

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041996**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.23

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
C07F 7/10 (2006.01)

(21) Номер заявки
201991779

(22) Дата подачи заявки
2010.01.14

**(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЯК КИНАЗ И РОДСТВЕННЫХ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(31) **61/144,991**

(56) WO-A1-2007070514

(32) **2009.01.15**

WO-A1-2007117494

(33) **US**

WO-A2-2009006389

(43) **2019.12.30**

(62) **201400575; 2010.01.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ИНСАЙТ ХОЛДИНГС
КОРПОРЕЙШН (US)**

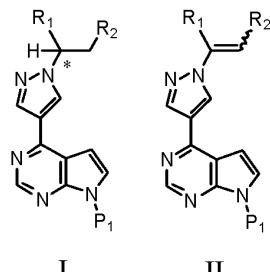
(72) Изобретатель:

**Чжоу Цзячэн, Лю Пинли, Лин Циянь,
Меткаф Брайан В., Мелони Дэвид,
Пань Юнчунь, Ксиа Майкл, Ли Мей,
Юэ Тай-Юйэнь, Роджерс Джеймс Д.,
Ван Хайшэн (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение касается способа получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы I. Изобретение также относится к промежуточному соединению формулы II.



B1

041996

041996

B1

Область техники

Настоящее изобретение касается способов получения хиральных замещенных пиразолилпирроло[2,3-d]пиrimидинов и родственных синтетических промежуточных соединений. Хиральные замещенные пиразолилпирроло[2,3-d]пиrimидины полезны как ингибиторы Янус киназ семейства протеинтироzin-киназ (JAK) для лечения воспалительных заболеваний, миелопroliferативных нарушений и других заболеваний.

Предшествующий уровень техники

Протеинкиназы (ПК) представляют собой группу ферментов, которые регулируют разнообразные важные биологические процессы, включая, среди прочего, рост клеток, выживание и дифференцировку, формирование органов и морфогенез, неоваскуляризацию, восстановление тканей и регенерацию. Протеинкиназы проявляют свои физиологические функции, катализируя фосфорилирование протеинов (или субстратов) и модулируя тем самым клеточные активности субстратов в различных биологических контекстах. Помимо функций в нормальных тканях/органах, многие протеинкиназы также играют более специализированные роли во множестве болезней человека, включая рак. Подмножество протеинкиназ (на которые также ссылаются как на онкогенные протеинкиназы), при нарушении, может вызвать образование опухолей и их рост, и дополнительно способствовать сохранению опухоли и ее развитию (Blume-Jensen P. et al., Nature 2001, 411(6835): 355-365). Поэтому онкогенные протеинкиназы представляют одну из наибольших и наиболее привлекательных групп белковых мишенией для вмешательства в рак и разработки лекарственных средств.

Протеинкиназы могут быть классифицированы как протеинкиназы рецепторного типа и нерецепторного типа. Рецепторные тирозин-киназы (РТК) имеют внеклеточную часть, трансмембранный домен, и внутриклеточную часть, тогда как нерецепторные тирозин-киназы являются целиком внутриклеточными.

Янус киназ семейство протеинтироzin-киназ (JAK) принадлежит к нерецепторному типу тирозин-киназ и включает члены семейства: JAK1 (известная также как Янус киназа-1), JAK2 (известная также как Янус киназа-2), JAK3 (известная также как Янус киназа, лейкоцит; JAKL; L-JAK и Янус киназа-3) и TYK2 (известная также как протеинтироzin-киназа 2).

Путь, включающий JAK и STAT (Переносчики Сигнала и Активаторы Транскрипции), задействован в передаче сигналов широкой области цитокинов. Цитокины представляют собой низкомолекулярные полипептиды или гликопротеины, которые стимулируют биологические реакции в фактически всех типах клеток. В общем, цитокиновые рецепторы не обладают внутренней тирозин-киназной активностью, и поэтому требуются рецептор-ассоциированные киназы для распространения фосфорилирующего каскада. JAK выполняют эту функцию. Цитокины связываются с их рецепторами, обусловливая димеризацию рецепторов, и это дает возможность JAK фосфорилировать друг друга, также как и специфические тирозиновые мотивы внутри цитокиновых рецепторов. STAT, которые узнают эти фосфотирозиновые мотивы, привлекаются к данному рецептору, и затем сами активируются JAK-зависимым тирозин-фосфорилирующим событием. После активации, STAT диссоциируют от данных рецепторов, димеризуются и перемещаются к данному ядру, связываясь со специфическими ДНК сайтами, и изменяют транскрипцию (Scott, M. J., C. J. Godshall, et al. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9).

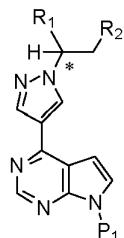
JAK семейство играет роль в цитокин-зависимой регуляции пролиферации и функции клеток, включенных в иммунную реакцию. JAK/STAT путь, и, в частности, все четыре члена семейства JAK, как предполагается, играют роль в патогенезе астматической реакции, хроническом обструктивном пульмо-нарном заболевании, бронхите и других родственных воспалительных заболеваниях нижних дыхательных путей. Кроме того, множественные цитокины, которые передают сигнал через JAK киназы, связаны с воспалительными заболеваниями или состояниями верхних дыхательных путей, такими как те, что поражают нос и синусы (например, ринит, синусит), независимо от того, являются ли они классическими аллергическими реакциями или нет. JAK/STAT путь также, как подразумевается, играет роль в воспалительных заболеваниях/состояниях глаза, включая, но не ограничиваясь этим, ирит,uveitis, склерит, конъюнктивит, также как и хронические аллергические реакции. Таким образом, ингибирование JAK киназ может играть полезную роль в терапевтическом лечении этих болезней.

Блокирование сигнальной трансдукции на уровне JAK киназ перспективно в плане разработки методов лечения рака у человека. Ингибирование JAK киназ, как также предусматривается, имеет терапевтические преимущества для пациентов, страдающих от иммунных нарушений кожи, таких как псориаз и сенсибилизация кожи. Соответственно, проводится широкий поиск ингибиторов Янус киназ или родственных киназ, и в ряде публикаций сообщается об эффективных классах соединений. Например, о некоторых JAK ингибиторах, включая (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклогексенилпропаннитрил, сообщается в публикации патента США № 2007/0135461, которая включена здесь путем отсылки.

Ввиду растущего спроса на соединения для лечения расстройств, связанных с ингибированием киназ, таких как Янус киназы, требуются новые и более эффективные пути для получения ингибиторов, таких как хиральные замещенные пиразолилпирроло[2,3-d]пиrimидины, и родственных им промежуточных соединений. Описанные здесь способы и соединения помогают удовлетворить эти и другие потребности.

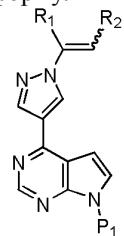
Сущность изобретения

Настоящее изобретение представляет, inter alia, способы получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы I



I

которые включают реакцию соединения формулы II



II

с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования;

где * указывает на хиральный углерод;

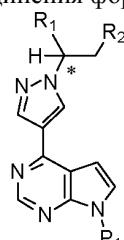
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂, -C(=O)O-R₃ и циано;

R₃ выбирают из C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-фторалкила; и

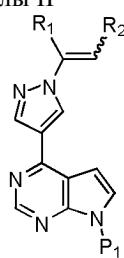
P₁ выбирают из группы, включающей бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсilyl)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоxикикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридинилметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоxисиметил (Bum), бензилоксисиметил (BOM), 2-тетрагидропиранил (THP), 2-(триметилсilyl)этоксисиметил (SEM) или N-пивалоилоксисиметил (POM).

Настоящее изобретение также представляет способы получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы I



I

включающие реакцию соединения формулы II



II

с газообразным водородом в присутствии рутениевого или родиевого катализатора, имеющего L₁,

где L₁ является хиральным фосфиновым лигандом;

где * указывает на хиральный углерод;

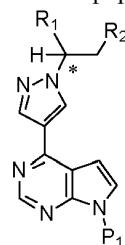
R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила;

R_2 выбирают из $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)O-R_3$ и циано;

R_3 выбирают из C_{1-4} -алкила или C_{1-4} -фторалкила; и

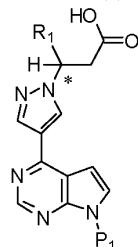
P_1 выбирают из группы, включающей бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтиксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтиксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилилметил, N,N' -диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиранил (THP), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM) или N -пивалоилоксиметил (POM).

Настоящее изобретение также представляет способы превращения соединения формулы I в соединение формулы Ic, включающие реакцию соединения формулы I



I

с металлическим гидроксидом с образованием соединения формулы Ic



Ic

где * указывает на хиальный углерод;

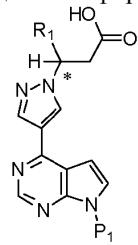
R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила;

R_2 является $-C(=O)O-R_3$;

R_3 выбирают из C_{1-4} -алкила или C_{1-4} -фторалкила; и

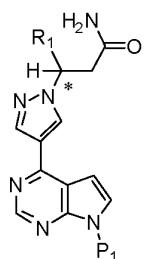
P_1 выбирают из группы, включающей бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтиксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтиксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилилметил, N,N' -диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиранил (THP), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM) или N -пивалоилоксиметил (POM) диэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилметил и трет-бутоксикарбонил.

