, примерно 1:4, примерно 1:4.5, примерно 1:5, примерно 1:5.5, примерно 1:6, примерно 1:6.5, примерно 1:7, примерно 1:7.5, примерно 1:8, примерно 1:8.5, примерно 1:9, примерно 1:9.5, примерно 1:10, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:150 или примерно 1:200.

[0043] В некоторых вариантах реализации (S)-нирапариб тозилат моногидрат и (R)-нирапариб тозилат моногидрат, характеризуются энантиомерным избытком, составляющем по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.

[0044] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12),

СОNН
$$_2$$
 $\bigoplus_{N=0}^{\infty}$ $\bigoplus_{N=0}^{N}$ \bigoplus_{N

Формулы (13), $EtSO_3H$ (13), с гидроксидом натрия и толуолом, с получением

Вос соединения Формулы (14),
$$H_2N$$
 (14); осуществление контакта соединения

ÇO₂Me

(14) с соединением Формулы (16) и ТФУК, с получением соединения Формулы (4),

(4); осуществление контакта соединения Формулы (4) с

трифторметансульфонатом меди (II) (Cu(OTf)₂), ТГФ и толуолом с получением соединения

Формулы (6),
$$N$$
 (6); осуществление контакта соединения Формулы

(6) с гидроксидом лития и этанолом, с получением соли Формулы (8),

N,N-диметидформамидом (ДМФА) и гидроксидом аммония с получением соединения

Формулы (10),
$$N$$
 Вос N (10); осуществление контакта соединения

Формулы (10) с n-толуолсульфоновой кислоты моногидратом (pTsOH·H₂O) и ТГФ с получением (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12),

СОNН
$$_2$$
 \oplus О=S=О \oplus Н $_2$ О \oplus Н $_2$ О \oplus СОП \oplus

тозилата моногидрата Формулы (12) с ацетонитрилом и водой с получением смеси; отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата и осуществление контакта указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с ДМСО и водой, с получением кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает мокрый помол кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает прокаливание указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.

[0045] В другом аспекте настоящего документа раскрыта сольФормулы

группу; каждый R₃ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил; и A представляет собой катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой неорганический или органический катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой металла. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой мрет-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Сbz), пметоксибензил (DMPM), пметоксифенил (PMP), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Тгос). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой мрет-бутилоксикарбонильную группу (Вос). В некоторых вариантах реализации каждый R₃ представляет собой H. В некоторых вариантах

(7), где: R₁ представляет собой Н или аминозащитную

реализации соли Формулы (7) имеет структуру Формулы (8): $\stackrel{\mathsf{CO}_2\mathsf{Li}}{}$

[0046] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

контакта соединения Формулы (18), O (18), или его соли, с н-

бутиллитием и триизопропилборатом ($B(Oi-Pr)_3$), где R_4 представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает реакцию гидролиза. В некоторых вариантах реализации способ включает осуществление контакта

[0047] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

Ŗос

Boc

осуществление контакта соединения Формулы (17), О (17), или его

соли, с солью Формулы (21), ОТs (21), в присутствии катализатора. В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения Формулы (17) или его соли

дополнительно включает осуществление контакта соли Формулы (22), OTs (22) Также в настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (26),

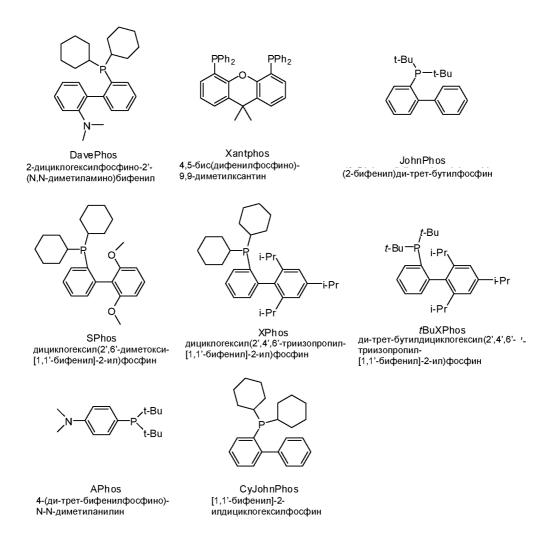
Boc

$$N$$
— $B(OH)_2$ соединения Формулы (17), O (17), или его соли, с солью Формулы

[0048] В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет от примерно 200:1 до примерно 1:200, например, от примерно 200:1 до примерно 100:1, от примерно 200:1 до примерно 10:1, от примерно 200:1 до примерно 5:1, от примерно 200:1 до примерно 2:1, от примерно 200:1 до примерно 1:1, от примерно 200:1 до примерно 1:2, от примерно 200:1 до примерно 1:5, от примерно 200:1 до примерно 1:10, от примерно 200:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 10:1, от примерно 100:1 до примерно 5:1, от примерно 100:1 до примерно 2:1, от примерно 100:1 до примерно 1:1, от примерно 100:1 до примерно 1:2, от примерно 100:1 до примерно 1:5, от примерно 100:1 до примерно 1:10, от примерно 100:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 1:200, от примерно 10:1 до примерно 5:1, от примерно 10:1 до примерно 2:1, от примерно 10:1 до примерно 1:1, от примерно 10:1 до примерно 1:2, от примерно 10:1 до примерно 1:5, от примерно 10:1 до примерно 1:10, от примерно 10:1 до примерно 1:100, от примерно 10:1 до примерно 1:200, от примерно 5:1 до примерно 2:1, от примерно 5:1 до примерно 1:1, от примерно 5:1 до примерно 1:2, от примерно 5:1 до примерно 1:5, от примерно 5:1 до примерно 1:10, от примерно 5:1 до примерно 1:100, от примерно 5:1 до примерно 1:200, от примерно 2:1 до примерно 1:1, от примерно 2:1 до примерно 1:2, от примерно 2:1 до примерно 1:5, от примерно 2:1 до примерно 1:10, от примерно 2:1 до примерно 1:100, от примерно 2:1 до примерно 1:200, от примерно 1:1 до примерно 1:2, от примерно 1:1 до примерно 1:5, от примерно 1:1 до примерно 1:10, от примерно 1:1 до примерно 1:100, от примерно 1:1 до примерно 1:200, от примерно 1:2 до примерно 1:5, от примерно 1:2 до примерно 1:10, от примерно 1:2 до примерно 1:100, от примерно 1:2 до примерно 1:200, от примерно 1:5 до примерно 1:10, от примерно 1:5 до примерно 1:100, от примерно 1:5 до примерно 1:200, от примерно 1:10 до примерно 1:100, от примерно 1:10 до примерно 1:200 или от примерно 1:100 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соль Формулы (22) (масс./масс.) составляет от примерно 10:1 до примерно 1:1.

[0049] В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет примерно 1:0.005, примерно 1:0.01, примерно 1:0.02, примерно

1:0.03, примерно 1:0.04, примерно 1:0.05, примерно 1:0.1, примерно 1:0.2, примерно 1:0.3, примерно 1:0.4, примерно 1:0.5, примерно 1:0.6, примерно 1:0.7, примерно 1:0.8, примерно 1:0.9, примерно 1:1, примерно 1:1.5, примерно 1:2, примерно 1:2.5, примерно 1:3, примерно 1:3.5, примерно 1:4, примерно 1:4.5, примерно 1:5, примерно 1:5.5, примерно 1:6, примерно 1:6.5, примерно 1:7, примерно 1:7.5, примерно 1:8, примерно 1:8.5, примерно 1:9, примерно 1:9.5, примерно 1:10, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:150 или примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет примерно 7:1. В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет примерно 9:1. [0050] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии лиганда. В некоторых вариантах реализации указанный лиганд содержит фосфиновый лиганд. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд содержит DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, tBuXPhos, APhos, CyJohnPhos или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд содержит XPhos. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд может быть оптически обогащен. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд может быть оптически обогащен перед применением в способах и процессах, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации энантиомерный избыток фосфинового лиганда (например, оптически обогащенного фосфинового лганда) составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.7%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.



[0051] В некоторых вариантах реализации катализатор содержит металлический катализатор. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор включает катализатор, содержащий переходный металл. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит скандий, титан, ванадий, хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, иттрий, цирконий, ниобий, молибден, технеций, рутений, родий, палладий, серебро, кадмий, гафний, тантал, вольфрам, рений, осмий, иридий, платина, золото, ртуть, резерфордий, дубний, сиброгий, борий, хассий, мейтнерий, унуннилий, унунуний или унунбий. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит палладии. В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации основание содержит соль щелочного металла. В некоторых вариантах реализации основание содержит Сs₂CO₃, CsHCO₃K₃PO₄, K₂HPO₄, K₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃ или любую их комбинацию. [0053] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии

диметидформамид (ДМФА), *тетрагидрофуран* (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает осуществление контакта соединения Формулы (20) или его соли, с ацетонитрилом.

[0054] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

Формулы (23),
$$\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$$
 $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{H}}{\bigcirc}$ $\stackrel{\mathsf{$

осуществление контакта соединения Формулы (17), О (17), или его

 R_5 R_5 R_5 соли, с HO OH , где каждый R_5 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R_5 независимо представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R_5 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (23) или его соль имеет структуру Формулы (24),

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

[0055] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), трет-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ.

[0056] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

осуществление контакта соединения Формулы (23),
$$\begin{array}{c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

соединения Формулы (23),
$$O$$
 R_5 R_5 R_5 (23), или его соли, с солью

[0057] В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет от примерно 200:1 до примерно 1:200, например, от примерно 200:1 до примерно 100:1, от примерно 200:1 до примерно 10:1, от примерно 200:1 до примерно 5:1, от примерно 200:1 до примерно 2:1, от примерно 200:1 до примерно 1:1, от примерно 200:1 до примерно 1:2, от примерно 200:1 до примерно 1:5, от примерно 200:1 до примерно 1:10, от примерно 200:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 10:1, от примерно 100:1 до примерно 5:1, от примерно 100:1 до примерно 2:1, от примерно 100:1 до примерно 1:1, от примерно 100:1 до примерно 1:2, от примерно 100:1 до примерно 1:5, от примерно 100:1 до примерно 1:10, от примерно 100:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 1:200, от примерно 10:1 до примерно 5:1, от примерно 10:1 до примерно 2:1, от примерно 10:1 до примерно 1:1, от примерно 10:1 до примерно 1:2, от примерно 10:1 до примерно 1:5, от примерно 10:1 до примерно 1:10, от примерно 10:1 до примерно 1:100, от примерно 10:1 до примерно 1:200, от примерно 5:1 до примерно 2:1, от примерно 5:1 до примерно 1:1, от примерно 5:1 до примерно 1:2, от примерно 5:1 до примерно 1:5, от примерно 5:1 до примерно 1:10, от примерно 5:1 до примерно 1:100, от примерно 5:1 до примерно 1:200, от примерно 2:1 до примерно 1:1, от примерно 2:1 до примерно 1:2, от

примерно 2:1 до примерно 1:5, от примерно 2:1 до примерно 1:10, от примерно 2:1 до примерно 1:200, от примерно 1:1 до примерно 1:2, от примерно 1:1 до примерно 1:5, от примерно 1:1 до примерно 1:10, от примерно 1:1 до примерно 1:1 до примерно 1:2 до примерно 1:2 до примерно 1:5, от примерно 1:2 до примерно 1:5 до примерно 1:5 до примерно 1:5 до примерно 1:10, от примерно 1:5 до примерно 1:100, от примерно 1:10 до примерно 1:5 до примерно 1:10 до примерно 1:200 или от примерно 1:100 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет от примерно 1:1 до примерно 1:1.

[0058] В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет примерно 1:0.005, примерно 1:0.01, примерно 1:0.02, примерно 1:0.03, примерно 1:0.04, примерно 1:0.05, примерно 1:0.1, примерно 1:0.2, примерно 1:0.3, примерно 1:0.4, примерно 1:0.5, примерно 1:0.6, примерно 1:0.7, примерно 1:0.8, примерно 1:0.9, примерно 1:1, примерно 1:1.5, примерно 1:2, примерно 1:2.5, примерно 1:3, примерно 1:3.5, примерно 1:4, примерно 1:4.5, примерно 1:5, примерно 1:5.5, примерно 1:6, примерно 1:6.5, примерно 1:7, примерно 1:7.5, примерно 1:8, примерно 1:8.5, примерно 1:9, примерно 1:9.5, примерно 1:10, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:150 или примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет примерно 7:1. В некоторых вариантах реализации соотношение соли Формулы (21) и соли Формулы (22) (масс./масс.) составляет примерно 9:1. [0059] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии лиганда. В некоторых вариантах реализации указанный лиганд содержит фосфиновый лиганд. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд содержит DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, tBuXPhos, APhos, CyJohnPhos или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд содержит XPhos.

[0060] В некоторых вариантах реализации катализатор содержит металлический катализатор. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит катализатор, содержащий переходный металл. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит скандий, титан, ванадий, хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, иттрий, цирконий, ниобий, молибден, технеций, рутений, родий, палладий, серебро, кадмий, гафний, тантал, вольфрам, рений, осмий, иридий, платина, золото, ртуть, резерфордий, дубний, сиброгий, борий, хассий, мейтнерий, унуннилий, унунуний или

унунбий. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит палладий. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит ацетат палладия (II). [0061] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации основание содержит соль щелочного металла. В некоторых вариантах реализации соль щелочного металла содержит Cs₂CO₃, CsHCO₃K₃PO₄, K₂HPO₄, KH₂PO₄, K₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃ или любую их комбинацию. [0062] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *тетрагидрофуран* (ДМФА), *тетрагидрофуран* (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает осуществление контакта соединения Формулы (20) или его соли, с ацетонитрилом. [0063] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

осуществление контакта соединения Формулы (20), O (20), или

его соли, с лигандом. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает

осуществление контакта соединения Формулы (26), О (26), или его соли, с лигандом.

[0064] В некоторых вариантах реализации указанный лиганд содержит хиральный лиганд. В некоторых вариантах реализации хиральный лиганд содержит лиганд Josiphos. В некоторых вариантах реализации лиганд Josiphos cодержит Josiphos SL-J505-2, Josiphos SL-J013, Josiphos SL-J212, Josiphos SL-J011, Josiphos SL-N012 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии соли металла. В некоторых вариантах реализации соль металла содержит родий. В некоторых вариантах реализации соль металла содержит родий (I). В некоторых вариантах реализации соль металла

содержит тетрафторборат бис(норборнадиен)родия (I) (Rh(nbd)₂BF₄). В некоторых вариантах реализации лиганд может быть оптически обогащен. В некоторых вариантах реализации лиганд может быть оптически обогащен перед применением в процессах и способах, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации энантиомерный избыток лиганда (*например*, оптически обогащенного лиганда) составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99.0%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.9%.

[0065] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *тетрагидрофуран* (ДМФА), *прет*-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ДХМ.

[0066] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

Формулы (14),
$$H_2N$$
 H_2N H_2N

контакта соединения Формулы (25), О (25), или его соли, с основанием. В некоторых вариантах реализации основание содержит гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах реализации гидроксид щелочного металла представляет собой гидроксид лития (LiOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид калия (КОН), гидроксид рубидия (RbOH) или гидроксид цезия (CsOH). В некоторых вариантах реализации гидроксид

[0067] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМ Φ A), t-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГ Φ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГ Φ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит этанол.

[0068] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соли Формулы

щелочного металла содержит гидроксид натрия.

(13), • EtSO₃H (13), включающий: осуществление контакта соединения Формулы

$$H_2N$$
 H_2N
 H_2N

(14), или его соли, с кислотой. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту,

молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную

кислоту, мочевую кислоту, таурин, n-толуолсульфоновую кислоту,

трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их

комбинацию. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой ЭСК.

[0069] В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *тетра* бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетра гидрофуран (ТГФ), 2-метилтетра гидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт,

метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил, метанол, ДХМ или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил и метанол.

[0070] В некоторых вариантах реализации соотношение метанола к ацетонитрилу в растворителе составляет примерно от 0.1% до 99% (об./об.). Например, отношение метанола к ацетонитрилу (об./об.) составляет примерно 0.1%-1%, примерно 0.1%-5%, примерно 0.1-10%, примерно 0.1%-20%, примерно 0.5%-1%, примерно 0.5%-5%, примерно 0.5%-10%, примерно 0.5%-20%, примерно 1%-5%, примерно 1%-10%, примерно 1%-20%, примерно 5%-10%, примерно 5%-20%, примерно 10%-20%, примерно 10%-30%, примерно 20%-30%, примерно 20%-40%, примерно 30%-40%, примерно 30%-50%, примерно 40%-50%, примерно 40%-60%, примерно 50%-60%, примерно 50%-70%, примерно 60%-70%, примерно 60%-80%, примерно 70%-80%, примерно 70%-90%, примерно 80%-90%, примерно 80%-95%, примерно 90%-95%, примерно 90%-99% или примерно 95%-99%. В некоторых вариантах реализации отношение метанола к ацетонитрилу (об./об.) составляет примерно 1%-50%.

[0071] В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил и ДХМ. Например, соотношение ДХМ к ацетонитрилу (об./об.) составляет примерно 0.1%-1%, примерно 0.1%-5%, примерно 0.1-10%, примерно 0.1%-20%, примерно 0.5%-1%, примерно 0.5%-10%, примерно 0.5%-20%, примерно 1%-5%, примерно 1%-10%, примерно 1%-20%, примерно 5%-10%, примерно 5%-20%, примерно 10%-20%, примерно 10%-30%, примерно 20%-30%, примерно 20%-40%, примерно 30%-40%, примерно 30%-50%, примерно 40%-50%, примерно 40%-60%, примерно 50%-60%, примерно 50%-70%, примерно 60%-70%, примерно 60%-80%, примерно 70%-80%, примерно 70%-90%, примерно 80%-95%, примерно 90%-95%, примерно 90%-99% или примерно 95%-99%. В некоторых вариантах реализации соотношение ДХМ к ацетонитрилу (об./об.) составляет примерно 1%-50%.

[0072] В некоторых вариантах реализации энантиомерный остаток соединения Формулы (14),

Вос
$$H_2N$$
 H_2N H_2N H_2N H_2N H_2N H_2N H_3N H_4N H_2N H_2N H_3N H_4N $H_$

(27), или его соли, составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 9

мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.7%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.

[0073] В другом аспекте настоящего документа раскрыт способ получения соединения

Вос

Вос

Вос

(28), ОН(28), или его соли, с получением соединения Формулы (29), О (29), или его соли; и осуществление контакта соединения Формулы (29) или его соли, с *п*-толуолсульфоновым ангидридом. В некоторых вариантах реализации окисление происходит в присутствии окисляющего агента. В некоторых вариантах реализации окисление происходит в присутствии 2,2,6,6-третраметилпиперидин-1-оксила (ТЕМРО).

[0074] В некоторых вариантах реализации окисление или осуществление контакта происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *тетра* бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетра гидрофуран (ТГФ), 2-метилтетра гидрофуран (МЕТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ДХМ.

[0075] В некоторых вариантах реализации окисление соединения Формулы (28),

ОН(28), или его соли, происходит в присутствии бикарбоната натрия, бромида калия, сульфита натрия или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения Формулы (29) или его соли происходит в присутствии триметиламина (ТЭА), воды, изопропилового спирта, азида натрия или любой их комбинации.

[0076] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения Формулы (29)

[0077] В другом аспекте настоящего документа раскрыта композиция Формулы (30),

 R_3 R_3 (30), или его соль, где: каждый R_1 независимо представляет собой H или аминозащитную группу; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

[0078] В некоторых вариантах реализации каждый R₁ независимо представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу(Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DМРМ), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Тгос). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонильную группу (Вос) или бензоил (Вz). В некоторых вариантах реализации каждый R₃ представляет собой H.

$$R_3$$
 R_1
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3

[0079] В другом аспекте раскрыта композиция Формулы (31) или (32),

$$R_3$$
 R_3 R_3

или аминозащитную группу; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

[0080] В некоторых вариантах реализации каждый R₁ независимо представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу(Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DМРМ), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Тгос). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонильную грпуппу (Вос) или бензоил (Вz). В некоторых вариантах реализации каждый R₃ представляет собой H.

[0081] В некоторых вариантах реализации соединение или его соль имеет структуру Формулы (20):

некоторых вариантах реализации соединение или его соль имеет структуру Формулы (20). В некоторых вариантах реализации соединение или его соль имеет структуру Формулы (20).

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0082] Все публикации, патенты, заявки на патент, упомянутые в настоящем документе, включены в него посредством ссылки в той же степени, как если бы для каждой публикации, патента, заявки на патент было отдельно указано, что этот документ включен посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0083] Новые признаки изобретения подробно представлены в прилагающейся формуле изобретения. Признаки и преимущества настоящего изобретения можно лучше понять, обратившись к следующему далее разделу «ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ», в котором описаны иллюстративные примеры реализации, в которых применяются принципы настоящего изобретения, и сопутствующих чертежах, где:

[0084] На ФИГ. 1 показан синтез соединения метил-3-формил-2-нитробензоата (альдегида А).

[0085] На ФИГ. 2 показан синтез соединения (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)бензоламиния этансульфонат (соли анилина с ЭСК).

[0086] ФИГ. 3 показан синтез соединения нирапариба тозилата моногидрата.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0087] В настоящем документе и прилагающейся формуле изобретения формы единственного числа (соотв. "a", "and" и "the" в исходном тексте на английском языке) включают обозначаемые объекты во множественном числе. Таким образом, например, указание "соединения" включает множество таких агентов, а указание "соли" включает указание на одну или более солей (или на множество солей) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области, и так далее. Когда в настоящем документе используются диапазоны физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что они включают все комбинации и подкомбинации соответствующих диапазонов и конкретных вариантов реализации. Термин "примерно" (приблизительно) применительно к числу или числовому диапазону означает, что обозначаемое число или числовой диапазон представляет собой аппроксимацию в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической погрешности эксперименте), и, соответственно, указанное число или числовой диапазон могут варьировать в пределах между 1% и 15% относительно указанного числа или числового диапазона. Термин "включающий" (содержащий) (и родственные термины, такие как "включать" (содержать) или "включает", или "имеющий" или "содержащий") не предназначены для исключения того, что в некоторых других вариантах реализации, например, в варианте реализации любого вещества, способа или процессе, или тому подобного, описанного здесь, они могут "состоять из" или "состоять по существу из" описанных признаков.

[0088] При использовании в описании и прилагающейся формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, приведенное ниже.

[0089] Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут содержать один или более асимметричных центров, и, соответственно, могут давать начало энантиомерам, диастереомерами и другим стереоизомерным формам, которые могут быть определены, в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-. Если не указано иное, предполагается, что раскрытие предусматривает все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в настоящем документе раскрыты. Если соединение, описанное в настоящем документе, содержит двойные алкеноые связи, и если не указано иное, подразумевается, что это раскрытие включает как E-, так и E-, так и E- геометрические изомеры (*например*, *цис*- или *транс*-). Аналогичным образом, предполагается, что также включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы, и все таутомерные формы. Термин "геометрический изомер относится к E- или E-геометрическим изомерам (*например*, *цис*- или

транс-) двойной алкеновой связи. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как *орто-*, *мета-* и *пара-* изомеры положения с бензольном кольце.

[0090] "Энантиомерный избыток (ее, э.и.)" относится к степени, в которой образец содержит один энантиомер в большем количестве, чем другой. Например, рацемическая смесь имеет энантиомерный избыток 0%, а э.и. единственного полностью чистого энантиомера составляет 100%. В другом примере энантиомерный избыток образца, содержащего 70% одного энантиомера и 30% другого энантиомера, составляет 40% (70% – 30%). Например, в случаях, когда присутствуют два энантиомера, и их процентные доли в молях или по массе составляют R и S, то э.и. можно рассчитать следующим образом: э.и. = [(R-S)/(R+S)] * 100%. Например, э.и. рацемической смеси (R = S = 50%) составляет 0%, а э.и. полностью чистого энантиомера составляет 100%. В другом примере э.и. образца, содержащего 70% одного энантиомера и 30% другого, составляет 40% (70% - 30%). В некоторых вариантах реализации энантиомерный избыток энантиомеров, раскрытых в настоящем документе, составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.7%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.

[0091] "Амино" относится к радикалу –NH₂.

[0092] "Алкил" относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, содержащему от одного до пятнадцати атомов углерода (*например*, C₁-₁₅ алкилу). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (*например*, C₁-₁₃ алкил). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до десяти атомов углерода (*например*, C₁-₁₀ алкил). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (*например*, C₁-₈ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (*например*, C₁-₄ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного трех атомов углерода (*например*, C₁-₃ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*например*, C₁-₂ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*например*, C₁-₂ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит

один атом углерода (*например*, C_1 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (*например*, C_{5-15} алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до десяти атомов углерода (например, С₅₋₁₀ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, С5-8 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, С2-5 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, С₃-5 алкил). В других вариантах реализации алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (п-пропила), 1-метилэтила (изо-пропила), 1-бутила (п-бутила), 1-метилпропила (сек-бутила), 2-метилпропила (изо-бутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), 1-пентила (п-пентила). Алкил присоединен к остальное молекуле одинарной связью. Если не указано иное, в частности, в описании, алкильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)_2, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)_2, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, карбоциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), карбоциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил).

[0093] "Арил" относится к радикалу, производному от ароматической моноциклической или полициклической системы углеводородных колец, в результате удаления атома водорода от атома углерода в кольце. Ароматическая моноциклическая или полициклическая система углеводородных колец содержит только водород и углерод, от пяти до восемнадцати атомов углерода, причем по меньшей мере одно из колец в системе колец является полностью

ненасыщенным, m.e., оно содержит циклическую делокализованную систему (4n+2) π электронов в соответствии с теорией Хюккеля. Системы колец, производными которых являются арильные группы, включают следующие, но не ограничиваются ими: такие группы как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если не указано иное, в частности, в описании, подразумевается, что термин "арил" или префикс "ар-" (как в слове "аралкил") включают арильные радикалы, необязательно замещенные одним или большим количеством заместителей, необязательно выбранных из алкила, алкенила, алкинила, галоена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкил, $-R^b$ -OR^a, $-R^b$ -OC(O)-R^a, $-R^b$ -OC(O)-OR^a, $-R^b$ -OC(O)-N(R^a)₂, $-R^b$ -N(R^a)₂, $-R^b$ -C($O)R^{a},\ -R^{b}-C(O)OR^{a},\ -R^{b}-C(O)N(R^{a})_{2},\ -R^{b}-O-R^{c}-C(O)N(R^{a})_{2},\ -R^{b}-N(R^{a})C(O)OR^{a},\ -R^{b}-N(R^{a})C(O)R^{a},\ -R^{b}-N($ $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b$ -S(O) $_t$ OR a (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b$ -S(O) $_t$ N(R a) $_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^а независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, циклоалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), циклоалкилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей, если не указано обратное, является незамещенным.

[0094] "Алкенил" относится к группе-радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах реализации алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Акенил присоединен к остальной молекуле одинарной связью, например, этенил (m.e., винил), проп-1-енил (m.e., аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4диенил и т.п. Если не указано иное, в частности, в описании, алкенильная группа необязательно замещена одним или большим числом следующих заместителей : гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, - SR^a , $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, -OC(O)-N(R $(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, карбоциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), карбоциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил).

[0095] "Алкинил" относится к группе-радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах реализации алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной молекуле одинарной связью, например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Если не указано иное, в частности, в описании, алкинильная группа необязательно замещена одним или более из

следующих: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, - SR^{a} , $-OC(O)-R^{a}$, $-N(R^{a})_{2}$, $-C(O)R^{a}$, $-C(O)OR^{a}$, $-C(O)N(R^{a})_{2}$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, карбоциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), карбоциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил). [0096] "Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с группойрадикалом, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилену, этилену, пропилену, п-бутилену и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы одинарной связью, и к группе-радикалу одинарной связью. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной молекуле и к группе-радикалу могут быть через один углерод в алкиленовой цепи или через любые два углерода в цепи. В некоторых вариантах реализации алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, С₁₋₈ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, С₁₋₅ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, С₁-4 алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, С₁₋₃ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, С₁₋₂ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от пяти до восьми атомов

углерода (например, С₅₋₈ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от двух

до пяти атомов углерода (*например*, C_{2} -5 алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, C_{3} -5 алкилен). Если не указано иное, в частности, в описании, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или большим числом следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, -

SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a) $(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_t R^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_t N(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, карбоциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), карбоциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил).

[0097] "Аралкил" относится к радикалу формулы -R^c-арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, соответствующую приведенному выше определению, например, метилен, этилен и т.п. Часть радикала-аралкила, представляющая собой алкиленовую цепь, необязательно замещена как описано выше для алкиленовой цепи. Часть радикала-аралкила, представляющая собой арил, необязательно замещена как описано выше для арильной группы.

[0098] "Аралкенил" относится к радикалу формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, соответствующую приведенному выше определению. Часть радикала-аралкенила, представляющая собой арил, необязательно замещена как описано выше для арильной группы. Часть радикала- аралкенил, представляющая собой алкенилен, необязательно замещена как описано выше для алкениленовой группы.

[0099] "Аралкинил" относится к радикалу формулы - R^e -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, соответствующую данному выше определению. Арильная часть

радикала-аралкинила необязательно замещена как описано выше для арильной группы. Часть радикала- аралкинила, представляющая собой алкиниленовую цепь, необязательно замещена как описано выше для алкиниленовой цепи.

[00100]"Карбоциклил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает сопряженные или мостиковые системы колец, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации карбоциклил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах реализации карбоциклил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Карбоциклил может быть насыщенным (m.e., содержащим только одинарные связи C-C) или ненасыщенным (m.e., содержащим одну или более двойных связей или тройных связей) Полностью насыщенный радикал-карбоциклил также называется "циклоалкилом". Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоциклил также называется "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Радикалы-полициклические карбоциклилы включают, например, адамантил, норборнил (т.е., бицикло[2.2.1] гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1] гептанил и т.п. Если не указано иное, в частности, в описании, подразумевается, что термин "карбоциклил" включает радикалыкарбоциклилы, которые необязательно замещены одним или большим числом заместителей, необязательно выбранных из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b$ -OR^a, $-R^b$ -OC(O)-R^a, $-R^b$ -OC(O)-OR^a, $-R^{b}-OC(O)-N(R^{a})_{2}$, $-R^{b}-N(R^{a})_{2}$, $-R^{b}-C(O)R^{a}$, $-R^{b}-C(O)OR^{a}$, $-R^{b}-C(O)N(R^{a})_{2}$, $-R^{b}-O-R^{c}-C(O)N(R^{a})_{2}$, $-R^{b}-C(O)N(R^{a})_{2}$ R^{b} -N(R^{a})C(O)OR a , - R^{b} -N(R^{a})C(O)R a , - R^{b} -N(R^{a})S(O)_t R^{a} (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b$ -S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b$ -S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b$ -S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, циклоалкил (необязательно

содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), циклоалкилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей, если не указано обратное, является незамещенным.

[00101] "Фторалкил" относится к алкильному радикалу, соответствующему приведенному выше определению, который замещен одним или более фторсодержащими радикалами, например, трифторметилу, дифторметилу, фторметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-фторметилу-2-фторэтилу и т.п. Алкильная часть радикала-фторалкила может быть необязательно замещена в соответствии с определением, данным выше для алкильной группы.