Настоящее изобретение также представляет способ превращения соединения формулы Ic в соединение формулы Ib, включающий реакцию соединения формулы Ic



Ic

с аммиаком или гидроксидом аммония в присутствии связывающего реагента с образованием соединения формулы Ib



Ib

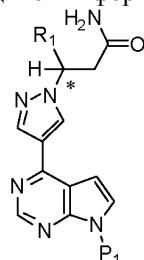
где * указывает на хиральный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила; и

P_1 выбирают из группы, включающей бензилоксикарбонил (Cbz),

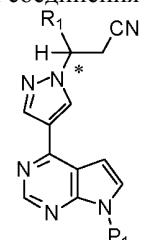
2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(trimетилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бutoксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридинилметил, N,N' -диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропирианил (THP), 2-(trimетилсилил)этоксиметил (SEM) или N -пивалоилоксиметил (POM).

Настоящее изобретение также представляет способы превращения соединения формулы Ib в соединение формулы Ia, включающие реакцию соединения формулы Ib



Ib

в условиях дегидратации с образованием соединения формулы Ia



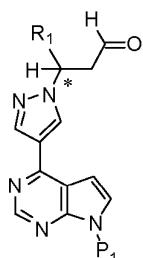
Ia

где * указывает на хиральный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила; и

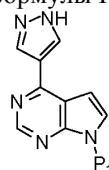
P_1 выбирают из группы, включающей бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(trimетилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бutoксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридинилметил, N,N' -диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропирианил (THP), 2-(trimетилсилил)этоксиметил (SEM) или N -пивалоилоксиметил (POM).

Настоящее изобретение также представляет способы получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Id



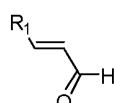
Id

которые включают реакцию соединения формул IV



IV

с соединением формулы V



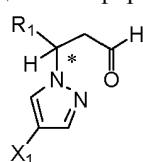
V

в присутствии хирального амина и органической кислоты;
где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

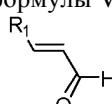
P₁ выбирают из группы, включающей бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридинилметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиранил (THP), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM) или N-пивалоилоксиметил (POM) диэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилилметил и трет-бутоксикарбонил.

Настоящее изобретение также представляет способы получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы VI



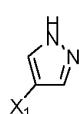
VI

которые включают реакцию соединения формулы V



V

с соединением формулы VII



VII

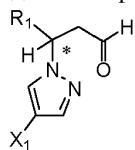
в присутствии хирального амина и органической кислоты;

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

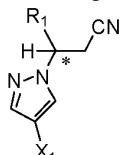
X₁ является галогеном.

Настоящее изобретение также представляет способ превращения соединения формулы VI в соединение формулы III, включающий обработку соединения формулы VI



VI

аммиаком или гидроксидом аммония и йодом с образованием соединения формулы VIII



VIII

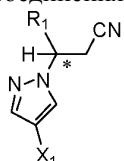
где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

P₁ выбирают из группы, включающей бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтиоксикарбонил (Troc), 2-(trimетилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2-трихлорэтиоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридинилметил, N,N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиранил (THP), 2-(trimетилсилил)этоксиметил (SEM) или N-пивалоилоксиметил (POM); и

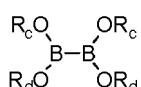
X₁ является галогеном.

Настоящее изобретение также представляет способ превращения соединения формулы VIII в соединение формулы IX, включающий реакцию соединения формулы VIII



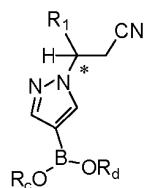
VIII

с соединением формулы B-1



B-1

с образованием соединения формулы IX:



IX

где * указывает на хиральный углерод;

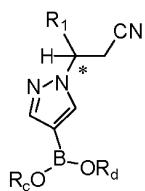
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

X₁ является галогеном; и

R_c и R_d, каждый, выбирают, независимо, из H и C₁₋₆-алкила; или

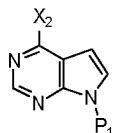
R_c и R_d, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C₁₋₄-алкильными группами.

Настоящее изобретение также представляет способы превращения соединения формулы IX в соединение формулы Ia, включающие реакцию соединения формулы IX



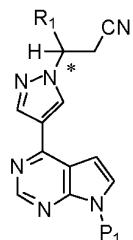
IX

с соединением формулы X



X

в присутствии палладиевого катализатора и основания, с образованием соединения формулы Ia



Ia

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фторалкила;

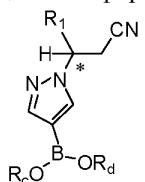
X₂ является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом;

P₁ выбирают из группы, включающей бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридинилметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиранил (THP), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM) или N-пивалоилоксиметил (POM); и

R_c и R_d, каждый, выбирают, независимо, из H и C₁₋₆алкила; или

R_c и R_d, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные кислородные атомы, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C₁₋₄алкильными группами.

В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет композиции, содержащие энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы IX



IX

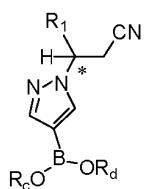
где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фторалкила; и

R_c и R_d, каждый, представляет собой, независимо, C₁₋₆алкил; или

R_c и R_d, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C₁₋₄алкильными группами.

Настоящее изобретение также представляет способы получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы IX



IX

которые включают пропускание композиции, содержащей рацемат соединения формулы IX, через хиральную хроматографическую ячейку, с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы IX;

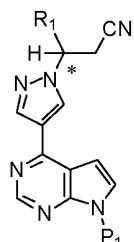
где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фторалкила; и

R_c и R_d, каждый, представляет собой, независимо, C₁₋₆алкил; или

R_c и R_d, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C₁₋₄алкильными группами.

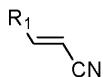
Настоящее изобретение представляет способы получения композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia



Ia

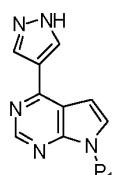
включающие:

а) обработку композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia, соединением формулы D-1



D-1

в присутствии первого основания в условиях, достаточных для образования соединения формулы IV



IV

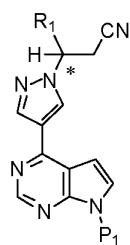
и (б) реакцию соединения формулы IV с соединением формулы D-1 в присутствии второго основания;

где * отвечает хиральному углероду;

P₁ является защитной группой; и

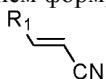
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фторалкила.

Настоящее изобретение также представляет способы получения композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia



Ia

включающие обработку композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia, соединением формулы D-1



D-1

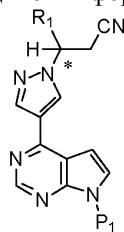
в присутствии основания в условиях, достаточных для образования рацемата соединения формулы Ia;

где * отвечает хиральному углероду;

P₁ является защитной группой; и

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила.

Настоящее изобретение также представляет способы получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia



Ia

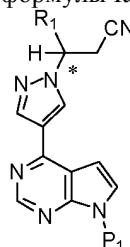
которые включают пропускание композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia, через хиральную хроматографическую ячейку с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia;

где * отвечает хиральному углероду;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

Настоящее изобретение представляет способы получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia



Ia

включающие:

(а) реакцию композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia, с хиральной кислотой в присутствии растворителя с образованием соли соединения формулы Ia;

(б) разделение композиции, содержащей энантиомерный избыток хиральной соли (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia; и

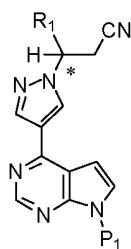
(с) обработку данной хиральной соли основанием с образованием композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia;

где * отвечает хиральному углероду;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

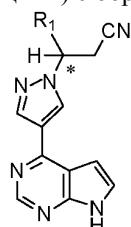
P₁ является защитной группой.

Настоящее изобретение также представляет способы превращения соединения формулы Ia в соединение формулы III, включающие реакцию соединения формулы Ia



Ia

в условиях депротектирования (снятия защиты) с образованием соединения формулы III



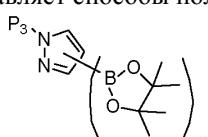
III

* отвечает хиральному углероду;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

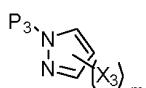
Настоящее изобретение также представляет способы получения соединения формулы XVI



XVI

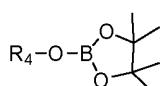
включающие:

(a) реакцию соединения формулы XVIII



XVIII

с приблизительно 1 или несколькими эквивалентами C₁₋₆-алкильного реагента Гриньяра или C₁₋₆-алкильного литиевого реагента с последующей обработкой приблизительно 1 или несколькими эквивалентами соединения формулы XVII



XVII

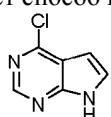
и (b) необязательно, повторную защиту продукта стадии (a) с получением соединения формулы XVI;

где P₃ является защитной группой; X₃ является галогеном;

R₄ является C₁₋₆-алкилом; и

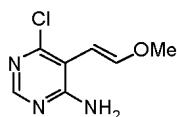
m является целым числом, которое выбирают из 1 и 2.

Настоящее изобретение также представляет способ получения соединения формулы XIa



XIa

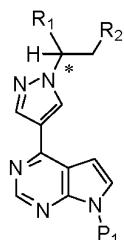
который включает обработку соединения формулы F-1



F-1

кислотой в условиях, достаточных для получения соединения формулы XIa.

Настоящее изобретение также представляет композиции, содержащие энантиомерный избыток (R)-или (S)-энантиомера соединения формулы I



I

где * отвечает хиральному углероду;

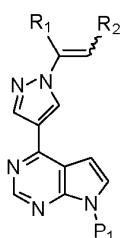
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂, -C(=O)O-R₃, -C(=O)OH и -C(=O)H;

R₃ выбирают из C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

Настоящее изобретение также представляет соединения формулы II



II

где R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂ и -C(=O)O-R₃;

R₃ выбирают из C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

Подробности одного или нескольких вариантов данного изобретения изложены в сопроводительных рисунках и приведенном ниже описании. Другие особенности, предметы и преимущества данного изобретения станут очевидными из описания и рисунков, а также из формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

В различных местах данной спецификации заместители соединений данного изобретения представлены в виде групп или в виде некоторого диапазона. В частности, предполагается, что данное изобретение включает каждую индивидуальную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C₁₋₆-алкил", как предполагается, представляет, индивидуально, метил, этил, C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил и C₆алкил.

Кроме того, предполагается, что некоторые особенности данного изобретения, которые, для ясности, описаны в контексте отдельных вариантов, могут также быть представлены в виде комбинации в одном варианте. И обратно, различные особенности данного изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте одного варианта, могут быть также представлены по отдельности или в виде любой подходящей субкомбинации.

Термин "n-членный", где n является целым числом, описывает, обычно, число кольцеобразующих атомов в составляющей, где число кольцеобразующих атомов равно n. Например, пиперидинил служит примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидрофталил является примером 10-членной циклоалкильной группы.

Для соединений данного изобретения, в которых переменная появляется более одного раза, каждая переменная может представлять другую составляющую, которую выбирают, независимо, из группы, определяющей данную переменную. Например, там, где описана структура, которая имеет две группы R, присутствующие одновременно на том же самом соединении, эти две группы R могут представлять разные составляющие, которые выбирают, независимо, из группы, определенной для R. В другом примере, когда составной, необязательно, заместитель имеет обозначение:

то предполагается, что заместитель R может встречаться р раз на кольце, и R в каждом случае может представлять другую составляющую. Понятно, что каждая группа R может заменять любой атом водорода, присоединенный к кольцевому атому, включая один или оба из $(\text{CH}_2)_n$ водородных атомов. Кроме того, в вышеприведенном примере, если переменная Q включает, по определению, водороды, такие как когда Q является CH_2 , NH и т.д., любой плавающий заместитель, такой как R в вышеприведенном примере, может заменять водород данной переменной Q, так же как и водород в любой другой непеременной компоненте данного кольца.

Для соединений данного изобретения, в которых переменная появляется более одного раза, каждая переменная может представлять другую составляющую, которую выбирают, независимо, из группы, определяющей данную переменную. Например, там, где описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют на том же самом соединении, данные две группы R могут представлять различные составляющие, которые выбирают, независимо, из группы, определенной для R.

Как здесь используется, фраза "замещенный, необязательно", означает незамещенный или замещенный. Как здесь используется, термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Как здесь используется, фраза "замещенный оксо" означает, что два водородных атома удалены от атома углерода и заменены кислородом, связанным двойной связью с данным атомом углерода. Понятно, что замещение на данном атоме ограничивается валентностью.

Как здесь используется, термин "алкил", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается насыщенной углеводородной группы, которая может быть с прямой или разветвленной цепью. В некоторых вариантах данная алкильная группа содержит 1-12, 1-8 или 1-6 углеродных атомов. Примеры алкильных составляющих включают, но не ограничиваясь этим, химические группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропил, н-гептил, н-октил и тому подобное. В некоторых вариантах данная алкильная составляющая представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил или 2,4,4-триметилпентил. В некоторых вариантах данная алкильная составляющая представляет собой метил.

Как здесь используется, термин "алкилкарбоксамид" или "алкиламинокарбонил" касается группы формулы $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ (алкил). В некоторых вариантах каждая алкильная группа имеет от 1 до 6 углеродных атомов.

Как здесь используется, "алкенил", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается алкильной группы, имеющей одну или несколько двойных связей углерод-углерод. В некоторых вариантах, алкенильная составляющая содержит 2-10 или 2-6 углеродных атомов. Пример алкенильных групп включает, но не ограничиваясь этим, этиенил, н-пропенил, изопропенил, н-бутенил, втор-бутенил и тому подобное.

Как здесь используется, "алкинил", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается алкильной группы, имеющей одну или несколько тройных связей углерод-углерод. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваясь этим, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах алкинильная составляющая содержит 2-10 или 2-6 углеродных атомов.

Как здесь используется, термин "алкокси", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается группы формулы $-\text{O}-\text{алкил}$. Пример алкоксигрупп включает метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и тому подобное. В некоторых вариантах каждая алкильная группа имеет от 1 до 6 углеродных атомов.

Как здесь используется, термин "алкоксикарбонил" касается группы формулы $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{алкил}$. В некоторых вариантах каждая алкильная группа имеет от 1 до 6 углеродных атомов.

Как здесь используется, термин "три- C_{n-m} алкилсилил" касается группы формулы $-\text{Si}(\text{алкил})_3$, где каждая алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах каждая алкильная группа имеет от 1 до 6 углеродных атомов.

Как здесь используется, термин "три- C_{n-m} алкилсилилокси" касается группы формулы $-\text{OSi}(\text{алкил})_3$, где каждая алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах каждая алкильная группа имеет от 1 до 6 углеродных атомов.

Как здесь используется, термин "арил", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается моноциклической или полициклической (например, имеющей 2, 3 или 4 слитых кольца) ароматической углеводородной составляющей, такой как, но не ограничиваясь этим, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценил, фенантренил и тому подобное. В некоторых вариантах данная арильная составляющая может быть дополнительно слита с циклоалкильным кольцом. В некоторых вариантах, арильные группы имеют от 6 до 20 углеродных атомов, от приблизительно 6 до 10 углеродных атомов или от приблизительно 6 до 8 углеродных атомов.

Как здесь используется, термин "ариламино" касается группы формулы $-\text{NH}$ (арил).

Как здесь используется, термин "карбокси" касается группы формулы $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Как здесь используется, термин "циклоалкил", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается неароматической циклической углеводородной составляющей, которая может содержать, необязательно, одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп как часть данной

кольцевой структуры. Циклоалкильные группы могут включать моно-или полициклическую (например, имеющую 2, 3 или 4 слитых или ковалентно связанных колец) кольцевую системы. Один или несколько кольцеобразующих углеродных атомов циклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильных связей. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентинил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, адамантил и тому подобное. В некоторых вариантах циклоалкильная группа является циклопентилом.

Как здесь используется, термин "галогеналкил", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается алкильной группы, имеющей от одного атома галогена до $2n+1$ галогеновых атомов, которые могут быть одинаковыми или различными, где "n" равно числу углеродных атомов в данной алкильной группе.

Как здесь используется, термин "фторированный алкил", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается алкильной группы, имеющей от одного атома фтора до $2n+1$ атомов фтора, которые могут быть одинаковыми или различными, где "n" равно числу углеродных атомов в данной алкильной группе. В некоторых вариантах данной фторированной алкильной группой является трифторметил.

Как здесь используется, термины "гало" и "галоген", примененные отдельно или в комбинации с другими терминами, касаются фтора, хлора, брома и йода.

Как здесь используется, термин "гетероарил", "гетероарильное кольцо" или "гетероарильная группа", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается моноциклической или полициклической (например, имеющей 2, 3 или 4 слитых кольца) ароматической углеводородной составляющей, которая имеет один или несколько гетероатомных кольцевых членов, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах данное гетероарильное кольцо или группа имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S. В некоторых вариантах данное гетероарильное кольцо или группа имеет 1 или 2 кольца. Когда данная гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного кольцевого члена, данные гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах данная гетероарильная составляющая может быть дополнительно слита с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничений, пиридил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил и тому подобное. В некоторых вариантах данная гетероарильная группа имеет от 1 до приблизительно 20 углеродных атомов, и в дополнительных вариантах от приблизительно 3 до приблизительно 20 углеродных атомов. В некоторых вариантах гетероарильная группа содержит от приблизительно 3 до приблизительно 14, от приблизительно 4 до приблизительно 14, от приблизительно 3 до приблизительно 7 или от 5 до 6 кольцеобразующих атомов. В некоторых вариантах данная гетероарильная группа имеет от приблизительно 1 до приблизительно 4, от приблизительно 1 до приблизительно 3 или от приблизительно 1 до приблизительно 2 гетероатомов. На связывающую гетероарильную группу здесь ссылаются как на "гетероарилен."

Как здесь используется, термин "гетероариламино" касается группы формулы -NH(гетероарил).

Как здесь используется, термин "гетероциклоалкил" касается неароматических гетероциклов, включая циклизированный алкил, алкенил и алкинильную группу, где один или несколько кольцеобразующих углеродных атомов заменен гетероатомом, таким как атом O, N или S. Гетероциклоалкильные группы включают моноциклическую и полициклическую (например, имеющую 2, 3 или 4 слитых кольца) системы, также как и спироциклы. Примеры "гетероциклоалкильных" групп включают морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тому подобное. Кольцеобразующие углеродные атомы и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть замещены, необязательно, оксо или сульфидо. В определение гетероциклоалкила также включены составляющие, которые имеют одно или несколько ароматических колец, слитых (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, фталимилидом, нафталимилидом и бензо производными гетероциклов. Данная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцеобразующий углеродный атом или кольцеобразующий гетероатом. Гетероциклоалкильная группа, содержащая слитое ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцеобразующий атом, включая кольцеобразующий атом данного слитого ароматического кольца. В некоторых вариантах данная гетероциклоалкильная группа имеет от приблизительно 1 до приблизительно 20 углеродных атомов, и в дополнительных вариантах - от приблизительно 3 до приблизительно 20 углеродных атомов. В некоторых вариантах гетероциклоалкильная группа содержит от приблизительно 3 до приблизительно 14, от приблизительно 4 до приблизительно 14, от приблизительно 3 до приблизительно 7 или от 5 до 6 кольцеобразующих атомов. В некоторых вариантах данная гетероциклоалкильная группа имеет от приблизительно 1 до приблизительно 4, от приблизительно 1 до приблизительно 3 или от приблизительно 1 до приблизительно 2 ге-

teroатомов. В некоторых вариантах данная гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных или тройных связей. В некоторых вариантах данная гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных или тройных связей. На связывающую гетероциклоалкильную группу здесь ссылаются как на "гетероциклоалкилен."