[00102] "Гало" или "галоген" относится к заместителям брому, хлору, фтору или йоду. [00103] "Гетероциклил" относится к стабильному 3- 18-членному циклическому неароматическому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, в частности, в описании, радикал-гетероциклил (гетероциклильный радикал) представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую систему колец, которая может включать сопряженные или мостиковые системы колец. Гетероатомы в радикале-гетероциклиле могут быть (необязательно) окислены. Один или более атомов азота, в случае их присутствия, могут быть (не обязательно) кватернизированы. Радикал-гетероциклил является частично или полностью насыщенным. Гетероциклил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца (колец). Примеры таких радикалов-гетероциклилов включают следующие, но не ограничиваются ими: диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 72-оксопиперазинил, 0ксазолидинил, пиперидинил,

пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если не указано иное, в частности, в описании, подразумевается, что термин "гетероциклил" включает радикалы-гетероциклилы, соответствующие данному выше определению, которые необязательно замещены одним или большим числом заместителей, выбранных из алкила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b$ -OR^a, $-R^b$ -OC(O)-R^a, $-R^b$ -OC(O)-OR^a, $-R^b$ -OC(O)-N(R^a)₂, $-R^b$ -N(R^a)₂, $-R^b$ -C $(O)R^{a}$, $-R^{b}$ - $C(O)OR^{a}$, $-R^{b}$ - $C(O)N(R^{a})_{2}$, $-R^{b}$ -O- R^{c} - $C(O)N(R^{a})_{2}$, $-R^{b}$ - $N(R^{a})C(O)OR^{a}$, $-R^{b}$ - $N(R^{a})C(O)R^{a}$, $-R^{b}$ - $N(R^{a})C(O)$ $-R^b$ -N(R^a)S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b$ -S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b$ -S(O) $_t$ OR a (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b$ -S(O) $_t$ N(R a) $_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^а независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, циклоалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), циклоалкилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей, если не указано обратное, является незамещенным.

[00104] "Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, соответствующую приведенному выше определению.

Если гетероциклил представляет собой азот-содержащий гетероциклил, указанный гетероциклил необязательно присоединен к радикалу-алкилу по атому азота. Алкиленовая цепь радикала- гетероциклилалкила необязательно замещена как описано выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть радикала-гетероциклилалкила замещена как описано выше для гетероциклильной группы.

[00105] "Гетероарил" относится к радикалу, являющемуся производным радикала с 3- 18-членным ароматическим кольцом, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В настоящем тексте гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую систему колец, причем по меньшей мере одно из колец в системе колец является полностью ненасыщенным, т.е., оно содержит циклическую, делокализованную систему (4n+2) π -конденсированные или мостиковые системы колец. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале могут быть (необязательно) окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизированы. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца (колец). Примеры гетероарилов включают следующие, но не ограничиваются ими: азепенил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепенил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5Нбензо[6,7] циклогепта[1,2-с] пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-с]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил,

5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метан-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепенил, оксазолил, оксиранил,

5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фтализинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил,

пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил,

5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил,

5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-с]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-с]пиримидинил и тиофенил (*те*., тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, соответствующие приведенному выше определению, которые необязательно замещены одним или большим числом заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила,

гетероарилалкила, $-R^b$ -OR a , $-R^b$ -OC(O)-R a , $-R^b$ -OC(O)-OR a , $-R^b$ -OC(O)-N(R a)₂, $-R^b$ -N(R a)₂, $-R^b$ -C $(O)R^a$, $-R^b$ - $C(O)OR^a$, $-R^b$ - $C(O)N(R^a)_2$, $-R^b$ -O- R^c - $C(O)N(R^a)_2$, $-R^b$ - $N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b$ - $N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b$ -N(R^a)S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b$ -S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b$ -S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b$ -S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, циклоалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), циклоалкилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c

представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом, если не указано обратное, каждый из перечисленных выше заместителей не замещен.

[00106] "Таутомер" относится к молекуле, в которой возможен переход протона от одного атома в молекуле к другому атому в той же молекуле. Соединения, представленные в настоящем документе, могут, в некоторых вариантах реализации, существовать в виде таутомеров. В условиях, когда возможна таутомеризация, существует химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и рН. Некоторые примеры равновесия таутомеров включают:

[00107] "Необязательный" (опциональный) или "необязательно" (опционально) означает, что описываемое следом за этим словом событие или обстоятельство может иметь или не иметь место, и что описание включает случаи, когда это событие или обстоятельство имеет место и случаи, в которых оно не имеет места (не происходит). Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть замещенным или незамещенными, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы без замещения.

[00108] "Фармацевтически приемлемая соль" включает и соли присоединения кислот, и соли присоединения оснований. Предполагается, что фармацевтически приемлемая соль любого из гетероциклических производных соединений, описанных в настоящем документе, охватывает любые и все формы фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соединений, описанных в настоящем документе, представляют

собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований.

[00109] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными в биологическом или ином смысле, и которые образованы неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодоводородная кислота, фтороводородная кислота, фосфорная кислота и т.п. Также включены соли, образованные органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкеновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., включая, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Соответственно, примеры солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионать, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацеты, фумараты, малеаты, соли миндальной кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения солей основных оснований могут быть получены путем осуществления контакта форм свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты, соль при это получают в соответствии со способами и методиками, знакомыми специалисту в данной области. [00110] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными в биологическом или ином смысле. Эти соли образуются в результате присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образован с металлами или аминами, такими как щелочные металлы и щелочноземельные

металлы или органические амины. Соли, являющиеся производными неорганических оснований, включают следующие, но не ограничиваются ими: соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, являющиеся производными органических оснований, включают следующие, но не ограничиваются ими: соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N*,*N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. См. Вегде с соавт., *выше*.

[00111] Если не указано иначе, подразумевается, что изображения, приведенные в настоящем тексте, включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенного атома. Например, соединения, имеющие указанные структуры за исключением того, что водород заменен дейтерием или тритием, или углерод заменен на обогащенный ¹³С- или ¹⁴С углерод, входят в объем настоящего раскрытия.

[00112] Соединения согласно настоящему изобретению могут необязательно содержать неприродные доли атомных изотопов по одному или большему числу атомов, входящих в состав таких соединений. Например, соединения могут быть мечены изотопами, такими как, например, дейтерий (2 H), тритий (3 H), йод-125 (125 I) или углерод-14 (14 C). Предусмотрены все изотопные замены на 2 H, 11 C, 13 C, 14 C, 15 C, 12 N, 13 N, 15 N, 16 N, 16 O, 17 O, 14 F, 15 F, 16 F, 17 F, 18 F, 33 S, 34 S, 35 S, 36 S, 35 Cl, 37 Cl, 79 Br, 81 Br, 125 I. Все изотопные варианты соединения согласно настоящему изобретению, вне зависимости от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем настоящего изобретения.

[00113] В некоторых вариантах реализации в соединениях, раскрытых в настоящем документе, некоторые или все атомы ¹Н заменены на атомы ²Н. Способы синтеза содержащих дейтерий замещенных производных гетероциклических соединений известны в данной области и включают, исключительно в качестве неограничивающего примера, следующие способы синтеза.

[00114] "Уходящая группа" определяется как термин, понятный среднему специалисту в данной области, т.е. это группа на углероде, где после реакции образуется новая связь, и которую углерод теряет после образования этой новой связи. Типичный пример применения подходящей уходящей группы представляет собой реакцию нуклеофильного замещения,

например, на sp^3 -гибридизованном углероде (S_N2 или S_N1), *например*, где уходящая группа представляет собой галоген, такой как бром, а участвующее в реакции вещество представляет собой бензилбромид. Другой типичный пример такой реакции представляет собой реакцию ароматического нуклеофильного замещения (SNAr). Другой пример представляет собой реакцию внедрения (например, с переходным металлом) в связь между ароматическим участником реакции, несущем уходящую группу, по механизму восстановительного сочетания. "Уходящая группа" не ограничивается такими механистическими ограничениями. Примеры подходящих уходящих групп включают галогены (фтор, хлор, бром или йод), необязательно замещенные арил- или алкилсульфонаты, фосфонаты, азиды и $-S(O)_{0-2}R$, где R представляет собой, например, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. Специалисты в области органического синтеза легко идентифицируют подходящие уходящие группы для проведения необходимой реакции в различных реакционных условиях. Неограничивающие примеры и характеристики уходящих групп можно найти, например, в книгах Organic Chemistry, 2e изд., Francis Carey (1992), страницы 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2e изд., Andrew Streitwieser, Clayton Heathcock (1981), страницы 169-171; и Organic Chemistry, 5e изд., John McMurry, Brooks/Cole Publishing (2000), страницы 398 и 408; все эти источники включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00115] "Защитная группа" относится к группе атомов, которые маскируют или блокируют реакционную способность функциональной группы в молекуле. Обычно защитную группу можно при желании селективно удалить в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в книгах Wuts & Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4е изд., Wiley Interscience (2006), и Harrison с соавт, Compendium of Synthetic Organic Methods, тома 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Функциональные группы, которые могут иметь защитную группу включают следующие, но не ограничиваются ими: гидрокси-, амино- и карбоксигруппы. Представительные аминозащитные группы включают следующие, но не ограничиваются ими: формил, ацетил (Ас), трифторацетил, бензил (Вп), бензоил (Вz), карбамат, бензилоксикарбонил ("CBZ"), п-метоксибензилкарбонил (Моz или MeOZ), третбутоксикарбонил ("Boc"), триметилсилил ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонил ("SES"), тритил и группы замещенного тритила, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил ("FMOC"), нитро-вератрилоксикарбонил ("NVOC"), п-метоксибензил (РМВ), тозил (Тs) и т.п.

[00116] "Сольват" может включать, но не ограничивается следующими: сольват, который сохраняет один или более видов активности и/или свойств соединения, и который не является

нежелательным. Примеры сольватов включают соединение водой, изопропанолом, этанолом, метанолом, ДМСО, этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином или их комбинациями, но не ограничиваются этим.

[00117] "Соль" может включать следующие, но не ограничиваются ими: соли, которые сохраняют один или более видов активности и свойств свободных кислот, и которые не являются неделательными. Иллюстративные примеры солей включают следующие, но не ограничиваются ими: сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксибутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и соли миндальной кислоты. [00118] "Растворитель" может включать, но не ограничивается следующими: неполярный, полярный апротонный и полярный протонный растворители. Иллюстративные примеры неполярных растворителей включают следующие, но не ограничиваются ими: пентан, циклопентан, гексан, циклогексан, бензол, толуол, 1,4-диоксан, хлороформ, диэтиловый эфир и дихлорметан (ДХМ). Иллюстративные примеры полярных апротонных растворителей включают следующие, но не ограничиваются ими: тетрагидрофуран ($T\Gamma\Phi$), этилацетат, ацетон, диметилформамид (ДМФА), ацетонитрил (MeCN), диметилсульфоксид (ДМСО), нитрометан и пропиленкарбонат. Иллюстративные примеры полярного протонного растворителя включают следующие, но не ограничиваются ими: муравьиная кислота, пбутанол, изопропанол (IPA), *п*-пропанол, этанол, метанол, уксусная кислоты и вода. [00119] "Переходный металл" может включать следующие, но не ограничиваются ими: скандий, титан, ванадий, хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, иттрий, цирконий, ниобий, молибден, технеций, рутений, родий, палладий, серебро, кадмий, гафний, тантал, вольфрам, рений, осмий, иридий, платина, золото, ртуть, резерфордий, дубний, сиброгий, борий, хассий, мейтнерий, унуннилий, унунуний и унунбий.

[00120] "Кислота" относится к молекулам или ионам, способным отдавать гидрон (протон или ион водорода H+), или, иначе, способным образовывать ковалентную связь с электронной парой (*например*, кислотой Льюиса). Кислоты могут включать следующие, но не ограничиваются ими: минеральные кислоты, сульфоновые кислоты, карбоновые кислоты,

галогенированные карбоновые кислоты, винил-карбоновые кислоты и нуклеиновые кислоты. Иллюстративные примеры минеральных кислот включают следующие, но не ограничиваются ими (HCl), бромоводородная кислота (HBr), йодоводородная кислота (HI); галогеноксокислоты: гипохлорная кислота (HClO), хлористая кислота (HClO₂), хлорноватая кислота (HClO₃), перхлорная кислота (HClO₄) и соответствующие аналоги для брома и йода, и фторноватистая кислота (HFO); серная кислота (H_2SO_4); фторсульфоновая кислота (HSO₃F); азотная кислота (HNO₃); фосфорная кислота (H_3PO_4); гексафтороантимонат водорода (HSbF₆); фторборную кислоту (HBF₄); гексафторфосфорная кислота (HPF₆); хромовая кислота (H₂CrO₄) и борная кислота (Н₃ВО₃). Иллюстративные примеры сульфоновых кислот включают следующие, но не ограничиваются ими: метансульфоновая кислота (или мезилат, СН₃SO₃H), этансульфоновая кислота (или эзилат, CH₃CH₂SO₃H), бензолсульфоновая кислота (или бензиловая кислоты, C₆H₅SO₃H), *n*-толуолсульфоновая кислота (или тозиловая кислота, СН₃С₆Н₄SO₃H), трифторметансульфоновая кислота (или трифлатная кислота, СF₃SO₃H) и полистиролсульфоновая кислота (сульфонированный полистирол, $[CH_2CH(C_6H_4)SO_3H]_n$). Иллюстративные примеры карбоновых кислот включают следующие, но не ограничиваются ими: уксусная кислота (СН₃СООН), лимонная кислота (С₆Н₈О₇), муравьиная кислота(НСООН), глюконовая кислота (НОСН2-(СНОН)4-СООН), молочная кислота (СН3-СНОН-СООН), щавелевая кислота (НООС-СООН) и винная кислота (НООС-СНОН-СНОН-СООН). Иллюстративные примеры галогенкарбоновых кислот включают следующие, но не ограничиваются ими: фторуксусная кислота, трифторуксусная кислота, хлоруксусная кислота, дихлоруксусная кислота и трихлоруксусная кислота. Иллюстративные примеры карбоновых кислот со свойствами винилогов включают следующие, но не ограничиваются ими: аскорбиновая кислота. Иллюстративные примеры нуклеиновых кислот включают следующие, но не ограничиваются ими: дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК).

[00121] "Основание" относится к молекулам или ионам, способным принимать протоны от донора протонов и/или образовывать гидроксид-ионы (OH⁻). Иллюстративные примеры оснований включают следующие, но не ограничиваются ими: гидроксид алюминия (Al(OH)₃), гидроксид аммония (NH₄OH), гидроксид мышьяка (As(OH)₃), гидроксид бария (Ba(OH)₂), гидроксид бериллия (Be(OH)₂), гидроксид висмута (III) (Bi(OH)₃), гидроксид бора (B(OH)₃), гидроксид кадмия (Cd(OH)₂), гидроксид кальция (Ca(OH)₂), гидроксид церия (III) (Ce(OH)₃), гидроксид цезия (CsOH), гидроксид хрома (II) (Cr(OH)₂), гидроксид хрома (III) (Cr(OH)₃), гидроксид кобальта (III) (Co(OH)₂), гидроксид меди (I) (CuOH), гидроксид меди

(II) ($Cu(OH)_2$), гидроксид галлия (II) ($Ga(OH)_2$), гидроксид галлия (III) ($Ga(OH)_3$), гидроксид золота (I) (AuOH), гидроксид золота (III) (Au(OH)₃), гидроксид индия (I) (InOH), гидроксид индия (II) $(In(OH)_2)$, гидроксид индия (III) $(In(OH)_3)$, гидроксид иридия (III) $(Ir(OH)_3)$, гидроксид железа (II) (Fe(OH)₂), гидроксид железа (III) (Fe(OH)₃), гидроксид лантана (La(OH), гидроксид свинца (II) (Pb(OH)₂), гидроксид свинца (IV) (Pb(OH)₄), гидроксид лития (LiOH), гидроксида магния (Mg(OH)₂), гидроксид магния (II) (Mn(OH)₂), гидроксид марганца (III) $(Mn(OH)_3)$, гидроксид марганца (IV) $(Mn(OH)_4)$, гидроксид марганца (VII) $(Mn(OH)_7)$, гидроксид ртути (I) (Hg₂(OH)₂), гидроксид ртути (II) (Hg(OH)₂), гидроксид молибдена $(Mo(OH)_3)$, гидроксид неодима $(Nd(OH)_3)$, оксо-гидроксид никеля (NiOOH), гидроксид никеля(II) ($Ni(OH)_2$), гидроксид никеля (III) ($Ni(OH)_3$), гидроксид ниобия ($Nb(OH)_3$), гидроксид осмия (IV) (Os(OH)₄), гидроксид палладия (II) (Pd(OH)₂), гидроксид палладия (IV) $(Pd(OH)_4)$, гидроксид платины (II) $(Pt(OH)_2)$, гидроксид платины (IV) $(Pt(OH)_4)$, гидроксид плутония (IV) (Pu(OH)₄), гидроксид калия (KOH), гидроксид радия (Ra(OH)₂), гидроксид рубидия (RbOH), гидроксид рутения (III) (Ru(OH)₃), гидроксид скандия (Sc(OH)₃), гидроксид кремния (Si(OH)₄), гидроксид серебра (AgOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид стронция $(Sr(OH)_2)$, гидроксид тантала (V) $(Ta(OH)_5)$, гидроксид технеция (II) $(Tc(OH)_2)$, гидроксид третраметиламмония (C₄H₁₂NOH), таллия гидроксид (I) (TlOH), гидроксид таллия (III) $(Tl(OH)_3)$, гидроксид тория $(Th(OH)_4)$, гидроксид олова(II) $(Sn(OH)_2)$, гидроксид олова(IV) $(Sn(OH)_4)$, гидроксид титана (II) $(Ti(OH)_2)$, гидроксид титана (III) $(Ti(OH)_3)$, гидроксид титана (IV) ($Ti(OH)_4$), гидроксид вольфрама (II) ($W(OH)_2$), гидроксид уранила ($(UO_2)_2(OH)_4$), гидроксид ванадия (II) (V(OH)₂), гидроксид ванадия (III) (V(OH)₃), гидроксид ванадия (V) $(V(OH)_5)$, гидроксид иттербия $(Yb(OH)_3)$, гидроксид иттрия $(Y(OH)_3)$, гидроксид цинка $(Zn(OH)_2)$ и гидроксид циркония $(Zr(OH)_4)$.