Как здесь используется, термин "оксо" касается группы формулы =O.

Как здесь используется, термин "трифлатная группа" касается трифторметилсульфонилокси группы.

Как здесь используется, термин "тозилатная группа" касается п-толилсульфонилокси группы.

Описанные здесь процессы могут подвергаться мониторингу в соответствии с любым подходящим методом, известным в данной области. Например, образование продукта может контролироваться спектроскопическими методами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, или спектрофотометрическими методами (например, УФ-видимой); или хроматографическими методами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ), или с использованием других подобных способов.

Как здесь используется, термин "реакция" применяется, как это известно в данной области, и обычно касается сведения вместе химических реагентов таким образом, чтобы обеспечить их взаимодействие на молекулярном уровне с осуществлением химического или физического превращения. В некоторых вариантах данная реакция включает два реагента, где один или несколько эквивалентов второго реагента используются с учетом первого реагента. Реакционные стадии описанных здесь процессов могут проводиться в течение такого времени и при таких условиях, которые подходят для получения идентифицированного продукта.

Как здесь используется, термин "хиральная хроматография" или "хиральная хроматографическая колонка" или "хиральная колонка" касается хроматографического устройства или метода для разделения смесей энантиомеров или диастереомеров, которые растворены в подвижной фазе. Когда в сочетании с любым из вышеупомянутых терминов используется термин "препартивный", это означает, что данное устройство или метод имеют достаточный масштаб для выделения соответствующих количеств требуемого энантиомера или диастереомера. Иллюстративные методы разделения, подходящие для хиральной хроматографии, включают высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), сверхкритическую жидкостную хроматографию (СЖХ), обе в режиме пакетной обработки и непрерывной обработки, например, ХПС (хроматография с псевдодвижущимся слоем), и родственные методы. В способе настоящего изобретения могут использоваться любые хроматографические методы для разделения рацемических соединений с получением оптически чистого требуемого энантиомера. Такие методы включают, но не ограничиваясь этим, традиционную одноколоночную пакетную хроматографию, непрерывную хроматографию, или стационарный, последовательный инъекционный способ (как описано, например, в патенте США № 5630943 и РСТ публикации № WO 98/51391). Непрерывные хроматографические методы включают, но не ограничиваясь этим, мультиколоночные непрерывные хроматографические методы, включая такие противоточные хроматографические процессы, как ХПС (как описано, например, в патентах США № 2985589, 4402832 и 4498991), или нестационарные непрерывные хроматографические методы, известные как "Varicol™" метод (как описано, например, в патентах США № 6136198, 6375839, 6413419 и 6712973).

При разделении энантиомеров эти методы включают использование хиральной стационарной фазы. Ахиральная стационарная фаза может быть использована для разделения диастереомеров. Термин "стационарная фаза" касается подходящего инертного материала-носителя, на который нанесен или иммобилизован взаимодействующий агент.

Как здесь используется, термин "хиральная стационарная фаза" относится к стационарным фазам, в которых данным взаимодействующим агентом является энантиомерно обогащенный расщепляющий агент, например, иммобилизованный путем покрытия, путем химического связывания или путем инсолюбилизации посредством сшивания на инертном материале-носителе. Подходящий инертный материал-носитель является, преимущественно, макропористым, например, структурированный полистирол, поликариламид, полиакрилат, окись алюминия, кизельгур (диатомовый), кварц, каolin, оксид магния или диоксид титана. В некоторых вариантах данный инертный материал-носитель содержит силикагель. Средний диаметр частиц набивочного материала варьирует в зависимости от объемной скорости потока растворителя, текущего в данной хроматографической системе. В некоторых вариантах, он составляет от 1 до 300 мкм, от 2 до 100 мкм, от 5 до 75 мкм или от 10 до 30 мкм. Соответствующий выбор среднего диаметра частиц набивочного материала поможет отрегулировать падение давления в данном хроматографическом процессе и эффективность набивочного материала. Примерами стационарных фаз, содержащих энантиомерно обогащенный расщепляющий материал, являются, например, фазы, основанные либо на синтетических либо на природных хиральных полимерах, макроциклические фазы, лиганд-обменные фазы и фазы типа пиркловских. Такие хиральные стационарные фазы известны и имеются в продаже. В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза дериватизирована с, по меньшей мере, одним производным сахара, и, в частности, является дериватизированным полисахаридом, который

выбирают из амилозного, целлюлозного, хитозанового, ксиланового, курдланового, декстронового и инуланового класса полисахаридов. В некоторых вариантах данная хиальная стационарная фаза является членом амилозного или целлюлозного класса полисахаридов. В частности, подходят эфиры и карбаматы этих материалов. В дополнительных вариантах хиальную стационарную фазу выбирают из целлюлоза фенилкарбаматных производных, таких как целлюлоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel Chemical Industries, Ltd. (Daicel), в виде "Chiralcel® OD" или "Chiralpak® IB", где данное карбаматное производное связано с целлюлозным оставом); целлюлоза трибензоатные производные, такие как целлюлоза три 4-метилбензоат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OJ"); целлюлоза трициннат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OK"); амилаза фенил- и бензилкарбаматных производных, таких как амилоза трис[(S)- α -метилбензилкарбамат] (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® AS"); амилоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® AD" или "Chiralpak® IA", где данное карбаматное производное связано с амилозным оставом); амилоза 3,4-замещенный фенилкарбамат или амилоза 4-замещенный фенилкарбамат; и амилоза трициннат. В некоторых вариантах данная хиальная фаза является членом семейства фаз Пиркля (Pirkle); предпочтение отдается (S,S) Whelk-O®1 и (R,R) Whelk-O®1 (имеются на фирме Regis technologies Inc.).

Как здесь используется, термин "подвижная фаза" относится к растворителю или смеси растворителей, в которой растворена смесь энантиомеров, которые предстоит разделить. Подходящими растворителями для использования в препаративных хроматографических процессах согласно данного изобретения являются растворители, которые, как известно, применяются в аналитической хроматографии. В жидкостной хроматографии обычно используются неполярные, полярные протонные или апротонные растворители, или их смеси. В сверхкритической хроматографии предпочитают использовать смеси диоксида углерода и полярных протонных растворителей. Подходящими неполярными растворителями служат, например, углеводороды, такие как, например, н-пентан, н-гексан, гексаны, н-гептан, гептаны, циклогексан и метилциклогексан. Подходящими протонными или апротонными растворителями являются, например, спирты, в частности, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, простые эфиры, например, метил-трет-бутиловый эфир, сложные эфиры, например, этилацетат, галогенированные углеводороды и ацетонитрил. Добавление воды, кислоты (например, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифтормукосной кислоты) или основания (например, органических оснований, например, триэтиламин) в количестве, например, меньшем 1% (объем/объем), в растворитель может оказывать положительные эффекты.

В жидкостной хроматографии могут использоваться C₁-C₃спирты или смеси этих спиртов с углеводородами, например, н-гексаном или н-гептаном. В сверхкритической хроматографии могут использоваться смеси диоксида углерода и полярных протонных растворителей, например, метанола. Оптимальный растворитель (комбинация) может быть отобран с использованием известных в данной отрасли методов. При использовании другой стационарной фазы может быть найден иной оптимальный растворитель (комбинация).

Соединения настоящего изобретения также включают фармацевтически приемлемые соли раскрытых здесь соединений. Как здесь используется, термин "фармацевтически приемлемая соль" касается соли, полученной путем добавления фармацевтически приемлемой кислоты или основания к раскрытому здесь соединению. Как здесь используется, фраза "фармацевтически приемлемый" касается вещества, которое приемлемо для использования в фармацевтических приложениях с токсикологической точки зрения и не взаимодействует неблагоприятно с данным активным ингредиентом. Фармацевтически приемлемые соли, включая моно- и би-соли, включают, но не ограничиваясь этим, полученные из органических и неорганических кислот, таких как, но не ограничиваясь этим, уксусная, молочная, лимонная, кокичная, виннокаменная, янтарная, фумаровая, малеиновая, малоновая, миндалевая, яблочная, щавелевая, пропионовая, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, азотная, серная, гликоловая, пироноградная, метансульфоновая, этансульфоновая, толуолсульфоновая, салициловая, бензойная, и в такой же мере известные приемлемые кислоты. Перечень подходящих солей можно найти в работах Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), которые включены здесь во всей полноте путем отсылки.

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты (депротектирование) с различных химических групп. Необходимость в защите и депротектировании, и выбор подходящих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области. С химией защитных групп можно ознакомиться, например, в работе Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007, которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. Корректировки к защитным группам и методам образования и расщепления, описанным здесь, могут быть сделаны как необходимые в свете различных заместителей.

Реакции описанных здесь процессов могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть в значительной мере нереакционными в отношении исходных материалов (реактивов), промежуточных соединений или продуктов при температурах, при которых проводятся данные реакции,

например, температурах, которые могут варьировать от температуры замерзания данного растворителя до температуры его кипения. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или смеси нескольких растворителей. В зависимости от конкретной реакционной стадии, могут быть выбраны подходящие растворители для конкретной реакционной стадии. В некоторых вариантах, реакции могут проводиться при отсутствии растворителя, таких как когда, по меньшей мере, один из реагентов является жидкостью или газом.

Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дигромхлорметан, бромоформ, хлороформ, бромхлорметан, дигромметан, бутил хлорид, дихлорметан, тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, а,а,а-трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дигромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси и тому подобное.

Подходящие эфирные растворители включают: диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, диэтиловый эфир, этиленгликоль диметиловый эфир, этиленгликоль диэтиловый эфир, диэтиленгликоль диметиловый эфир, диэтиленгликоль диэтиловый эфир, триэтиленгликоль диметиловый эфир, анизол, трет-бутил метиловый эфир, их смеси и тому подобное.

Подходящие протонные растворители могут включать, в качестве примера и без ограничений, воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, i-бутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, нео-пентиловый спирт, трет-пентиловый спирт, диэтиленгликоль монометиловый эфир, диэтиленгликоль моноэтиловый эфир, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин.

Подходящие аprotонные растворители могут включать, в качестве примера и без ограничений, тетрагидрофуран (ТГФ), N,N-диметилформамид (ДМФА), N,N-диметилацетамид (ДМА), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1Н)-пиrimидинон (ДМПИ), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (ДМИ), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропионамид, тетраметилмочевина, нитрометан, нитробензол или гексаметилфосфорамид.

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, m-, o- или p-ксилен, октан, индан, нонан или нафталин.

В качестве растворителей могут также использоваться сверхкритический диоксид углерода и ионные жидкости.

Реакции описанных здесь процессов могут быть осуществлены при соответствующих температурах, которые могут быть легко определены специалистом в данной области. Температуры реакции будут зависеть от, например, точек плавления и кипения данных реагентов и растворителя, если таковой существует; термодинамики данной реакции (например, сильно экзотермические реакции необходимо проводить при сниженных температурах); и кинетики данной реакции (например, высокий активационный энергетический барьер может потребовать повышенных температур). "Повышенная температура" относится к температурам выше комнатной (около 22°C).

Реакции описанных здесь процессов могут осуществляться на воздухе или под инертной атмосферой. Типично реакции, содержащие реагенты или продукты, которые являются в значительной степени реакционными в отношении воздуха, могут проводиться с использованием чувствительных к воздуху синтетических методов, которые хорошо известны специалисту в данной области.

В некоторых вариантах получение соединений может включать добавление кислот или оснований для влияния, например, на катализ желательной реакции или образование солевых форм, таких как кислые соли присоединения.

Иллюстративными кислотами могут быть неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту. Органические кислоты включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную (бутановую) кислоту, бензойную кислоту, 4-нитробензойную кислоту, метансульфоновую кислоту, p-толуолсульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, виннокаменную кислоту, трифтруксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, 2-масляную кислоту, винилкускусную кислоту, пентановую кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту и деценовую кислоту.

Иллюстративные основания включают гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия и карбонат калия. Некоторые иллюстративные сильные основания включают, но не ограничиваясь этим, гидроксид, алcoxиды, металлические амиды, металлические гидриды, металлические диалкиламиды и ариламины, где алcoxиды включают литиевые, натриевые и калиевые соли метила, этила и трет-бутил оксиды; металлические амиды включают амид натрия, амид калия и амид лития; металлические гидриды включают гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и металлические диалкиламиды включают натриевые и калиевые соли метила, этила, n-пропила, изопропила, n-

бутила, трет-бутила, триметилсилила и циклогексил замещенные амиды.

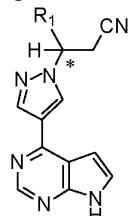
Настоящее изобретение также включает солевые формы описанных здесь соединений. Примеры солей (или солевых форм) включают, но не ограничиваясь этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочи, или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и тому подобное. В общем солевые формы могут быть получены путем реакции свободного основания или кислоты со стехиометрическими количествами или с избытком необходимой солеобразующей неорганической или органической кислоты или основания в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей. Перечни подходящих солей можно найти в работе 35 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, с. 1418, которая включена здесь в своей полноте путем отсылки.

После получения соединений в соответствии с описанными здесь способами, могут быть использованы обычные операции выделения и очистки, такие как концентрирование, фильтрация, экстракция, твердофазная экстракция, рекристаллизация, хроматография и тому подобное, для выделения необходимых продуктов.

В некоторых вариантах, соединения данного изобретения и их соли в значительной степени выделены. Под фразой "в значительной степени выделены", имеется в виду, что данное соединение, по меньшей мере, частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное выделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением данного изобретения. Значительное выделение может включать композиции, содержащие, по меньшей мере, около 50%, по меньшей мере, около 60%, по меньшей мере, около 70%, по меньшей мере, около 80%, по меньшей мере, около 90%, по меньшей мере, около 95%, по меньшей мере, около 97%, или, по меньшей мере, около 99% по весу соединения данного изобретения или его соли. Способы выделения соединений и их солей являются рутинными в данной области.

Способы и промежуточные соединения.

Настоящее изобретение представляет, inter alia, способы синтеза нитрильных соединений формулы III и их промежуточных соединений, которые полезны как ингибиторы JAK киназ. В одном аспекте, данный способ представляет собой метод гидрирования. В некоторых вариантах, данный способ представляет собой метод асимметричного гидрирования, который дает энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера JAK ингибитора или его промежуточного соединения. В другом аспекте, данный способ представляет собой метод асимметричного присоединения аза-Михаэла (aza-Michael), который дает энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера JAK ингибитора или его промежуточного соединения.



III

В еще одном аспекте настоящее изобретение представляет способ обогащения энантиомерного избытка соединений формулы III с помощью методов хирального разделения или хирального расщепления солей. В некоторых вариантах, эти способы включают хиральное разделение (такое как хиральная preparative хроматография) или хиральное расщепление солей промежуточных соединений, а затем последующую реакцию с образованием соединений формулы III. В некоторых вариантах данное изобретение также представляет способ рацемизации нежелательных энантиомеров промежуточных соединений для получения соединений формулы III, которые затем могут быть расщеплены с получением энантиомерного избытка необходимого энантиомера с помощью описанных ранее методов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение представляет способы получения промежуточных соединений, полезных для получения соединений формулы III. В другом аспекте настоящее изобретение представляет промежуточные соединения из любых описанных здесь промежуточных соединений. В еще одном аспекте настоящее изобретение представляет энантиомерно обогащенные композиции из любых описанных здесь промежуточных соединений, при условии, что данные промежуточные соединения имеют, по меньшей мере, один хиральный центр.

Описанные здесь способы включают методы получения соединений и промежуточных соединений и их композиций, где R₁ выбирают из циклопентила, метила и трифторметила. В некоторых вариантах R₁ является циклопентилом или циклопропилом. В некоторых вариантах R₁ является циклопентилом. В некоторых вариантах R₁ является метилом. В некоторых вариантах R₁ является трифторметилом. Эти варианты применимы к любым промежуточным соединениям или соединениям, описанным здесь, в любом из соответствующих методов.

В некоторых вариантах данный способ может использоваться для получения соединения формулы III, которое является 3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-

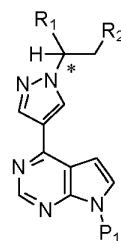
ил]пропаннитрилом или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах данный способ может быть использован для получения соединения формулы III, которое является (3R)-3-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрилом или его фармацевтически приемлемой солью. Понятно, что описанные здесь способы включают методы получения этих соединений, в частности, (3R)-3-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила.

Способы получения некоторых промежуточных соединений можно найти в патентной публикации США № US 20070135461, опубликованной 14 июня 2007 года (Appl. Ser. № 11/637545, от 12 декабря 2006 года); и патентной заявке США № 12/138082, от 12 июня 2008 года, которые включены здесь во всей полноте путем отсылки.

I. Способы катализитического гидрирования (включая методы асимметрического гидрирования).

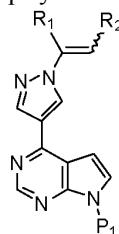
Соединения формулы III могут быть получены путем катализитического гидрирования соединения формулы II с получением соединения формулы I, которое затем может быть превращено в соединение формулы III посредством стадий трансформирования и/или депротектирования функциональной группы. В некоторых вариантах данные способы приводят к образованию соединения формулы I как рацемата, тогда как в более предпочтительных вариантах данные способы дают энантиомерный избыток (S)- или (R)-энантиомера соединения формулы I. Одна стадия данного способа включает гидрирование α,β -ненасыщенных соединений формулы II, как показано ниже.

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей соединение формулы I



I

который включает реакцию соединения формулы II



II

с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования;

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фторалкила;

R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂, -C(=O)O-R₃ и циано;

R₃ выбирают из C₁₋₄алкила или C₁₋₄фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах R₁ выбирают из циклопентила, метила и трифторметила. В некоторых вариантах R₁ является циклопентилом или циклопропилом. В некоторых вариантах R₁ является циклопентилом. В некоторых вариантах R₁ является метилом. В некоторых вариантах R₁ является трифторметилом.

В некоторых вариантах R₂ является -C(=O)O-R₃. В некоторых вариантах R₂ является -C(=O)OCH₃. В некоторых вариантах R₂ является циано.

В некоторых вариантах R₃ выбирают из C₁₋₄алкила. В некоторых вариантах R₃ выбирают из метила.

Фигурный символ для связи, соединенной с R₂, указывает, что данное соединение может быть в (E)- или (Z)-конформации. В некоторых вариантах, когда R₂ является циано или -C(=O)-NH₂, данное соединение формулы II является (Z)-изомером, и когда R₂ является -C(=O)O-R₃, данное соединение формулы II является (E)-изомером. В некоторых вариантах данное соединение формулы II является (Z)-изомером. В некоторых вариантах соединение формулы II является (E)-изомером.