[00122] В некоторых вариантах реализации способы (процессы), раскрытые в настоящем документе, могут реализовываться одновременно, в последовательности, описанной в настоящем документе, или в любом возможном порядке.

[00123] В некоторых вариантах реализации способа температура раскрытых реакций может быть выбрана таким образом, чтобы максимизировать скорость реакции при более высоких температурах, с сохранением активности реакции для эффективного синтеза. В некоторых вариантах реализации реакцию проводят при температуре примерно 5-150 °C, например, примерно 5-150 °C, примерно 5-130 °C, примерно 5-110 °C, примерно 5-90 °C, примерно 5-70 °C, примерно 5-50 °C, примерно 5-30 °C, примерно 5-10 °C, примерно 10-150 °C, примерно 10-10 °C, примерно 10-70 °C, примерно 10-50 °C, примерно 10-30 °C, примерно 30-150 °C, примерно 30-130 °C, примерно 30-110 °C, примерно

30-90 °C, примерно 30-70 °C, примерно 30-50 °C, примерно 50-150 °C, примерно 50-130 °C, примерно 50-110 °C, примерно 50-90 °C, примерно 50-70 °C, примерно 70-150 °C, примерно 70-130 °C, примерно 70-110 °C, примерно 70-90 °C, примерно 90-150 °C, примерно 90-130 °C, примерно 90-110 °C, примерно 110-150 °C, примерно 110-130 °C или примерно 130-150 °C.

Способ получения соединений Формулы (1) и (4)

[00124] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (1),

$$R_3$$
 R_3
 R_3

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (2),

$$R_3$$
 R_3
 R_3

или его соли, с соединением Формулы (3),

$$R_3$$
 R_3 R_1 R_2 R_3 R_3

или его соли,

где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил.

[00125] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (1) или его соль имеет структуру Формулы (4):

$$N_3$$
 N_3
 N_3
 N_4
 N_4

Способ получения соединений Формулы (5) и (6)

[00126] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (5),

$$R_3$$
 R_3 R_3 R_3 R_3 R_4 R_5 R_5

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (1),

$$R_3$$
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_4
 R_5
 R_3
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8
 R_8
 R_8
 R_8
 R_8
 R_8

или его соли, с катализатором,

где:

 R_1 представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил.

[00127] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (5) или его соль имеет структуру Формулы (6):

Способ получения соединений Формулы (7) и (8)

[00128] В настоящем документе раскрыт способ получения соли Формулы (7),

включающий: осуществление контакта соединения Формулы (5),

$$R_3$$
 R_3
 R_3

или его соли, с гидроксидом металла,

где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил;

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и

А представляет собой катион.

[00129] В некоторых вариантах реализации катион представляет собой неорганический катион или органический катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла катион лития.

[00130] В некоторых вариантах реализации соль Формулы (7) имеет структуру Формулы (8):

Способ получения соединений Формулы (9) и (10)

[00131] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (9),

$$R_3$$
 R_3
 R_3

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (7),

или его соли, с реагентом для реакций сочетания и гидроксидом аммония, где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и A представляет собой катион.

[00132] В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного

металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития. В некоторых вариантах реализации реагент для реакций сочетания представляет собой CDI (карбонилдиимидазол).

[00133] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (9) или его соль имеет структуру Формулы (10):

Способ получения соединений Формулы (11) и (12)

[00134] В настоящем документе раскрыт способ получения соли Формулы (11),

$$R_3$$
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_4
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_6
 R_7
 R_7

включающий: осуществление контакта соединения Формулы (9),

$$R_3$$
 R_3
 R_3

или его соли, с *пара*-толуолсульфоновой кислоты моногидратом ($pTSA \cdot H_2O$), где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил.

[00135] В некоторых вариантах реализации соль Формулы (11) имеет структуру Формулы (12):

$$\begin{array}{c|c} CONH_2 & \oplus & O \\ \hline N & N & O \\ \hline N & N & N \\ \hline \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ S \\ O \\ S \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ S \\ O \\ S \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\$$

Способ получения энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата

[00136] В настоящем документе раскрыт способ получения энантиомерно обогащенного (S)нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12),

включающий:

- а) осуществление контакта смеси, содержащей(R)-нирапариб тозилат моногидрат и (S)нирапариб тозилат моногидрат, с водой и первым органическим растворителем;
- b) отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата; и
- с) осуществление контакта указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата со вторым органическим растворителем, водой или любой их комбинацией с получением кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.

[00137] В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает мокрый помол кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает прокаливание указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.

[00138] Также в настоящем документе раскрыт способ получения энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12),

$$\begin{array}{c|c} CONH_2 & \oplus & O \\ \hline \\ N & N \\ \hline \\ N & H_2 \\ \hline \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ S \\ = O \\ H_2 \\ O \\ \end{array}$$

$$(12),$$

включающий:

а) осуществление контакта соли Формулы (13),

с гидроксидом натрия и толуолом, с получением соединения Формулы (14),

b) осуществление контакта соединения Формулы (15),

с азидом натрия, этилацетатом и ДМСО, с получением соединения Формулы (16),

с) осуществление контакта соединения Формулы (14) с соединением Формулы (16) и ТФУК с получением соединения Формулы (4),

$$N_3$$
 N_3
 N_3
 N_4
 N_4

d) осуществление контакта соединения Формулы (4) с трифторметансульфонатом меди
 (II) (Cu(OTf)₂), ТГФ и толуолом, с получением соединения Формулы (6),

е) осуществление контакта соединения Формулы (6) с гидроксидом лития и этанолом, с получением соли Формулы (8),

f) осуществление контакта соли Формулы (8) и CDI, ТФУК, N,N-диметидформамидом (ДМФА) и гидроксидом аммония с получением соединения Формулы (10),

g) осуществление контакта соединения Формулы (10) с n-толуолсульфоновой кислоты моногидратом (pTSA· H_2 O) и ТГ Φ , с получением (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12),

- h) осуществление контакта (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12) с ацетонитрилом и водой, с получением смеси;
- i) отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией, с получением энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата; и
- ј) осуществление контакта указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с ДМСО и вобой, с получением кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.

[00139] В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает мокрый помол кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает прокаливание указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.

Соли Формулы (7) и (8)

[00140] В настоящем документе раскрыта соль Формулы (7),

где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1 ext{-}10}$ алкил, $C_{1 ext{-}10}$ галогеналкил или арил; и

А представляет собой катион.

[00141] В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного

металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития.

[00142] В некоторых вариантах реализации соль Формулы (7) имеет структуру Формулы (8):

Способ получения соединения Формулы (17)

[00143] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (17),

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (18),

$$\begin{array}{c|c}
 & H \\
 & N \\
 & R_4
\end{array}$$
(18),

или его соли, с н-бутиллитием и триизопропилборатом ($B(Oi-Pr)_3$), где R_4 представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает реакцию гидролиза.

[00144] В некоторых вариантах реализации способ включает осуществление контакта соединения Формулы (19),

$$H_2N - R_4$$
 (19),

или его соли, с бензоилхлоридом и органическим соединением, с получением соединения Формулы (18) или его соли, где R₄ представляет собой уходящую группу.

Способ получения соединений Формулы (20) и (26)

[00145] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (20),

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (17),

$$\begin{array}{c|c}
 & H \\
 & N \\
 & O \\$$

или его соли, с солью Формулы (21),

в присутствии катализатора.

[00146] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения Формулы (17) или его соли дополнительно включает осуществление контакта соли Формулы (22),

[00147] Также в настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (26),

$$\begin{array}{c|c}
 & \text{Boc} \\
 & \text{N} \\
 & \text{O}
\end{array}$$
(26),

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (17),

или его соли, с солью Формулы (22),

в присутствии катализатора.

Способ получения соединений Формулы (23) и (24)

[00148] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (23),

$$\begin{array}{c|c}
 & H \\
 & N \\$$

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (17),

$$\begin{array}{c}
H \\
N \\
O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
B(OH)_2 \\
(17),
\end{array}$$

$$R_5$$
 R_5 R_5 R_5 или его соли, с HO OH

где каждый R_5 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил.

[00149] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (23) или его соль имеет структуру Формулы (24),

Способ получения соединений Формулы (20) и (26)

[00150] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (20),

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (23),

$$\begin{array}{c|c}
 & H \\
 & R_5 \\
 & R_5 \\
 & R_5
\end{array}$$
(23),

или его соли, с солью Формулы (21),

в присутствии катализатора.

[00151] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения Формулы (23) или его соли дополнительно включает осуществление контакта соли Формулы (22),

[00152] Также в настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (26),

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (23),

$$\begin{array}{c|c}
 & H \\
 & N \\$$

или его соли, с солью Формулы (22),

в присутствии катализатора.

Способ получения соединения Формулы (25)

[00153] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (25),

или его соли, включающий: осуществление контакта соединения Формулы (20),

$$\begin{array}{c|c}
 & \text{Boc} \\
 & \text{N} \\
 & \text{O}
\end{array}$$

или его соли, с лигандом.

[00154] В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает осуществление контакта соединения Формулы (26),

или его соли, с лигандом.

Способ получения соединения Формулы (14)

[00155] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (14),

$$H_2N$$
 Boc N (14)

или его соли, включающий:

осуществление контакта соединения Формулы (25),

$$\begin{array}{c}
\text{Boc} \\
\text{N} \\
\text{O}
\end{array}$$
(25),

или его соли, с основанием.

Способ получения соли Формулы (13)

[00156] В настоящем документе раскрыт способ получения соли Формулы (13),

$$H_2N$$
 \bullet
EtSO₃H (13),

включающий: осуществление контакта соединения Формулы (14),

или его соли, с кислотой.

Способ получения соединений Формулы (21) и (22)

[00157] В настоящем документе раскрыт способ получения соединения Формулы (21),

или его соли, включающий: окисление соединения Формулы (28),

или его соли, окислителем, с получением соединения Формулы (29),

или его соли; и

осуществление контакта соединения Формулы (29) или его соли с *п*-толуолсульфоновым ангидридом. В некоторых вариантах реализации окислитель представляет собой 2,2,6,6-третраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМРО).

[00158] В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения Формулы (29) или его соли приводит к получению смеси соединения Формулы (21) и соединения Формулы (22),

Способ получения соединений Формулы (30) и (25)

[00159] В настоящем документе раскрыта композиция Формулы (30),

$$\begin{array}{c|c}
R_3 & R_3 & R_1 \\
R_1 & R_3 & R_3 & (30)
\end{array}$$

или его соль,

где:

каждый R_1 независимо представляет собой H или аминозащитную группу; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил.

[00160] В некоторых вариантах реализации соединение или его соль имеет структуру Формулы (25):

ПРИМЕРЫ

[00161] Приведенные ниже примеры иллюстрируют некоторые варианты реализации и аспекты изобретения. Специалисту в соответствующей области техники будет понятно, что можно осуществить различные модификации, дополнения, замены и т.д., не изменяя сущность и объем изобретения, и такие модификации и вариации входят в объем изобретения, который определяется следующей далее формулой изобретения. Далее настоящее изобретение проиллюстрировано приведенными ниже примерами, которые ни в коем случае не следует рассматривать как ограничение.

Пример 1 – Синтез метил-3-формил-2-нитробензоата (Альдегида А)

[00162] В Примере 1 описан синтез соединения метил 3-формил-2-нитробензоат (Альдегид А) (см. также ФИГ. 1):

[00163] Для синтеза соединения метил-3-формил-2-нитробензоата проводили двухэтапную реакцию.

Реакция 1.1: Синтез метил-3-(2-(диметиламино)винил)-2-нитробензоата

$$NO_2$$
 ДМФА-ДМА NO_2 ДМФА-ДМА NO_2 NO

метил-3-метил-2-нитробензоат

метил-3-(2-(диметиламино)винил)-2нитробензоат

[00164] В чистый реакционный сосуд загружали диметилформамид (ДМФА, 530 грамм) и метил-3-метил-2-нитробензоат (100.0 г, 1.0 экв.). Эту смесь встряхивали и нагревали до 130 °C в защитной атмосфере азота. Добавляли по каплям N,N-диметилформамиддиметилацеталь (ДМФА-ДМА, 130 г, экв.), поддерживая температуру на уровне 130 °. Эту смесь перемешивали при 130 °C в течение 16 ч, а затем брали образец для проверки завершения реакции. После завершения реакции смесь охлаждали до 5 °C и перемешивали в течение 2 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали водой (5 х 130 мл). Влажный осадок на фильтре (83.3 г, 65 %) использовали на следующем этапе без дополнительной обработки. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl3) 7.58 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.88 (d, J=13.4 Гц, 1H), 4.94 (d, J=13.4 Гц, 1H) 3.891 (s, 3H), 2.875 (s, 6H).

Реакция 1.2: Синтез метил-3-формил-2-нитробензоата

$$NO_2$$
 NO_2 NO_2

[00165] В чистый, сухой реактор загружали ДМФА (525 г) и неочищенное промежуточное соединение (83.3 г, 330 ммоль, 1.0 экв.), полученное на предыдущем этапе. Эту смесь перемешивали при 33 °C до полного растворения твердых веществ. Прозрачный раствор удаляли и помещали во флакон. В реакционный сосуд загружали деионизованную воду (640

г) и доводили температуру до 30 °C. Добавляли твердый периодат натрия (NaIO4, 149.9 г, 2.1 экв.) и доводили температуру до 45 °C. Раствор промежуточного енамина в ДМФА загружали в установленную сверху капельную воронку и медленно добавляли к перемешиваемому водному раствору периодата натрия. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 4 ч. Добавляли этилацетат (933 г) и перемешивали смесь в течение 1 ч при 35 °C. Трехфазную фильтровали. Фильтрат переносили в чистый реакционный сосуд. Отфильтрованные твердые вещества разбавляли этилацетатом, смесь фильтровали и фильтрат в этилацетате объединяли с полученным ранее фильтратом. Объединенные фильтраты перемешивали в течение 30 минут при 35 °C. Перемешивание прекращали и давали смеси отстояться в течение 30 минут. Слои разделяли и водную фазу смешивали с этилацетатом (225 г), охлаждали до 5 °C и перемешивали в течение 30 минут. Образующиеся твердые вещества удаляли фильтрацией. Слои разделяли и повторяли процесс. Полученный органический раствор промывали дважды водным раствором хлорида натрия (350 кг 1.5% NaCl). Конечный органический раствор давал отрицательный результат на присутствие йода с использованием бумаги с крахмалом. Органический раствор смешивали с активированным углем (20 г) и перемешивали в течение 6 ч при 75 °C. Эту смесь охлаждали до 45 °C и фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат в этилацетате концентрировали при пониженном давлении (< 40 °C) до конечного объема от 125 до 167 мл). Эту смесь охлаждали до 0 °C и перемешивали в течение 6 ч. Продукт выделяли фильтрацией и сушили под вакуумом при 25 °C, в результате чего получали альдегид А в виде истого светло-желтого вещества (56.6 г. 80%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) 9.95 (s. 1H), 8.27 (d. J= 8.0 Гц, 1H), 8.16 (d. $J=8.0 \Gamma \mu$, 1H), 7.77 (t, $J=8.0 \Gamma \mu$, 1H), 3.93 (s,3H).