В некоторых вариантах P₁ является -CH₂OOC(=O)C(CH₃)₃. В некоторых вариантах P₁ выбирают из -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃. Соответствующие P₁ защитные группы включают, но не ограничиваясь этим, защитные группы для аминов, описанные в работе Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с. 696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая

включена здесь во всей полноте путем отсылки. В некоторых вариантах защитная группа для данной группы Р₁ представляет собой такую группу, которая является стабильной в условиях для удаления защитной группы Р₂ на других стадиях способа, описанного ниже. В некоторых вариантах Р₁ является группой, которая резистентна к кислотным условиям при комнатной температуре. В некоторых вариантах Р₁ является группой, которая не удаляется в среде хлористоводородной кислоты с нормальностью от приблизительно 1 до приблизительно 5 н. при комнатной температуре, при температуре от приблизительно 10 до приблизительно 40°C, при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 40°C или при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах Р₁ представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(trimетилсилил)этоксикарбонил (Teoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), трет-бutoксикарбонил (Boc), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBoc), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилиметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бutoксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), или 2-тетрагидропиранил (THP). В некоторых вариантах Р₁ представляет собой три(C₁₋₄алкил) силил (например, три(изопропил)силил). В некоторых вариантах Р₁ является 1,1-диэтоксиметилом. В некоторых вариантах Р₁ является 2-(trimетилсилил)этоксиметилом (SEM). В некоторых вариантах Р₁ является N-пивалоилоксиметилом (POM).

В некоторых вариантах данный способ дает композицию, содержащую рацемат соединения формулы II. Там, где требуется рацемат, может быть использован любой катализатор гидрирования, известный в данной области. В некоторых вариантах катализатором гидрирования является палладий на углероде.

В других вариантах данный способ дает композицию, содержащую энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы I. В общем, когда требуется энантиомерный избыток соединения формулы I, используется катализатор асимметричного гидрирования. В некоторых вариантах катализатором гидрирования является рутениевый или родиевый катализатор, имеющий L₁; где L₁ является хиральным лигандом. В данной области известно множество подходящих катализаторов. В некоторых вариантах используются хиральные фосфиновые лиганда. Активные катализаторные системы (металлические, лигандные и аддитивные) могут быть сгенерированы *in situ* в процессе реакции или сгенерированы до данной реакции.

В некоторых вариантах катализатор может быть сначала отобран путем проведения экспериментов по каталитическому асимметрическому гидрированию с использованием относительно высокой каталитической загрузки. Когда каталитические системы выбраны, экспериментальные условия, включая загрузку катализатора, давление водорода, реакционный растворитель или систему растворителей, температуру реакции и время реакции, могут быть дополнительно оптимизированы для улучшения химического превращения и энантиоселективности. В некоторых вариантах каталитическая загрузка составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,1 моль.%, исходя из соединения формулы II.

В некоторых вариантах заранее известно, какой энантиомер соединения формулы I будет получен с помощью конкретного хирального лиганда. В некоторых вариантах хиральный лиганд в катализаторе асимметричного гидрирования может быть отобран для определения того, какой энантиомер соединения формулы I получается в результате данного процесса. Требуемый хиральный лиганд затем может быть отобран, чтобы обеспечить получение необходимого энантиомера соединения формулы I. Например, в некоторых вариантах данный способ дополнительно включает, до реакции, стадии:

(i) реакции соединения формулы II с газообразным водородом в присутствии рутениевого или родиевого катализатора, имеющего L₂; и анализа полученной композиции для определения того, является ли избыточным (R)- или (S)-энантиомер; где L₂ является хиральным лигандом;

(ii) реакции соединения формулы II с газообразным водородом в присутствии рутениевого или родиевого катализатора, имеющего L₃; и анализа полученной композиции для определения того, является ли избыточным (R)- или (S)-энантиомер; где L₃ является тем же самым хиральным лигандом, что и L₂, имеющим противоположную стереохимию; и

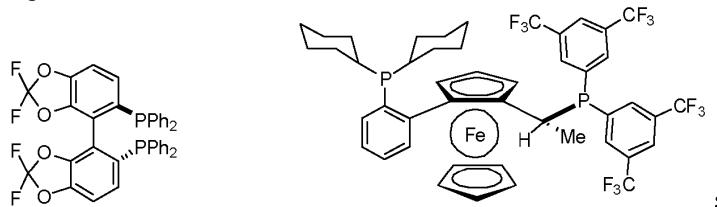
(iii) выбора L₂ или L₃ для использования как L₁, исходя из необходимой стереохимии для энантиомерного избытка данной композиции.

В некоторых вариантах катализатор гидрирования выбирают из [Ru(п-цимена) (L₁)Cl]Cl, Rh(COD)(L₁)(BF₄), Rh(COD)₂(L₁) (CF₃SO₃) и Ru(L₁)(CF₃CO₂)₂. В некоторых вариантах катализатор гидрирования выбирают из [Ru(L₄) (L₁)Cl]Cl, Rh(L₄)(L₁)(BF₄), Rh(L₄)₂(L₁) (CF₃SO₃) и Ru(L₁) (CF₃CO₂)₂. В некоторых вариантах L₄ является цименом или COD. В некоторых вариантах X' является галогеном. В некоторых вариантах X' является хлором. В некоторых вариантах катализатором гидрирования является смесь [Rh(COD)₂]CF₃SO₃ и хирального фосфинового лиганда. В некоторых вариантах растворителем является 2,2,2-трифторметанол (TFE). В некоторых вариантах загрузка катализатора гидрирования составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,01 моль.%; и отношение соединения формулы II к катализатору гидрирования составляет от приблизительно 20000/1 до приблизительно 10000/1. В некоторых вариантах концентрация реакционной смеси составляет от приблизительно 5 до приблизительно 6 мл TFE/г, давление водорода от приблизительно 7 до приблизительно 60 бар, данная реакция проводится

при температуре от приблизительно равной комнатной до приблизительно 75°C. В некоторых вариантах реакция осуществляется до тех пор, пока превращение соединения формулы II в соединение формулы I составляет или превышает приблизительно 99,5%. В некоторых вариантах реакция протекает от приблизительно 10 до приблизительно 25 часов. В некоторых вариантах энантиомерный избыток равняется или превышает приблизительно 94%.

В некоторых вариантах:

катализатор гидрирования представляет собой смесь $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{CF}_3\text{SO}_3$ и хирального фосфинового лиганда, который выбирают из:



растворителем является 2,2,2-трифторэтанол (TFE);

загрузка катализатора гидрирования составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,01 моль.%;

отношение соединения формулы II к катализатору гидрирования составляет от приблизительно 20000/1 до приблизительно 10000/1;

давление водорода составляет от приблизительно 7 до приблизительно 60 бар;

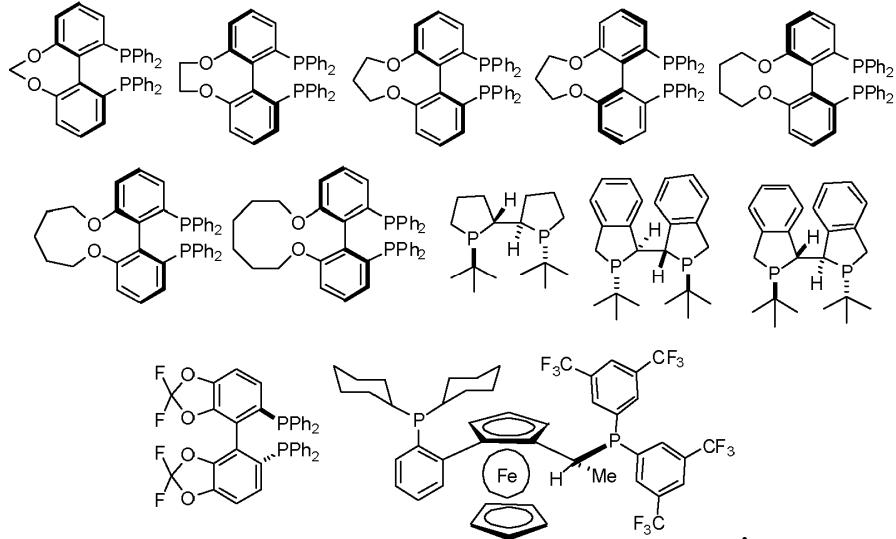
реакция осуществляется при температуре от приблизительно равной комнатной до приблизительно 75°C;

реакция проводится до тех пор, пока превращение соединения формулы II в соединение формулы I приблизительно равняется или превышает 99,5%;

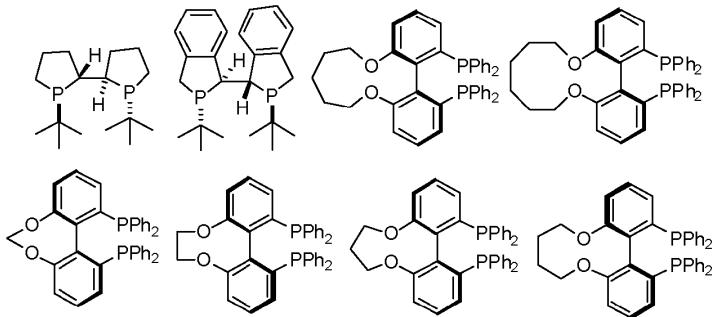
реакция протекает от приблизительно 10 до приблизительно 25 часов; и

энантиомерный избыток равняется или превышает приблизительно 94%.