Пример 2 — Синтез (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)бензоламиния этансульфоната (соль анилина с ЭСК)

[00166] В Примере 2 описан синтез соединения (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)бензоламиния этансульфоната (соль анилина с ЭСК) (см. также ФИГ.2):

[00167] Для синтеза соединения (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3ил)бензоламиния этансульфоната (соль анилина с ЭСК) проводили многоэтапную реакцию.

Реакция S-1: Синтез N-(4-бромфенил)бензамид

Молекулярная масса: 276.37

$$H_2$$
N — PhCOCI, Et_3 N — Ph N — Ph N — N-(4-бромфенил) бензамид

[00168] 4-броманилин (100 г, 581 ммоль, 1.0 экв.) загружали в чистый реакционный сосуд. Добавляли тетрагидрофуран (ТГФ, 410 мл) и перемешивали смесь до образования прозрачного раствора. Добавляли триэтиламин (ТЭА, 60 г, 593 ммоль, 1.02 экв.) и охлаждали смесь до примерно -5 °C. добавляли по каплям бензоилхлорид (80 г, 569 ммоль, 0.98 экв.), поддерживая температуру на уровне примерно 0 °C. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Медленно по каплям добавляли воду (1000 г) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре неочищенный твердый продукт выделяли фильтрацией, а осадок на фильтре промывали водой (2 х 200 мл). Влажный осадок на фильтре выделяли и сушили под вакуумом при температуре не выше 50 $^{\circ}$ С в течение 40 ч, в результате чего получали 156 г (97%) N-(4-бромфенил)бензамида. 1 H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10.383 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5, 2H), 7.79 (d, J = 8.5, 2H), 7.61-7.52 (m, 5H)); 13С-ЯМР (ДМСО-d6, 100.61 МГц); 166.136, 139.063, 135.191, 132.173, 131.896,

128.884, 128.155, 122.687, 115.797; Масс-спектроскопия высокого разрешения: m/z: [M + H]+ расч. для C13H11BrNO 276.0019; Эксп: 276.0025.

Реакция S-2: Синтез (4-бензамидофенил)бороновой кислоты

$$Br$$
 1. n-BuLi, -70-80 °C 2. B(Oi-Pr)3, ТГФ Ph N H N - $(4-бромфенил)бензамидо (4-бензамидофенил)бороновая кислота$

[00169] В реакционный сосуд загружали N-(4-бромфенил)бензамид (100 г, 362 ммоль, 1.0 экв.) и $T\Gamma\Phi$ (2090 мл). Эту смесь перемешивали при температуре примерно 25 °C до растворения твердых вещества, а затем охлаждали до примерно – 85-70 °C. В отдельный реактор загружали 2.5 н-бутиллитий в гексане (104 г, 375 ммоль, 1.0 экв.), который медленно добавляли к раствору броманилина в ТГФ, поддерживая внутреннюю температуру на уровне от -85 до -70 °C. Полученную смесь перемешивали при -85 °C и -70 °C в течение еще 30 минут. Вторую порцию 2.5н. н-бутиллития в гексане (149 г, 538 ммоль, 1.5 экв.), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -85 до -70 °C. После завершения добавления смесь перемешивали при температуре примерно -85 -70 °C в течение примерно 30 минут и медленно добавляли триизопропилборат (270 г, 1.4 моль, 4.0 экв.), поддерживая температуру при -85- 70 °C. Затем смесь перемешивали при -85 - -70 °C до достижения завершения реакции. Добавляли уксусную кислоту (200 г, 3.3 моль, 9.1 экв.), поддерживая температуру в диапазоне от -10 до 10 °C. Эту смесь перемешивали при 0 °C в течение 4 ч (рН приблизительно 5) и концентрировали до (550 мл, 5.5 об.) при пониженном давлении (при примерно 45 °C). Температуру смеси доводили до 20 °C и воду добавляли (1050 мл). Эту смесь перемешивали в течение 4 ч при 20 °С и выделяли полученный неочищенный твердый продукт фильтрацией. Неочищенный продукт (приблизительно 146 г) загружали в реактор вместе с водой (650 г) и метил-трет-бутиловым эфиром (МТВЕ, 450 г). Жидкую массу перемешивали при 20 °С в течение примерно 4 ч. Эту смесь фильтровали и промывали полученное твердое вещество последовательно водой и МТВЕ. Осадок на фильтре сушили под вакуумом в течение 48 ч при примерно 55 °C, в результате чего получали 80 г (92%) целевой бороновой кислоты. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 10.251 (s 1H), 7.94 (d, J=7.2, 4H), 7.74 (d, J=3.2, 4H), 7.58-7.54 (m, 1H); 13 С-ЯМР (ДМСО-d₆, 100.61 МГц); 166.085, 141.309, 135.461, 135.184, 132.042, 128.855, 128.141, 119.508; Масс-спектроскопия высокого разрешения: m/z: $[M + H]^+$ расч. для С₁₃H₁₃BNO₃ 241.1019; Эксп.: 241.1015.

Реакция S-3 (необязательный этап): Синтез N-(4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензамид

$$B(OH)_2$$
 $B(OH)_2$ $B(O$

диоксоборолан-2-ил)фенил)бензамид

[00170] В реактор загружали ТГ Φ (720 г), а затем промежуточную бороновую кислоту ((4бензамидофенил)бороновую кислоту) (100 г, 1.0 экв.) и пинакол (60 г, 1.2 экв.). Эту смесь перемешивали и нагревали до 65 °C в течение 4 ч. Эту смесь нагревали до 75 °C и концентрировали до 4.0 объемов (об.) при атмосферном давлении. Эту смесь охлаждали до 50 °С и концентрировали до 2.0 об. при пониженном давлении при примерно 50 °С. Медленно добавляли н-гептан (1030 мл), поддерживая температуру на уровне 50 °C. Эту смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °C, охлаждали до 5 °C на протяжении 2 ч и перемешивали при 5 °C в течение 6ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали н-гептаном. Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом при 45 °C, в результате чего получали целевой продукт в виде беловатого твердого вещества (139 г, 100 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7.89 $(d, J=7\Gamma \mu, 3H), 7.85 (d, J=8\Gamma \mu, 2H), 7.70 (d, J=8\Gamma \mu, 2H), 7.57 (d, J=7\Gamma \mu, 2H), 7.28 (dd, J=7\Gamma \mu, 2H), 7.85 (d, J=8\Gamma \mu, 2H), 7.$ $J=8\Gamma$ ц, 2H), 1.374 (s, 12H); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆, 100.61 МГц); 166.201, 142.541, 135.607, 135.301, 132.144, 128.863, 128.192, 119.741, 83.948, 25.173; Масс-спектроскопия высокого разрешения: m/z: $[M + H]^+$ расч. для $C_{19}H_{22}BNO_3$ 323.1802; Эксп. 323.1798.

Реакция S-9: Синтез трет-бутил-5-(тозилокси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и трет-бутил-5-(тозилокси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Молекулярная масса:201.26

Молекулярная масса:199.25

Молекулярная масса:353.43

1-Boc-3гидроксипиперидин трет-бутил-3оксопиперидин-1карбоксилат

трет-бутил-5-(тозилокси)-3,4дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и трет-бутил-5-(тозилокси)-3,6дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

[00171] В чистый реакционный сосуд загружали дихлорметан (800 г) и 1-Вос-3гидроксипиперидин (100 г, 1.0 экв.). Эту смесь перемешивали и охлаждали до 0 °C. Добавляли водный раствор бикарбоната натрия (500 г) и перемешивали смесь при 0 °C. Добавляли твердый бромид калия (2 г, 0.03 экв.), поддерживая температуру на уровне примерно 5 °C. Добавляли 2,2,6,6-третраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМРО, 100 мг, 0.001 экв.) и давали смеси выстояться в течение 30 минут при 0 °C. Медленно добавляли водный гипохлорит натрия (10%, 450 г, 1.2 экв.) на протяжении 5 ч при 0 °C. После завершения добавления смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Добавляли водный сульфит натрия (20% 490 г, 1.6 экв.) на протяжении 1 ч при 0 °C и перемешивали смесь в течение 40 минут при 0 °C, давали выстояться и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали дважды дихлорметаном (500 г) при 0 °C и промывали объединенные органические фазы водой (500 г) при 0 °C. Слои разделяли и концентрировали органическую фазу до 450 мл вакуумной дистилляцией при примерно 25 °C, после чего добавляли ДХМ (670 мл). Этот раствор охлаждали и использовали на следующем этапе без дополнительной обработки. [00172] Полученную как описано выше смесь охлаждали и добавляли ДХМ (670 г). Медленно при 0 °C добавляли п-толуолсульфоновый ангидрид (180 г, 1.1 экв.), а затем триметиламин (ТЭА 95 г, 1.9 экв.), тоже при 0 °С. Эту смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После нагревания до 25 °C смесь перемешивали в течение 14 ч. Затем эту смесь охлаждали до 5 °C и добавляли воду (530 г) на протяжении 1 ч при 5 °C и перемешивали смесь в течение 1 ч при 5 °C. Слои разделяли и органическую фазу дважды промывали водой (300 г). Органическую фазу обрабатывали активированным углем (10 г) в ДХМ (40 г). После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре смесь фильтровали через слой силикагеля (5 г). Фильтрат дважды промывали водой (310 г) и концентрировали до 250 мл вакуумной дистилляцией при примерно 50 °C. Добавляли изопропиловый спирт (430 г) и концентрировали смесь 250 мл под вакуумом при примерно 50 °C. Температуру доводили до 50 °C и перемешивали смесь до образования прозрачного раствора. Медленно добавляли воду (290 г) на протяжении 3 ч при 50 °C, перемешивали смесь при 50 °C в течение 90 минут, а затем охлаждали до 15 °C на протяжении 6 ч и выдерживали при этой температуре в течение еще 6 ч. Неочищенный продукт выделяли фильтрацией и промывали осадок на фильтре смесью ІРА (изопропиловый спирт)/вода (1:2 масс./масс., 10 г). Влажный осадок на фильтре возвращали в реакционный сосуд и разбавляли 220 миллилитрами смеси IPA/вода (1:2 масс./масс.) в течение 30 минут при 15 °С. Продукт выделяли вакуумной фильтрацией, промывали смесью IPA/вода (1:2 масс./масс., 10 г), и сушили под вакуумом при 45 °C с получением целевого продукта (134.8 г, 77%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7.82 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.75 (s, 0.3H) 6.48 (s, 0.7H), 3.42 (t, J = 5.6, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.81 (t, J = 5.6, 2H), 1.40 (s, 9H); ¹³С-ЯМР (CDCl3, 100.61 МГц);151.560, 145.086,133.004, 132.362, 129.847, 129.723, 128.534, 128.359, 121.199, 120.654, 81.243, 41.761, 40.580, 28.352, 28.134, 25.290,

21.710, 21.134, 20.828; Macc-спектроскопия высокого разрешения: m/z: [M + NH₄]⁺ расч. для $C_{17}H_{27}N_2O_5S$ 371.1635; Эксп.: 371.1632.

Реакция S-4: Синтез трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

$$N$$
- $(4$ - $(4,4,5,5$ -тетраметил- $1,3,2$ -диоксаборолан- 2 -ил)фенил)бензамид N - $(4$ - $(4,4,5,5$ -тетраметил- $1,3,2$ -диоксаборолан- 2 -ил)фенил)бензамид N - $(4$ - $(4,4,5,5$ -тетраметил- $1,3,2$ -диоксаборолан- 2 -ил)фенил)бензамид N - $(4$ - $(4,4,5,5$ -тетраметил- $1,3,2$ -диоксаборолан- $1,3,2$ -диоксаборолан- $1,3,2$ -диоксаборолан- $1,3,4$ -дигидропиридин- $1,3,4$ -дигидропиридин- $1,2$ H)-карбоксилат и трет-бутил- $1,3,4$ -дигидропиридин- $1,2$ H)-карбоксилат

[00173] В реактор загружали промежуточный тозилат: (трет-бутил 5-(тозилокси)-3,4дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и трет-бутил 5-(тозилокси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат, 112 г, 317 ммоль, 1.00 экв.) и ТГФ (884 мл). Температуру смеси доводили до 20 °С и добавляли производное бороновой кислоты (80.0 г, 332 ммоль, 1.05 экв.) добавляли, а затем водный раствор фосфата калия (30%, 571 г). Добавляли XPhos (680 мг, 0.005 экв.) и дезоксигенировали реакционную смесь пятью циклами вакуум/продувка азотом. Добавляли ацетат палладия (224 мг, 0.004 экв.), после чего следовали дополнительные циклы вакуум/продувка азотом. Смесь перемешивали и выдерживали при 65 °C в течение 10 ч. После того как температуру доводили до 25 °C, фазы разделяли и органическую фазу концентрировали до примерно 250 мл под вакуумом, после чего добавляли ДХМ (1050 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч, а затем фильтровали через вспомогательный фильтр, диатомовую землю. Фильтрат дважды промывали водой. Органическую фазу обрабатывали активированным углем (18 г). Эту смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч и фильтровали через диатомитовую землю с получением прозрачного раствора. Этот раствор концентрировали до примерно 300 мл при пониженном давлении (внутренняя температура < 50 °C). Добавляли 2-Ме ТГФ (440 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении ((внутренняя температура < 50 °C). Добавляли μ -гептан (1450 мл) и перемешивали смесь в течение примерно 2 ч при 45 °C, а затем при примерно 15 °C. Продукт выделяли фильтрацией и промывали осадок на фильтре смесью 2-МеТГ Φ /н-гептан (1:3 об./об.), а затем *н*-гептаном. Влажный продукт сушили под вакуумом при температуре от 40 до 60 °C, в результате чего получали 92 г (86.2%). ¹H-ЯМР (400 MΓ_II, CDCl₃) 8.20 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64-7.33 (mm, 8H), 6.19 (br s, 0.13H), 4.23 (br s,

0.27H), 3.58 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.55 (s, 9H); 13 С-ЯМР (CDCl₃, 100.61 МГц); 165.822, 165.742, 155.024, 152.960, 152.443, 136.081, 135.0.46, 131.735, 128.717, 127.076, 125.560, 124.867, 124.0634, 122.847, 122.505, 120.383, 120.281, 115.818, 81.054,80.893, 42.293, 41.265, 28.527, 28.367, 24.174, 23.788, 21.710; Масс-спектроскопия высокого разрешения: m/z: $[M + H]^+$ расч. для $C_{23}H_{27}N_2O_3$ 379.2016; эксп. 379.2016.

[00174] Дополнительно протестировали несколько различных оснований, растворителей и лигандов (например, фосфиновых лигандов); результаты приведены в таблице ниже:

% прод.	Основание	Растворитель	Лиганд
88.4	Cs ₂ CO ₃	N,N-диметидформамид (ДМФА)	X-Phos
87.2	K ₃ PO ₄	ДМФА	X-Phos
86.9	Cs ₂ CO ₃	т-бутанол	X-Phos
86.2	Cs ₂ CO ₃	ДМФА	xantphos
85.9	K ₃ PO ₄	ДМФА	Davephos
85.9	K ₃ PO ₄	т-бутанол	Davephos
84.9	K ₃ PO ₄	Диметоксиэтан (ДМЭ)	Davephos
83.5	K ₃ PO ₄	т-бутанол	X-Phos
82.1	K ₃ PO ₄	ДМЭ	X-Phos
81.2	K ₃ PO ₄	ДМЭ	JohnPhos
81.2	Cs ₂ CO ₃	ДМЭ	Davephos
80.2	Cs ₂ CO ₃	ацетонитрил	xantphos

Примечания:

- 1) % продукта = 100* продукт /(все основные пики в линиях ЖХ), процент площади в ЖХ
- 2) 5 мг тозилата, соотношение бороновой кислоты к тозилату 1.3:1, 4 моль.% $Pd(OAc)_2$, лиганд/Pd=1.25 для хаптрhos, 2.0 для X-Phos, 2.0 экв. основания по отношению к бороновой кислоте, 200 мкл растворителя, 90 °C 18 ч.
- 3) Растворитель содержит 25% воды

Реакция S-4a: Синтез трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[00175] В реакционный сосуд помещали ТГФ (639 мл) и промежуточный тозилат (трет-бутил-5-(тозилокси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и трет-бутил 5-(тозилокси)-3,6дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат) (100 г, 284 ммоль, 1.00 экв.) и промежуточный пинаколовый борат (96 г, 297 ммоль, 1.05 экв.). Смесь перемешивали и доводили температуру до 20 °C. Готовили свежий раствор фосфата калия (192 г) в воде (360 мл) и добавляли по каплям. Добавляли XPhos (640 мг, 0.005 экв.) и дезоксигенировали реакционную смесь циклами вакуум/продувка азотом. Добавляли ацетат палладия (250 мг, 0.004 экв.), а затем выполняли дополнительные циклы вакуум/продувка азотом. Эту смесь нагревали до 65 °C и выдерживали при этой температуре в течение 10 ч. Температуру доводили до 25 °C и разделяли фазы. Органическую фазу концентрировали до примерно 300 мл под вакуумом, после чего добавляли ДХМ (1011 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч, а затем фильтровали через вспомогательный фильтр (диатомовая земля). Фильтрат промывали дважды водой. Органическую фазу обрабатывали активированным углем (15 г) при 25 °C в течение 2 ч и загружали фильтровальную добавку диатомовую землю. Эту смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре дихлорметаном. Раствор концентрировали при пониженном давлении при приблизительно 50 °C. Добавляли 2-Ме-ТГФ (550 мл) и концентрировали смесь до 350 мл при пониженном давлении при примерно 50 °C. Добавляли н-гептан (850 мл) при 45 °C. Эту смесь перемешивали в течение 2 ч при 45 °C и охлаждали до 15 °C на протяжении 4-6 ч. Продукт выделяли фильтрацией, а осадок на фильтре промывали смесью 2-МеТГ Φ /*н*-гептан (1:3 об./об., 200 г), а затем *н*гептаном (300 г). Влажный продукт сушили под вакуумом при 40 - 60 °C, в результате чего получали 98.8 - (91%) продукта. Характеристики продукта приведены выше.

Реакция S-5 (необязательная): Очистка трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[00176] В реакционный сосуд загружали неочищенное ненасыщенное производное анилина (трет-бутил 5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и трет-бутил 5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, 100 г), а затем ацетонитрил (ACN, 316 г). Эту смесь перемешивали в течение одного часа при 75 °C, после чего добавляли ацетонитрил (143 мл). Медленно добавляли воду (291 г) при 75 °C. Эту смесь перемешивали в течение 2 ч при 75 °C, а затем медленно охлаждали до 4 °C на протяжении 6 ч, и выдерживали при 4 °C в течение еще 5 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали осадок на фильтре смесью ацетонитрил:вода (2:1, 75 г), а затем водой (100 г). Влажный осадок на фильтре

сушили под вакуумом в течение 48 ч при 45 °C, в результате чего получали очищенный продукт (96.0 г, 96 %).

Реакция S-6 и S-7: Синтез трет-бутил (S)-3-(4-бензамидофенил)пиперидин-1карбоксилата

Вос
$$N$$
 Josiphos-SL-J505-2 [Rh(nbd) $_2$ ВF $_4$, H_2 CH $_2$ CI $_2$ Ph N NaOH/EtOH H_2 N NaOH/EtOH H_2 N $NaOH/EtOH$ H_2 N $MaOH/EtOH$ $MaoH/EtOH$

[00177] В реакционный сосуд для гидрогенирования загружали (трет-бутил-5-(4бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и трет-бутил-5-(4бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, 100 г), Josiphos-SL-J505-2 (770 мг), катализатор Rh(nbd)₂BF₄ (500 мг) и ДХМ (320 г). Смесь дегазировали последовательными циклами вакуумирование/обратное заполнение азотом. Эту смесь насыщали газообразным водородом последовательными циклами вакуум/водород под давлением до 1.55 МПа (224 фунтов/кв. дюйм. Температуру смеси повышали до 40 °C и перемешивали смесь в течение 19 ч под давлением водорода 1.55 МПа (224 фунтов/кв. дюйм). Эту смесь охлаждали до 20 °C, дегазировали пятью последовательными циклами вакуум/обратное заполнение водородом. Если реакция не завершалась, проводили ещё один цикл гидрогенирования. После завершения реакции добавляли ДХМ (231 г) и фильтровали смесь для удаления катализатора. Осадок на фильтре споласкивали дихлорметаном (58 г) и концентрировали фильтрат под вакуумом до 210 мл при примерно 55 °C. Добавляли этанол (350 мл) и концентрировали смесь под вакуумом до 420 мл при приблизительно 55 °C, повторяли ещё два раза. Добавляли этанол (115 мл) с водным гидроксидом натрия (30 %, 347 г). Смесь нагревали при 80 °C до завершения реакции. Эту смесь охлаждали до 15 °C и добавляли воду (996 г). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 1.5 ч и выделяли продукт фильтрацией. Осадок на фильтре промывали водой и сушили влажный осадок на фильтре под вакуумом при 50 °C, в результате чего получали продукт (71 г, 96 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), 7.02 (d, J=8 Гц, 2H), 6.62 (d, J=8 Γμ, 2H), 4.135 (br s, 2H), 3.601 (s, 2H), 2.69-2.557 (m, 3H), 1.74, (m, 1H), 1.611 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.529 (s, 9H).; ¹³С-ЯМР (CDCl₃, 100.61 МГц); 154.892, 144.947, 133.667, 127.893,

115.206, 51.017, 44.243, 43.861, 41.703, 31.947, 28.710, 28.520, 25.611; Масс-спектроскопия высокого разрешения: m/z: $[M + H]^+$ расч. для $C_{12}H_{17}N_2O_2$ 221.1285; эксп. 221.1282. [00178] Дополнительно тестировали еще несколько хиральных лигандов и растворителей; результаты показаны ниже:

Номер	Лиганд	Растворитель	Превращение (%)	Э.И. (%)
1	Josiphos-SL-J505-2	CH ₂ Cl ₂	> 99	79
2	Josiphos-SL-J013	Ме-ТГФ	12	73
3	Josiphos-SL-J212	Ме-ТГФ	36	82
4	Josiphos-SL-J011	Ме-ТГФ	< 5	Не определено
5	Josiphos-SL-N012	MeOH	90	60

Реакция S-8: Синтез (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил) пиперидин-3-ил) бензоламиния этансульфоната

$$H_2$$
N $EtSO_3H$ $MeCN/MeOH$ H_3 N H_3 N $MeCN/MeOH$ $MeCN/MeO$

[00179] В реакционный сосуд загружали трет-бутил (S)-3-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилат (100 г, 362 ммоль, 1.0 экв.) и ацетонитрил (959 г). Температуру доводили до 25 °C и добавляли микрокристаллическую целлюлозу (10 г). Эту смесь перемешивали в течение 1.5 ч и фильтровали. Осадок на фильтре споласкивали ацетонитрилом (489 г). Фильтрат

охлаждали до 0 °C и добавляли метанол (126 г). Готовили раствор этансульфоновой кислоты (42.6 г, 1.07 экв.) в ацетонитриле (87 г). Часть этого раствора добавляли (20%) к реакционной смеси при 0 °C. Добавляли затравки анилинэтансульфоната (260 мг). Полученную смесь перемешивали при примерно 20°C в течение 2 ч, после чего медленно добавляли оставшийся раствор этансульфоната (106.08 г) на протяжении 13 ч при 0 °C. Эту смесь перемешивали в течение 8 ч при 0 °C и выделяли кристаллический продукт фильтрацией. Осадок на фильтре промывали смесью метанола и ацетонитрила (4%), а затем ацетонитрилом. Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом в течение 20 ч при 20 °C с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (108.5 г, 77.6%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃); 9.90 (br s, 3H), 7.49 (d, J=8 Гц, 2H), 7.25 (d, J=8 Гц, 2H), 4.12 (br s, 2H),1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.106 (t, J=7 Гц, 3H): ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 100.61 МГц); 154.324, 143.759, 131.021, 128.826, 123.452, 79.172, 45.654, 41.936, 31.670, 28.556, 25.450, 25.363, 10.299; Массспектроскопия высокого разрешения: m/z: [М +H]⁺ расч. для С₁₂H₁₇N₂O₂ 221.1285; эксп. 221.1282.

[00180] Дополнительно получение соли ЭСК из 4 различных систем растворителей позволяло повысить э.и. до 85-98% э.и. Результаты показаны ниже:

2: Растворитель: MeCN(э.и. 85%, выход 89%)

3: Растворитель: 7.5% MeOH/MeCN(э.и. 95%, выход 70%)

4: Растворитель: 10% MeOH/MeCN(э.и. 95%, выход 56%)

5: Растворитель: 40% ДХМ/МеСN(э.и. 98%, выход 51%)

Таблица 1 Образование соли ЭСК с увеличением э.и. при комнатной температуре

Растворитель	Время (ч)	Объем (мл/г)	э.и. (MC) (%)	э.и. выделенног о твердого вещества (%)	Выход извлечения при выделении (%)
MeCN	0.5 ^b	14.3 ^a	79	85	89
7.5%					
MeOH/MeCN	1 ^b	15.4 ^a	79	94.5	68
7.5%					
MeOH/MeCN	19 ^b	15.4 ^a	79	95.5	72
10%					
MeOH/MeCN	1 ^b	15 ^a	79	95	56
40%					
ДХМ/MeCN	1 ^b	15 ^a	79	98	51

Пример 3 – Синтез нирапариба тозилата моногидрата

[00181] В Примере 3 описан синтез соединения нирапариба тозилата моногидрата (см. также ФИГ. 3):

^а Объем по отношению к соли (20 об. по отношению к свободному основанию)

^b Указывает время жидкой массы после завершения образования соли.

Синтез трет-бутил-(S)-3-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилата (анилина в форме свободного основания)

$$H_2$$
N $EtSO_3H$ H_2 N A Нилин в форме соли эск H_2 N A Нилин в форме свободного основания

[00182] Водный гидроксида натрия (1н., 649 мл, 675 г, 1.2 экв., 3.13X) медленно добавляли к охлажденной (15 °C) суспензии анилина в форме соли ЭСК (210 г, 541 ммоль) в толуоле (2730 г). Эту смесь перемешивали в течение 1 ч и давали слоям установиться. Фазы разделяли и органическую фазу нагревали до 23 °C и промывали водой (730мл, обычно 3 раза) до достижения рН водного раствора от 7 до 8. Получали светло-желтый раствор (*приблизительно* 2830 г), получая таким образом почти количественный выход анилина в форме свободного основания.

Синтез метил 2-азидо-3-формилбензоат (ароматический азид)

$$CO_2Me$$
 NaN_3 $EtOAc/ДMCO$ $ADOMATUVECKUЙ АЗИД$

[00183] Смесь азида натрия (32.6 г, 1.05 экв.) в ДМСО (440 г) перемешивали при примерно 25°С в течение 20 минут, после чего добавляли этилацетат (450 г) и метил 3-формил-2-нитробензоат (Альдегид А, 100 г, 1.0 экв.). Эту смесь нагревали до 40 °С и перемешивали в течение примерно 3 ч при продувании азотом. Затем к перемешиваемой смеси добавляли этилацетат (450 г) и воду (500 г) при 35 °С. Фазы разделяли и нижнюю (водную фазу) экстрагировали этилацетатом (450 г) при 35 °С. Объединенные органические фазы промывали водой при 20 °С, в результате чего получали продукт в форме раствора в этилацетате.

Синтез трет-бутил-(S,E)-3-(4-((2-азидо-3-

(метоксикарбонил)бензилиден)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (имина)

$$H_2$$
 Вос H_2 H_2 H_2 H_2 H_2 H_2 H_2 H_3 H_4 H_5 H_5 H_5 H_5 H_5 H_6 H_6 H_6 H_7 H_8 H_8 H_8 H_8 H_8 H_8 H_8 H_8 H_9 H_9

[00184] К раствору ароматического азида в этилацетате, полученному как описано выше, добавляли 98 % раствора анилина в форме свободного основания в толуоле (97% раствор по массе), полученного на предыдущем этапе. Эту смесь концентрировали до примерно 2 л под вакуумом при 45 °C. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли трифторуксусную кислоту (55 мг, 0.001 экв.). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно одного часа, после чего концентрировали до примерно 1 л под вакуумом при примерно 50 °C. После охлаждения до комнатной температуры раствор использовали непосредственно на следующем этапе.

Синтез метил-(S)-2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил) пиперидин-3-ил) фенил)-2H-индазол-7карбоксилата (сложного гетероциклического эфира)

$$CO_2Me$$
 N_3
 $Cu(OTf)_2$
 $T\Gamma\Phi/ {Tonyon}$
 $O^\circ C$
 $Pactbop имина$
 $Cu(OTf)_2$
 $Trouthoro$
 $retepoquknuveckoro эфира$

[00185] К перемешиваемой суспензии трифлата меди (II) (900 мг, 0.005 экв.) в ТГФ (1.78 л) при 60 °С добавляли по каплям на протяжении 4 ч раствор имина, полученный, как описано выше. После завершения добавления смесь перемешивали в течение примерно 3 ч при 60 °С, а затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель заменяли на этанол путем добавления этанола (1 л) и концентрировали до примерно 0.8 л под вакуумом при 50 °С. Это повторяли три раза и получали раствор сложного гетероциклического эфира в этаноле. Этот раствор использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Синтез (S)-2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)фенил)-2H-индазол-7карбоксилата лития (литиевой соли)

[00186] Перемешиваемую суспензию гидроксида лития моногидрата (22.4 г. 1.2 экв.) в этаноле (560 мл) нагревали до 60 °C. По каплям на протяжении 4 ч добавляли раствор сложного гетероциклического эфира в этаноле (приблизительно 0.8 л, приготовлен, как описано выше), поддерживая температуру при 60 °C. Эту смесь перемешивали при 60 °C в течение примерно 2 ч до завершения реакции. Смесь охлаждали до примерно 10°C и концентрировали вакуумной дистилляцией при примерно 50 °C до 1.2 л. Температуру доводили до 65 °C и медленно добавляли к перемешиваемой смеси н-гептан (820 мл) на протяжении 8 ч при 65 °C. Эту смесь охлаждали до 23 °C, а затем перемешивали в течение примерно 8 ч при комнатной температуре., замещенный Полученное твердое вещество выделяли фильтрацией и промывали смесью этанол/н-гептан (1:1 об.:об.), а затем н-гептаном. Сырой продукт сушили под вакуумом при примерно 50°C, в результате чего получали 176 г литиевой соли (86%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆); 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.2 Гц, 3H), 7.79 (d, J=8.0, 1 H), 7.34 (d, J=7.6 Γ u, 2 H), 7.15 (dd, J= 8.0, 7.2 Γ u, 1 H), 3.97 (br d, J=12, 1 H), 2.78 (br s, 2H), 2.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆, 100.61 $M\Gamma_{\text{U}}$); 167.85, 154.35, 148.51, 144.13, 138.48, 130.43, 128.45, 124.05, 122.77, 122.51, 122.32, 79.19, 41.98, 31.68, 28.59, 25.49; Масс-спектроскопия высокого разрешения: m/z: [M +H]⁺ расч. для С₂₄Н₂₈N₃O₄ 422.2074; эксп. 422.2068.