В некоторых вариантах хиральный лиганд представляет собой хиральный фосфиновый лиганд. В некоторых вариантах данный хиральный лиганд выбирают из одного из следующих:

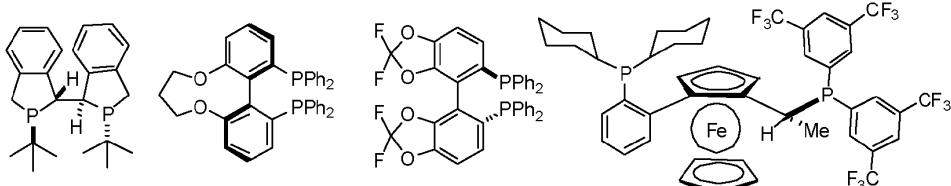


В дополнительных вариантах данная композиция включает энантиомерный избыток (S)-энантиомера соединения формулы I. В некоторых вариантах L₁ выбирают из одного из следующих лигандов:



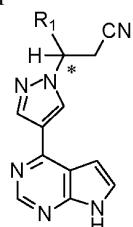
В других вариантах композиция содержит энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения

формулы I. В некоторых вариантах L_1 выбирают из одного из следующих лигандов:



В некоторых вариантах хиральный катализатор выбирают из катализаторов гидрирования, приведенных в работе Sigma Aldrich, "Asymmetric Catalysis: Privileged Ligands and Complexes", ChemFiles, vol. 8, № 2, с. 1-88, которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. В некоторых вариантах энантиомерный избыток равняется или превышает приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,1%, приблизительно 99,2%, приблизительно 99,3%, приблизительно 99,4%, приблизительно 99,5%, приблизительно 99,6%, приблизительно 99,7%, приблизительно 99,8%, приблизительно 99,9% или приблизительно 99,99%.

В дополнительных вариантах данный способ дополнительно включает реакцию соединения формулы Ic в условиях снятия защитной группы с образованием соединения формулы III



III

где * указывает на хиральный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила; и

P_1 является защитной группой.

В некоторых вариантах данный способ дополнительно включает соединение формулы III с фосфорной кислотой с образованием фосфатной соли соединения формулы III.

Обработка соединения формулы Ic для удаления P_1 группы может проводиться с помощью методов, известных в данной области, для удаления конкретных защитных групп для аминов, таких как в работе Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с.696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. Например, в некоторых вариантах группу P_1 удаляют путем обработки фторид ионом (например, обработка тетрабутиламмоний фторидом), хлористоводородной кислотой, пиридиний *p*-толуолсульфоновой кислотой (PPTS) или кислотой Льюиса (Lewis) (например, литий тетрафторборатом). В некоторых вариантах данная обработка включает обработку литий тетрафторборатом с последующей обработкой гидроксидом аммония (например, когда P_1 является 2-(триметилсилил)токсисиметилом). В некоторых вариантах обработка включает обработку основанием (например, P_1 является N-пивацоилоксиметилом). В некоторых вариантах данным основанием является гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах данным основанием является гидроксид натрия. В некоторых вариантах данная обработка включает обработку гидроксидом натрия или аммония в растворителе, таком как метанол или вода.

В некоторых вариантах для депротектирования SEM-защитной группы применяется нестрогий двухстадийный протокол. SEM-защищенный субстрат формулы Ic обрабатывается литий тетрафторборатом ($LiBF_4$) в водном ацетонитриле при повышенной температуре, такой как $80^\circ C$, в течение от десяти до двадцати часов. Затем полученное соответствующее гидроксиметильное промежуточное соединение обрабатывается водным гидроксидом аммония (NH_4OH) при комнатной температуре с получением соединения формулы III.

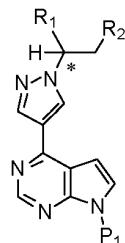
В некоторых вариантах для РОМ-депротектирования используется водный раствор гидроксида натрия ($NaOH$). Так, суспензию РОМ-защищенного соединения формулы Ic обрабатывают 1 н. водным раствором гидроксида натрия при комнатной температуре в течение от двух до трех часов. Необходимый продукт формулы III может быть получен после обычной кислотно-основной обработки. В некоторых вариантах условия депротектирования включают обработку литий тетрафторборатом, с последующей обработкой водным гидроксидом аммония.

В некоторых вариантах данный способ дополнительно включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

Способы превращения амида формулы I в нитрил формулы III.

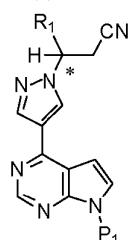
Настоящее изобретение представляет также способ превращения амида формулы I в нитрильное со-

единение формулы I. Способы превращения амида формулы I включают дегидратацию данного амида с получением нитрила. Затем защитная группа может быть удалена, и полученный амин может быть протонирован с получением фармацевтически приемлемой соли. Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ, включающий реакцию соединения формулы I



I

в условиях дегидратации с образованием соединения формулы Ia



Ia

где * указывает на хиральный углерод;

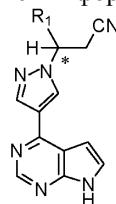
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂;

P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах условия дегидратации включают трихлорацетилхлорид в присутствии триэтиламина. В некоторых вариантах условия дегидратации включают любой осушитель для дегидратации амидов, включая, но не ограничиваясь этим, хлорангидрид (например, трихлорацетилхлорид), P₂O₅; ZnCl₂ (в условиях микроволнового нагрева); трифенилfosфин и N-хлорсукцинимид; этилдихлорfosфат/DBU; и PdCl₂. В некоторых вариантах условия дегидратации отвечают описанным в работах Kuo, C-W.; Zhu, J.-L.; Wu, J.; et al. Chem. Commun. 2007, 301; Manjula, K.; Pasha, M. A. Syn. Commun. 2007, 37, 1545; Takahashi, T.; Sugimoto, O.; Koshio, J.; Tanji, K. Heterocycles 2006, 68, 1973; Maffioli, S. I.; Marzorati, E.; Marazzi, A. Organic Letters 2005, 7, 5237; или Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G. Syn. Commun. 2002, 32, 2535, каждая из которых включена здесь во всей полноте путем отсылки.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы Ic в условиях снятия защитной группы с образованием соединения формулы III



III

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

Соответствующие группы P₁ и методы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

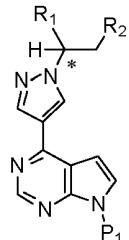
В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

Способы превращения эфира формулы I в нитрил формулы III.

Настоящее изобретение также представляет способ превращения эфира формулы I в нитрильное соединение формулы I. Способы превращения эфира формулы I включают омыление данного эфира с получением кислоты, селективный аммонолиз и дегидратацию данного амида. Защитная группа затем может быть удалена, и полученный амин может быть протонирован с получением фармацевтически приемлемой соли.

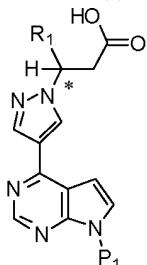
Соответственно, настоящее изобретение представляет способ, включающий реакцию соединения

формулы I



I

с металлическим гидроксидом с образованием соединения формулы Ic



Ic

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

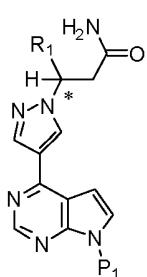
R₂ является -C(=O)OR₃;

R₃ выбирают из C₁₋₄-алкила; и

P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах данным металлическим гидроксидом является гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла. В некоторых вариантах металлическим гидроксидом является гидроксид лития.

В дополнительных вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы Ic с аммиаком или гидроксидом аммония в присутствии связывающего реагента с получением соединения формулы Ib



Ib

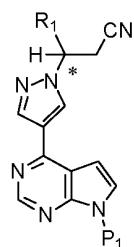
где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах данным связывающим агентом является N,N-карбонилдиimidазол. В некоторых вариантах связывающий агент выбирают из 1,2-бензизоксазол-3-ил дифенил фосфата; ClCO₂-i-Bu и Et₃N; карбодиимида; SOCl₂ и Cl-C(O)-C(O)-Cl; тозил хлорида и DMAP; и ClCO₂-i-Bu и триэтиламина. В некоторых вариантах связывающий агент выбирают из описанных в работах: Ueda, M.; Oikawa, H. J. Org. Chem. 1985, 50, 760. (1,2-бензизоксазол-3-ил дифенил фосфат); Lai, M.; Liu, H. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7388. (ClCO₂-i-Bu, Et₃N); Williams, A.; Ibrahim, I. Chem. Rev. 1991, 81, 589. (карбодиимид); Weiss, M. M.; Harmange, J; Polverino, A. J. J. Med. Chem., 2008, 51, 1668.(SOCl₂, Cl-CO-CO-Cl); Hong, C. Y.; and Kishi, Y. J. Am. Chem. Soc, 1991, 113, 9693. (TsCl, DMAP); и Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. J. Am. Chem. Soc, 1992, 114, 7969. (ClCO₂-i-Bu, Et₃N).

В других вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы Ib в условиях дегидратации с получением соединения формулы Ia



Ia

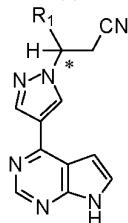
где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах условия дегидратации включают трихлорацетил хлорид в присутствии триэтиламина. В некоторых вариантах условия дегидратации включают любой осушитель для дегидратации амидов, включая, но не ограничиваясь этим, хлорангидрид (например, трихлорацетилхлорид), P₂O₅; ZnCl₂ (в условиях микроволнового нагрева); трифенилfosфин и N-хлорсукцинимид; этилдихлорфосфат/DBU; и PdCl₂. В некоторых вариантах условия дегидратации отвечают описанным в работах Kuo, C-W.; Zhu, J.-L.; Wu, J.; et al. Chem. Commun. 2007, 301; Manjula, K.; Pasha, M. A. Syn. Commun. 2007, 37, 1545; Takahashi, T.; Sugimoto, O.; Koshio, J.; Tanji, K. Heterocycles 2006, 68, 1973; Maffioli, S. I.; Marzorati, E.; Marazzi, A. Organic Letters 2005, 7, 5237; или Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G. Syn. Commun. 2002, 32, 2535, каждая из которых включена здесь во всей полноте путем ссылки.