Синтез (S)-3-(4-(7-карбамоил-2H-индазол-2-ил)фенил)пиперидин-1-ия 4метилбензолсульфонат моногидрат (нирапариб тозилат моногидрат)

$$p$$
TsOH.H $_2$ O CONH $_2$ O=S-OH NH неочищенный нирапариб СН $_3$

[00187] К суспензии литиевой соли (100 г. 1.0 экв.) в сухом ДМФА (420 мл) медленно добавляли трифторуксусная кислоты (28.4 г, 1.06 экв.) при 0-10 °C. Эту смесь встряхивали в течение 30 минут и загружали порциями карбонилдиимидазол (СОІ, 52.8 г, 1.39 экв.) при 0-10 °C. Эту смесь нагревали до примерно 17-27 °C, а затем оставляли перемешиваться в течение примерно 3-4 ч. После завершения реакции партию охлаждали до 5-10 °C и медленно добавляли водный раствор гидроксида аммония (27.2 г, приблизительно 29 масс. % и 2.0 экв.), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне 5-20 °C. Эту смесь нагревали до 15-23 °C и встряхивали в течение примерно 30 минут. Добавляли воду (995 г), а затем этилацетат (1332 г). Эту смесь встряхивали в течение по меньшей мере 30 минут при 15-25 °C, и давали смеси устояться. Слои разделяли, органическую фазу промывали водным раствором гидроксида аммония (140 мл, ~6%) в количестве, необходимом для полного удаления гетероциклической кислоты с Вос из раствора в этилацетате. Органический слой промывали 5% солевым раствором (3 х 340 мл). Органические фазы концентрировали до примерно 640 мл вакуумной дистилляцией. Добавляли ТГФ (845 г) и повторяли вакуумную дистилляцию до 640 мл. Температуру раствора снижали до 15-25 °C и добавляли *пара-*толуолсульфоновой кислоты моногидрат (pTsOH.H₂O) (99.5 г, 2.23 экв.). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 30 минут и нагревали с обратным холодильником в течение примерно 14 ч. После завершения реакции удаления Вос смесь охлаждали до 17-27°C и добавляли водй (89 г). Эту смесь перемешивали в течение 3-4 ч при примерно 17-27°C и выделяли неочищенный продукт фильтрацией. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном и сушили под вакуумом при ≤ 35 °C с получением неочищенного нирапариба тозилата моногидрата (108 г. 91 %).

Оптическое обогащение

СОNН
$$_2$$
 О=S-OH (1:1) МеСN / ВОДА СОNН $_2$ О=S-OH Н $_2$ О ОПТИЧЕСКИ ОБОГАЩЕННЫЙ НИРАПАРИБ ТОЗИЛАТ МОНОГИДРАТ

[00188] К смеси ацетонитрила (1580 г) и воды (2000 г) добавляли неочищенный нирапариб тозилат моногидрат (100 г активного энантиомера). Эту смесь встряхивали в течение примерно 3 ч при 18-26°С. Эту смесь фильтровали через картридж, содержащий активированный уголь. Фильтрат концентрировали вакуумной дистилляцией при примерно 45 °С до 1.340 мл. Смесь охлаждали до 15-25°С и выдерживали в течение 1 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали остаток на фильтре водой. Продукт сушили под вакуумом при примерно 45 °С ч, в результате чего получали 90 г (87%) оптически обогащенного нирапариба тозилата моногидрата.

Физическая форма/регулировка размера частии

СОNН
$$_2$$
 О=S-OH 1.ДМСО/вода 2. Мокрый помол 2. Мокрый помол СОН $_2$ О=S-OH 0 О=S-O

оптически обогащенный нирапариб тозилат моногидрат нирапариб тозилат моногидрат

Роду (8.0 л) загружали в реакционный сосуд и доводили температуру до 20-30 °C. Во второй реакционный сосуд загружали оптически обогащенный нирапариб тозилат моногидрат (1.00 кг), а затем ДМСО(4.39 кг). Эту смесь перемешивали и нагревали до 28-38 °C и встряхивали до полного растворения твердых веществ. Затем этот раствор фильтровали в воду в первоам реакционном сосуде, поддерживая температуру сосуда для кристаллизации на уровне 20-30 °C. Эту смесь перемешивали в течение 1-2 ч. Необязательно, полученную смесь можно перенести в другой реакционный сосуд с использованием мельницы влажного помола, если необходимо уменьшить размер частиц. Эту смесь встряхивали и нагревали, а затем медленно охлаждали. В случае необходимости этот температурный цикл (прокаливание) можно повторить. Конечный продукт выделяли фильтрацией, а остаток на фильтре промывали водой. Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом при примерно 45 °C с получением 0.9 кг (90%) нирапариба тозилата моногидрата. ¹Н-ЯМР (400 МГц, СD₃ОD) 8.97 (s, 1H), 8.15 (dd, J=0.9,7.1, 2H), 8.04 (d, J=8.6, 2H), 8.01 (dd, J=0.9, 8.4, 2H), 7.72 (d, J=8.1, 2H),

7.51 (d, J =7.9,2H), 7.27 (dd, J=7.1, 8.4, 2H), 7.22 (d, J=7.7, 4H), 3.49-3.44 (om, 2H), 3.19-3.06 (om, 2H), 3.11 (om, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.09 (om, 2H), 1.94-1.87 (om, 2H); 13 C-ЯМР (100.6 МГц,CD₃OD), 169.6, 148.0, 143.6, 143.0, 141.8, 140.4, 131.7, 129.9, 129.7, 127.2, 127.0, 125.3, 124.1, 123.1, 122.3, 121.9, 50.1, 45.1, 41.0, 30.8, 23.9, 21.3; Масс-спектроскопия высокого разрешения: эксп. m/z =321.1717 (расч. m/z 321.1710).

[00190] Хотя в настоящем документе показаны и описаны предпочтительные варианты реализации изобретения, для специалистов в данной области очевидно, что эти варианты реализации предствалены исключительно в качестве примера. Для специалиста в данной области понятны различные вариации, изменения и замены, не выходящие за пределы изобретения. Следует понимать, что при реализации изобретения можно применять различные альтернативы вариантам реализации, описанным в настоящем документе. Предполагается, что объем изобретения определяется следующей далее формулой изобретения, и что он охватывает способы и структуры в объеме пунктов этой формулы их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения Формулы (1) или его соли, включающий:

$$R_3$$
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_4
 R_5
 R_5
 R_7
 R_7

осуществление контакта соединения Формулы (2), или его соли, с соединением Формулы (3), или его солью,

$$R_3$$
 R_3
 R_3

где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

- 2. Способ по п. 1, в котором в результате контакта образуется молекула воды.
- 3. Способ по п. 1 или 2, в котором контакт осуществляют в присутствии кислоты.
- 4. Способ по п. 3, в котором кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, *п*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию.
- 5. Способ по п. 4, в котором кислота представляет собой ТФУК.
- 6. Способ по любому из пп. 1 5, в котором R_1 представляет собой аминозащитную группу.
- 7. Способ по п. 6, в котором аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *п*-метоксифенил

(PMP), 2-нафтилметиловый эфир (Nap), тозил (Ts), или трихлорэтилхлороформиат (Troc).

- 8. Способ по п. 7, в котором аминозащитная группа представляет собой *тем*-бутилоксикарбонильную группу (Вос).
- 9. Способ по любому из пп. 1 8, в котором R_2 представляет собой C_{1-10} алкил.
- 10. Способ по п. 9, в котором R₂ представляет собой метил.
- 11. Способ по любому из пп. 1 10, где каждый R₃ представляет собой H.
- 12. Способ по п. 11, в котором соединение Формулы (1) или его соль имеет структуру Формулы (4):

13. Способ по п. 1, в котором соединение Формулы (1) имеет структуру Формулы (4):

$$N_3$$
 N_3
 N_3
 N_4
 N_4

14. Способ получения соединения Формулы (5), или его соли, включающий:

$$R_3$$
 R_3
 R_3

осуществление контакта соединения Формулы (1), или его соли, с катализатором,

где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил.

15. Способ по п. 14, в котором катализатор содержит кислоту Льюиса или ее сольват.

- 16. Способ по п. 15, в котором кислота Льюиса имеет формулу МХп, где М представляет собой Сu, Zn, B, Ti, Fe, Ni, Co, Al или Ag, где X представляет собой галогенид, трифлат, фосфат, фторфосфат или ацетат и где n представляет собой 1, 2, 3 или 4.
- 17. Способ по п. 16, в котором М представляет собой Си.
- 18. Способ по п. 16, в котором кислота Льюиса представляет собой соль меди.
- 19. Способ по п. 18, в котором соль меди представляет собой трифторметансульфонат меди (II) (Cu(OTf)₂).
- 20. Способ по любому из пп. 14 19, в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 21. Способ по п. 20, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *м*-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 22. Способ по п. 21, в котором растворитель содержит ТГФ.
- 23. Способ по любому из пп. 14 22, в котором R_1 представляет собой аминозащитную группу.
- 24. Способ по п. 23, в котором аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу(Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Troc).
- 25. Способ по п. 24, в котором аминозащитная группа представляет собой *тем*-бутилоксикарбонильную группу (Вос).
- 26. Способ по любому из пп. 14 25, в котором R_2 представляет собой C_{1-10} алкил.
- 27. Способ по п. 26, в котором R_2 представляет собой метил.
- 28. Способ по любому из пп. 14 27, где каждый R_3 представляет собой H.
- 29. Способ по п. 28, в котором соединение Формулы (5) или его соль имеет структуру Формулы (6):

30. Способ по п. 14, в котором соединение Формулы (5) имеет структуру Формулы (6):

31. Способ получения соли Формулы (7), включающий:

осуществление контакта соединения Формулы (5), или его соли, с гидроксидом металла,

$$R_3$$
 R_3 R_3

где:

 R_1 представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и

А представляет собой катион.

- 32. Способ по п. 31, в котором катион представляет собой катион щелочного металла.
- 33. Способ по п. 32, где катион щелочного металла представляет собой катион лития.
- 34. Способ по любому из пп. 31 33, в котором R_1 представляет собой аминозащитную группу.
- 35. Способ по п. 34, в котором аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) илитрихлорэтилхлороформиат (Troc).
- 36. Способ по п. 35, в котором аминозащитная группа представляет собой *тем*-бутилоксикарбонильную группу (Вос).
- 37. Способ по любому из пп. 31 36, в котором R_2 представляет собой C_{1-10} алкил.

- 38. Способ по п. 37, в котором R_2 представляет собой метил.
- 39. Способ по любому из пп. 31 38, где каждый R₃ представляет собой H.
- 40. Способ по п. 39, в котором соль Формулы (7) имеет структуру Формулы (8):

41. Способ получения соединения Формулы (9), или его соли, включающий:

$$R_3$$
 R_3
 R_3

осуществление контакта соединения Формулы (7), или его соли, с реагентом для реакций сочетания и гидроксидом аммония,

где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и

А представляет собой катион.

- 42. Способ по п. 41, в котором катион представляет собой катион щелочного металла.
- 43. Способ по п. 42, где катион щелочного металла представляет собой катион лития.
- 44. Способ по любому из пп. 41 43, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 45. Способ по п. 44, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *м*-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 46. Способ по п. 45, в котором растворитель содержит ДМФА.

- 47. Способ по п. 41 46, в котором контакт осуществляют в присутствии кислоты.
- 48. Способ по п. 47, в котором кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, *п*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию.
- 49. Способ по п. 48, в котором кислота представляет собой трифторуксусную кислоту (ТФУК).
- 50. Способ по любому из пп. 41 49, в котором реагент для реакций сочетания представляет собой карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он (DEPBT), N,N'-диизопропилкарбодиимид, 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-третраметилурония гексафторфосфат (HBTU), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), гидроксибензотриазол (HOBt), 7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфония гексафторфосфат (РуАОР) или бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфония гексафторфосфат (РуВОР).
- 51. Способ по п. 50, в котором реагент для реакций сочетания представляет собой карбонилдиимидазол.
- 52. Способ по любому из пп. 41 51, в котором R_1 представляет собой аминозащитную группу.
- 53. Способ по п. 52, в котором аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Troc).
- 54. Способ по п. 53, в котором аминозащитная группа представляет собой *тем* бутилоксикарбонильную группу (Вос).
- 55. Способ по любому из пп. 41 54, в котором R_2 представляет собой C_{1-10} алкил.
- 56. Способ по п. 55, в котором R_2 представляет собой метил.

- 57. Способ по любому из пп. 41 56, где каждый R₃ представляет собой H.
- 58. Способ по п. 57, в котором соединение Формулы (9) или его соль имеет структуру Формулы (10):

59. Способ по п. 41, в котором соединение Формулы (9) имеет структуру Формулы (10):

60. Способ получения соли Формулы (11), включающий:

$$R_3$$
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_3
 R_4
 R_5
 R_7
 R_7

осуществление контакта соединения Формулы (9), или его соли, с *пара*толуолсульфоновой кислоты многидратом ($pTSA \cdot H_2O$),

$$R_3$$
 R_3
 R_3

где:

R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

 R_2 представляет собой H, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил.

- 61. Способ по п. 60, в котором контакт осуществляют в присутствии кислоты.
- 62. Способ по п. 61, в котором кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, *п*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту,

- аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию.
- 63. Способ по п. 62, в котором кислота представляет собой трифторуксусную кислоту (ТФУК).
- 64. Способ по любому из пп. 60 63, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 65. Способ по п. 64, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *м*-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 66. Способ по п. 65, в котором растворитель содержит ТГФ.
- 67. Способ по любому из пп. 60 66, в котором R_1 представляет собой аминозащитную группу.
- 68. Способ по п. 67, в котором аминозащитная группа представляет собой *трет*бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу(Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Troc).
- 69. Способ по п. 68, в котором аминозащитная группа представляет собой *тем*-бутилоксикарбонильную группу (Вос).
- 70. Способ по любому из пп. 60 69, в котором R_2 представляет собой C_{1-10} алкил.
- 71. Способ по п. 70, в котором R_2 представляет собой метил.
- 72. Способ по любому из пп. 60 71, где каждый R_3 представляет собой H.
- 73. Способ по п. 72, в котором соль Формулы (11) имеет структуру Формулы (12):

$$\begin{array}{c|c} CONH_2 & \oplus & O \\ \hline N & N & N \\ \hline \end{array}$$

74. Способ получения энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12), включающий:

$$\begin{array}{c|c} & & & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$$

- а) осуществление контакта смеси, содержащей(R)-нирапариб тозилат моногидрат и (S)-нирапариб тозилат моногидрат с водой и первым органическим растворителем;
- b) отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата; и
- с) осуществление контакта указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата со вторым органическим растворителем, водой или любой их комбинацией с получением кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.
- 75. Способ по п. 74, дополнительно включающий мокрый помол кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.
- 76. Способ по п. 74 или 75, дополнительно включающий прокаливание указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.
- 77. Способ по любому из пп. 74 76, в котором первый органический растворитель содержит ацетонитрил.
- 78. Способ по любому из пп. 74 77, в котором при осуществлении контакта применяют отношение воды к первому органическому растворителю (об./об.), составляющее от примерно 200:1 до примерно 1:200.
- 79. Способ по п. 78, в котором отношение воды к первому органическому растворителю (об./об.) составляет от примерно 5:1 до примерно 1:5.
- 80. Способ по любому из пп. 74 79, в котором указанный энантиомерно обогащенный (S)-нирапариб тозилат моногидрат после фильтрации находится во фракции фильтрата.
- 81. Способ по любому из пп. 74 80, в котором второй органический растворитель содержит ДМСО.
- 82. Способ по п. 81, включающий осуществление контакта указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с диметилсульфоксидом (ДМСО) и водой.
- 83. Способ по п. 81 или 82, в котором при осуществлении контакта применяют отношение воды к ДМСО (об./об.), составляющее от примерно 200:1 до примерно 1:200.

- 84. Способ по п. 83, в котором отношение воды к ДМСО (об./об.) составляет от примерно 5:1 до примерно 1:5.
- 85. Способ получения энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12),

$$\begin{array}{c|c} CONH_2 & \oplus & O \\ \hline \\ N & & N \\ \hline \\ H & & N \\ \end{array}$$

включающий:

а) осуществление контакта соли Формулы (13) с гидроксидом натрия и толуолом, с получением соединения Формулы (14);

$$H_2N$$
 H_2N
 H_2N

b) осуществление контакта соединения Формулы (15) с азидом натрия, этилацетатом и ДМСО, с получением соединения Формулы (16);

с) осуществление контакта соединения Формулы (14) с соединением Формулы (16) и ТФУК, с получением соединения Формулы (4);

d) осуществление контакта соединения Формулы (4) с трифторметансульфонатом меди (II) (Cu(OTf)₂), ТГФ и толуолом, с получением соединения Формулы (6);

е) осуществление контакта соединения Формулы (6) с гидроксидом лития и этанолом, с получением соли Формулы (8);

f) осуществление контакта соли Формулы (8) с CDI, ТФУК, N,N-диметидформамидом (ДМФА) и гидроксидом аммония, с получением соединения Формулы (10);

g) осуществление контакта соединения Формулы (10) с n-толуолсульфоновой кислоты моногидратом (pTsOH·H₂O) и ТГФ, с получением (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12);

$$\begin{array}{c|c} CONH_2 & \oplus & O \\ \hline N & N & \hline N & N \\ \hline \end{array}$$

- h) осуществление контакта (S)-нирапариба тозилата моногидрата Формулы (12) с ацетонитрилом и водой, с получением смеси;
- i) отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией, с получением энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата; и
- ј) осуществление контакта указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с ДМСО и водой, с получением кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.
- 86. Способ по п. 85, дополнительно включающий мокрый помол кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.
- 87. Способ по п. 85, дополнительно включающий прокаливание указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.
- 88. Соль Формулы (7),

$$R_3$$
 R_3
 R_3

где:

 R_1 представляет собой H или аминозащитную группу; каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил; и

А представляет собой катион.

- 89. Соль по п. 88, в котором катион представляет собой катион щелочного металла.
- 90. Соль по п. 89, где катион щелочного металла представляет собой катион лития.
- 91. Соль по любому из пп. 88 90, в котором R_1 представляет собой аминозащитную группу.
- 92. Соль по п. 91, в котором аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DМРМ), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Troc).
- 93. Соль по п. 92, в котором аминозащитная группа представляет собой *тем* бутилоксикарбонильную группу (Вос).
- 94. Соль по любому из пп. 88 93, где каждый R_3 представляет собой H.
- 95. Соль по п. 94, в котором соль Формулы (7) имеет структуру Формулы (8):

96. Способ получения соединения Формулы (17), или его соли, включающий:

$$\begin{array}{c}
H \\
N \\
\longrightarrow B(OH)_2
\end{array}$$
(17),

осуществление контакта соединения Формулы (18), или его соли, с н-бутиллитием и триизопропилборатом (B(Oi-Pr)₃),

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

где R₄ представляет собой уходящую группу.

97. Способ по п. 96, включающий осуществление контакта соединения Формулы (19), или его соли, с бензоилхлоридом и органическим соединением, с получением соединения Формулы (18) или его соли,

$$H_2N - R_4$$
 (19),

где R4 представляет собой уходящую группу.

- 98. Способ по п. 97, в котором указанное органическое соединение представляет собой триметиламин (ТЭА) или триметиламин (ТМА).
- 99. Способ по любому из пп. 96 98, в котором R4 представляет собой Вг.
- 100. Способ по любому из пп. 96 99, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 101. Способ по п. 100, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *т*етрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 102. Способ по п. 101, в котором растворитель содержит ТГФ.
- 103. Способ получения соединения Формулы (20), или его соли, включающий:

осуществление контакта соединения Формулы (17), или его соли, с солью Формулы (21) в присутствии катализатора,

104. Способ по п. 103, в котором осуществление контакта соединения Формулы (17) или его соли дополнительно включает осуществление контакта соли Формулы (22),

105. Способ по п. 104, в котором соль Формулы (21) и соль Формулы (22) находятся в соотношении (масс./масс.), составляющем от примерно 50:1 до примерно 1:50.

- 106. Способ по п. 105, в котором указанное соотношение составляет примерно (масс./масс.) 7:1.
- 107. Способ по любому из пп. 103 106, в котором осуществление контакта происходит в присутствии лиганда.
- 108. Способ по п. 107, в котором указанный лиганд содержит фосфиновый лиганд.
- 109. Способ по п. 108, в котором фосфиновый лиганд содержит DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, *t*BuXPhos, APhos, CyJohnPhos или любую их комбинацию.
- 110. Способ по п. 109, в котором фосфиновый лиганд содержит XPhos.
- 111. Способ по любому из пп. 103 110, в котором катализатор содержит металлический катализатор.
- 112. Способ по п. 111, в котором металлический катализатор содержит палладий.
- 113. Способ по п. 112, в котором металлический катализатор содержит ацетат палладия (II).
- 114. Способ по любому из пп. 103 113, в котором осуществление контакта происходит в присутствии основания.
- 115. Способ по п. 114, в котором основание содержит соль щелочного металла.
- 116. Способ по п. 115, в котором соль щелочного металла содержит Cs₂CO₃, CsHCO₃K₃PO₄, K₂HPO₄, KH₂PO₄, K₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃ или любую их комбинацию.
- 117. Способ по любому из пп. 103 116, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 118. Способ по п. 117, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *т*етрагидрофуран (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 119. Способ по п. 118, в котором растворитель содержит ТГФ.
- 120. Способ по любому из пп. 103 119, дополнительно включающий осуществление контакта соединения Формулы (20) или его соли с ацетонитрилом.
- 121. Способ получения соединения Формулы (23), или его соли, включающий:

$$\begin{array}{c|c}
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$$

 R_5 R_5 R_5 R_5 осуществление контакта соединения Формулы (17), или его соли, с HO OH ,

$$\begin{array}{c|c}
 & H \\
 & N \\
 & N \\
 & O \\$$

где каждый R_5 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил.

- 122. Способ по п. 121, где каждый R_5 независимо представляет собой C_{1-3} алкил.
- 123. Способ по п. 122, где каждый R_5 представляет собой метил.
- 124. Способ по п. 123, в котором соединение Формулы (23) или его соль имеет структуру Формулы (24),

$$\stackrel{\mathsf{H}}{\longrightarrow} \stackrel{\mathsf{O}}{\longrightarrow} \stackrel{\mathsf{O}}{\longrightarrow$$

- 125. Способ по любому из пп. 121 124, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 126. Способ по п. 125, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *т*ебутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 127. Способ по п. 126, в котором растворитель содержит ТГФ.
- 128. Способ получения соединения Формулы (20), или его соли, включающий:

осуществление контакта соединения Формулы (23), или его соли, с солью Формулы

$$\begin{array}{c|c}
 & H \\
 & N \\$$

129. Способ по п. 128, в котором осуществление контакта соединения Формулы (23), или его соли, дополнительно включает осуществление контакта соли Формулы (22),

- 130. Способ по п. 129, в котором соль Формулы (21) и соль Формулы (22) находятся в соотношении (масс./масс.), составляющем от примерно 50:1 до примерно 1:50.
- 131. Способ по п. 130, в котором указанное соотношение (масс./масс.) составляет примерно 7:1.
- 132. Способ по любому из пп. 128 131, в котором осуществление контакта происходит в присутствии лиганда.
- 133. Способ по п. 132, в котором указанный лиганд содержит фосфиновый лиганд.
- 134. Способ по п. 133, в котором фосфиновый лиганд содержит DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, *t*BuXPhos, APhos, CyJohnPhos или любую их комбинацию.
- 135. Способ по п. 134, в котором фосфиновый лиганд содержит XPhos.
- 136. Способ по любому из пп. 128 135, в котором катализатор содержит металлический катализатор.
- 137. Способ по п. 136, в котором металлический катализатор содержит палладий.
- 138. Способ по п. 137, в котором металлический катализатор содержит ацетат палладия (II).
- 139. Способ по любому из пп. 128 138, в котором осуществление контакта происходит в присутствии основания.
- 140. Способ по п. 139, в котором основание содержит соль щелочного металла.
- 141. Способ по п. 140, в котором соль щелочного металла содержит Cs₂CO₃, CsHCO₃K₃PO₄, K₂HPO₄, KH₂PO₄, K₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃ или любую их комбинацию.
- 142. Способ по любому из пп. 128 141, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 143. Способ по п. 142, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *т*етрагидрофуран (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 144. Способ по п. 143, в котором растворитель содержит ТГФ.
- 145. Способ по любому из пп. 128 144, дополнительно включающий осуществление контакта соединения Формулы (20) или его соли, с ацетонитрилом.
- 146. Способ получения соединения Формулы (25), или его соли, включающий:

осуществление контакта соединения Формулы (20), или его соли, с лигандом,

147. Способ по п. 146, дополнительно включающий осуществление контакта соединения Формулы (26), или его соли, с лигандом,

- 148. Способ по п. 147, в котором указанный лиганд содержит хиральный лиганд.
- 149. Способ по п. 148, в котором хиральный лиганд содержит лиганд Josiphos.
- 150. Способ по п. 149, в котором лиганд Josiphos cодержит Josiphos SL-J505-2, Josiphos SL-J013, Josiphos SL-J212, Josiphos SL-J011, Josiphos SL-N012 или любую их комбинацию.
- 151. Способ по любому из пп. 146 150, в котором осуществление контакта происходит в присутствии соли металла.
- 152. Способ по п. 151, в котором соль металла содержит тетрафторборат бис(норборнадиен)родия (I) (Rh(nbd)₂BF₄).
- 153. Способ по любому из пп. 146 152, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 154. Способ по п. 153, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *т*етрагидрофуран (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 155. Способ по п. 154, в котором растворитель содержит ДХМ.
- 156. Способ получения соединения Формулы (14), или его соли, включающий:

осуществление контакта соединения Формулы (25), или его соли, с основанием,

- 157. Способ по п. 156, в котором основание содержит гидроксид щелочного металла.
- 158. Способ по п. 157, в котором гидроксид щелочного металла содержит гидроксид натрия.
- 159. Способ по любому из пп. 156 158, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.
- 160. Способ по п. 159, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *т*етрагидрофуран (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 161. Способ по п. 160, в котором растворитель содержит этанол.
- 162. Способ получения соли Формулы (13), включающий:

осуществление контакта соединения Формулы (14), или его соли, с кислотой,

- 163. Способ по п. 162, в котором кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, *п*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию.
- 164. Способ по п. 163, в котором кислота представляет собой ЭСК.
- 165. Способ по любому из пп. 162 164, в котором в котором приведение в контакт происходит в присутствии растворителя.

- 166. Способ по п. 165, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *т*етрагидрофуран (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 167. Способ по п. 166, в котором растворитель содержит ацетонитрил, метанол, ДХМ или любую их комбинацию.
- 168. Способ по п. 167, в котором растворитель содержит ацетонитрил и метанол.
- 169. Способ по п. 168, в котором соотношение метанола к ацетонитрилу в растворителе составляет от 1% до 50% (об./об.).
- 170. Способ по п. 167, в котором растворитель содержит ацетонитрил и ДХМ.
- 171. Способ по п. 170, в котором соотношение ДХМ к ацетонитрилу в растворителе составляет от 1% до 50% (об./об.).
- 172. Способ получения соединения Формулы (21), OTs, или его соли, включающий:
- а) окисление соединения Формулы (28), ОН, или его соли, окислителем, с

получением соединения Формулы (29), о,или его соли; и

- b) осуществление контакта соединения Формулы (29) или его соли, с *п*толуолсульфоновым ангидридом.
- 173. Способ по п. 172, в котором окислитель представляет собой 2,2,6,6-третраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМРО).
- 174. Способ по п. 173, в котором окисление или осуществление контакта происходит в присутствии растворителя.
- 175. Способ по п. 174, в котором растворитель содержит N,N-диметидформамид (ДМФА), *т*етрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию.
- 176. Способ по п. 175, в котором растворитель содержит ДХМ.

177. Способ по любому из пп. 172 - 176, в котором окисление соединения Формулы (28),

Вос N OH, или его соли, происходит в присутствии бикарбоната натрия, бромида калия, сульфита натрия или любой их комбинации.

- 178. Способ по любому из пп. 172 177, в котором осуществление контакта соединения Формулы (29) или его соли происходит в присутствии триметиламина (ТЭА), воды, изопропилового спирта, азида натрия или любой их комбинации.
- 179. Способ по любому из пп. 172 178, в котором осуществление контакта соединения Формулы (29) или его соли приводит к получению смеси соединения Формулы (21),

180. Композиция Формулы (30), или ее соль,

где:

каждый R_1 независимо представляет собой H или аминозащитную группу; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1 ext{-}10}$ алкил, $C_{1 ext{-}10}$ галогеналкил или арил.

- 181. Композиция по п. 180, или ее соль, где каждый R_1 независимо представляет собой аминозащитную группу.
- 182. Композиция по п. 181, или ее соль, в которой аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Troc).
- 183. Композиция по п. 182, или ее соль, в которой аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонильную группу (Вос) или бензоил (Вz).
- 184. Композиция по любому из пп. 180 183, в которой каждый R_3 представляет собой H.

185. Композиция по п. 184, в котором соединение или его соль имеет структуру Формулы (25):

186. Композиция по п. 180, в которой соединение имеет структуру Формулы (25):

$$\begin{array}{c|c}
H & Boc \\
N & N
\end{array}$$
(25).

187. Композиция Формулы (31) или (32), или ее соль,

$$R_3$$
 R_3 R_3

где:

каждый R_1 независимо представляет собой H или аминозащитную группу; и каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $C_{1\text{--}10}$ алкил, $C_{1\text{--}10}$ галогеналкил или арил.

- 188. Композиция по п. 187, или ее соль, в которой каждый R_1 независимо представляет собой аминозащитную группу.
- 189. Композиция по п. 188, или ее соль, в которой аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Вос), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Сbz), *п*-метоксибензилкарбонил (Моz), ацетил (Ас), бензоил (Вz), *п*-метоксибензил (РМВ), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *п*-метоксифенил (РМР), 2-нафтилметиловый эфир (Nар), тозил (Тs) или трихлорэтилхлороформиат (Troc).
- 190. Композиция по п. 189, или ее соль, в которой аминозащитная группа представляет собой *трет*-бутилоксикарбонильную группу (Вос) или бензоил (Вz).
- 191. Композиция по любому из пп. 187 190, в которой каждый R_3 представляет собой H.
- 192. Композиция по п. 191, в которой соединение или его соль имеет структуру Формулы (20) или (26):

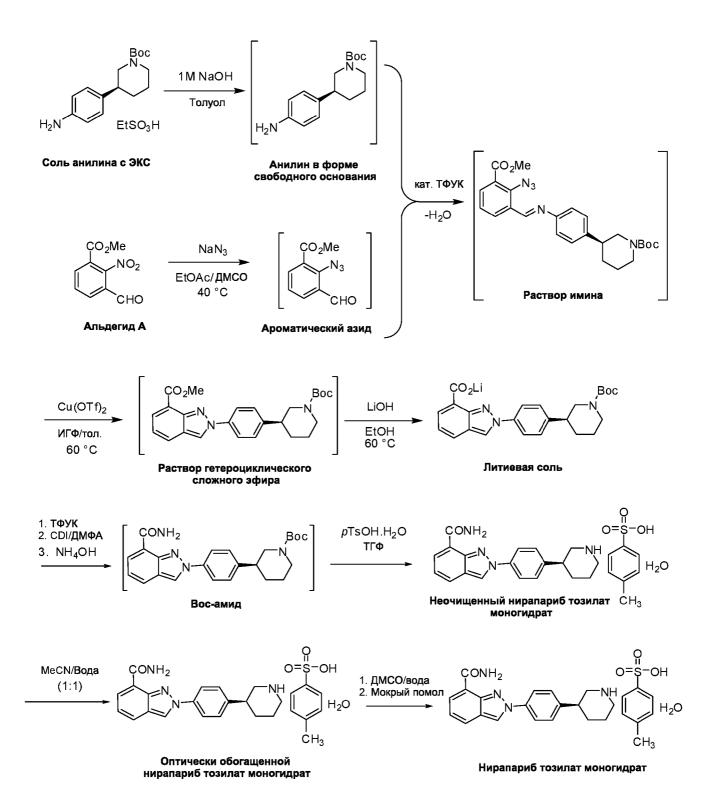
193. Композиция по п. 187, в которой соединение имеет структуру Формулы (20):

194. Композиция по п. 187, в которой соединение имеет структуру Формулы (26):

ФИГ. 1

Молекулярная масса: 276.37 Молекулярная масса: 386.51 Молекулярная масса: 201.26 Молекулярная масса: 199.25 Молекулярная масса: 353.43

ФИГ. 2



ФИГ. 3