В дополнительных вариантах данный способ также представляет реакцию соединения формулы Ic в условиях снятия защитной группы с получением соединения формулы III



III

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

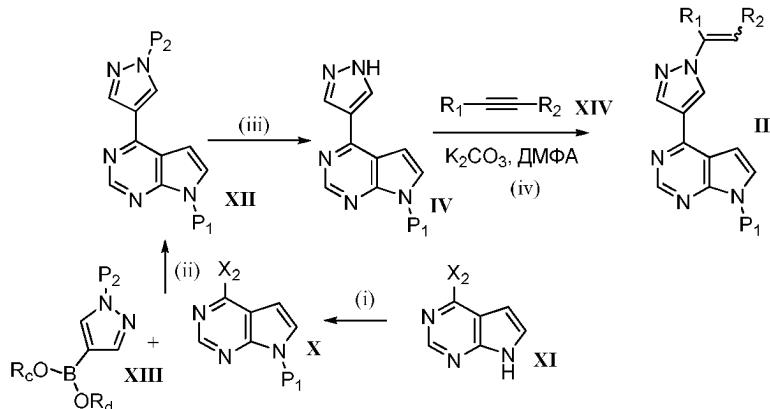
Соответствующие группы P₁ и методы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

Исходные материалы для способов гидрирования (соединения формулы II).

Соединения формулы II, используемые в способах асимметричного гидрирования (выше), могут быть получены таким образом, как показано на схеме 1, где P₁ и P₂, каждый, независимо, является защитными группами, R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила, и R₂ является циано или алкил эфиrom. Режимы получения соединений формулы IV описаны ниже.

Схема 1.

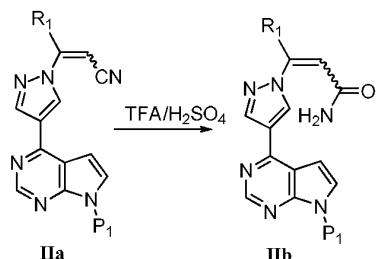


Данный способ включает реакцию присоединения аза-Михаэла (aza-Michael) между соответственно

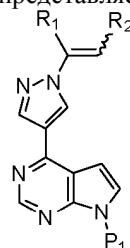
замещенным ацетиленом формулы XIV и защищенным 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пirimидиновым соединением формулы IV (получение соединений формулы IV и XIV описано ниже). Эта реакция может быть проведена под влиянием каталитического количества твердого карбоната калия в ДМФА при комнатной температуре с получением соответствующего соединения формулы I.

Соединения формулы II, где R₁ является -C(=O)NH₂, могут быть сформированы таким образом, как показано на схеме 2, путем обработки соединения формулы IIa кислотой с получением соединения формулы IIb.

Схема 2.

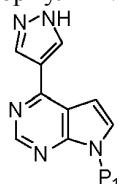


Соответственно, настоящее изобретение представляет способ получения соединения формулы II



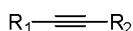
II

который включает реакцию соединения формулы IV



IV

с соединением формулы XIV



XIV

в присутствии основания;

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

R₂ выбирают из -C(=O)O-R₃ и циано;

R₃ выбирают из C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

Соответствующие защитные группы P₁ включают, но не ограничиваясь этим, перечисленные выше.

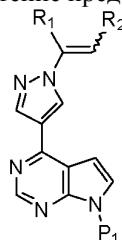
В некоторых вариантах присоединение аза-Михаэла проводится в органическом растворителе при комнатной температуре в присутствии каталитического количества основания. Данное основание может представлять собой подходящий растворитель или основание для реакций аза-Михаэла. В некоторых вариантах данный растворитель является ацетонитрилом или диметилформамидом (ДМФА). В некоторых вариантах данное основание представляет собой тетраалкиламмоний галогенид, тетраалкиламмоний гидроксид, гуанидин, амидин, гидроксид, алcoxид, силикат, фосфат щелочного металла, оксид, третичный амин, карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла, кислый фосфат щелочного металла, фосфин или соль щелочного металла карбоновой кислоты. В некоторых вариантах данное основание представляет собой тетраметил гуанидин, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен, 1,5-диазабицикло(4.3.0) non-5-ен, 1,4-диазабицикло(2.2.2)октан, трет-бутил аммоний гидроксид, гидроксид натрия, гидроксид калия, метоксид натрия, этоксид натрия, трикалийфосфат, силикат натрия, оксид кальция, триэтиламин, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, кислый фосфат калия, трифенил фосфин, триэтил фосфин, ацетат калия или акрилат калия. В некоторых вариантах данное основание представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или карбонат калия.

В некоторых вариантах данное основание является DBU. В некоторых вариантах данное основание присутствует в катализическом количестве. В некоторых вариантах количество основания составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 эквивалентов или от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 эквивалентов, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 эквивалентов. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение приблизительно 1-3 часов.

В некоторых вариантах R₁ выбирают из циклопентиля, метила и трифторметила. В некоторых вариантах R₁ является циклопентилом или циклопропилем. В некоторых вариантах R₁ является циклопентилом. В некоторых вариантах R₁ является метилом. В некоторых вариантах R₁ является трифторметилом.

В некоторых вариантах данное основание представляет собой карбонат щелочного металла или карбонат щелочноземельного металла. В некоторых вариантах данное основание является карбонатом калия.

В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет соединение формулы II



II

где R₁ выбирают из C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фторалкила;

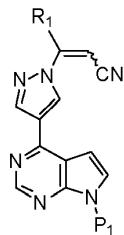
R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂ и -C(=O)O-R₃;

R₃ выбирают из C₁₋₄алкила или C₁₋₄фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

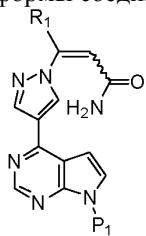
В некоторых вариантах P₁ является -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃ или -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃. В некоторых вариантах R₁ является циклопентилем.

Соединения формулы IIb, где R₁ является -C(=O)NH₂, могут быть получены путем обработки соединения формулы IIa



IIa

кислотой с образованием рацемической формы соединения IIb



IIb

где R₁ выбирают из C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фторалкила; и

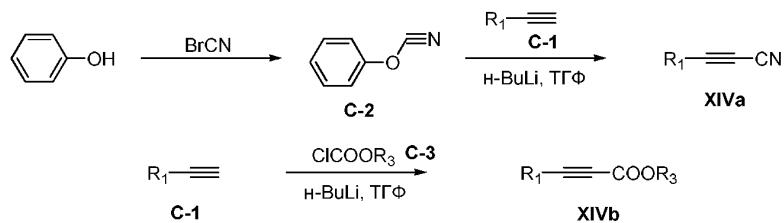
P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах данная кислота представляет собой трифтормуксусную кислоту, серную кислоту или их комбинацию. В некоторых вариантах обработка включает обработку трифтормуксусной кислотой (TFA) и серной кислотой (H₂SO₄) при комнатной температуре. В некоторых вариантах отношение TFA к H₂SO₄ составляет около 10:1 по объему. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение приблизительно одного часа.

Соединения формулы XIV, используемые в процессе, который описан на схеме 1, могут быть получены с помощью способов, показанных ниже на схеме 3. Соответственно, соединение формулы XIVa (где R₂ формулы XIV является циано) получают путем обработки литиевой соли соединения формулы С-1 цианобензолом (С-2), который генерируется *in situ* из фенола и цианбромида, в органическом растворителе, таком как безводный ТГФ, при температуре в интервале от приблизительно -78°C до приблизи-

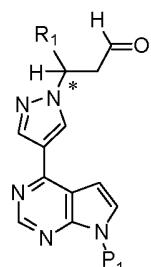
тельно комнатной температуры с получением соответствующего 3-замещенного пропиолонитрила формулы XIVa. Подобно этому, литиевая соль соединения формулы C-1, обработанная хлорформиатом формулы C-3, дает 3-замещенное пропиолатное соединение формулы XIVb (где R₂ формулы XIV является -C(=O)OR₃).

Схема 3.



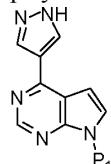
II. Способы асимметричного присоединения аза-Михаэла для получения альдегидного промежуточного соединения формулы Id или VI.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет, *inter alia*, способ получения энантиомерного избытка (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Id



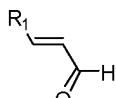
Id

который включает реакцию соединения формулы IV



IV

с соединением формулы V



V

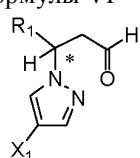
в присутствии хирального амина и органической кислоты;

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

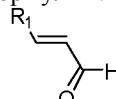
P₁ является защитной группой.

В еще одном аспекте настоящее изобретение представляет способ получения энантиомерного избытка (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы VI



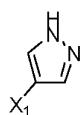
VI

который включает реакцию соединения формулы V



V

с соединением формулы VII



VII

в присутствии хирального амина и органической кислоты;

где * указывает на хиальный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила; и

X_1 является галогеном.

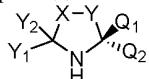
Без привязки к какой-либо конкретной теории понятно, что механизм этого катализируемого хиальным амином сопряженного присоединения аза-Михаэла гетероциклических соединений к α,β -ненасыщенным альдегидам включает следующие пути. Во-первых, α,β -ненасыщенный альдегид формулы V взаимодействует с протонированным катализатором, сформированным из комбинации данного хиального амина и органической кислоты, и образует иминиевый ион с потерей воды. Благодаря хиальности данного катализатора, могут быть получены два разных иминиевых иона, которые имеют E- и Z-конфигурации. Как предполагается, соответствующая E конфигурация является основным присутствующим промежуточным соединением, в котором Si поверхность экранируется данной хиальной группой в катализаторе, оставляя Re поверхность доступной для подхода N-гетероциклических соединений. Во-вторых, присоединение замещенного пиразола к иминиевому иону дает енаминовое промежуточное соединение, которое несет положительный заряд на протонированном пиразольном кольце. Затем этот протон переносится от данного атома азота в пиразольное кольцо к енаминовому углеродному атому с образованием иминиевого промежуточного соединения. В-третьих, гидролиз данного иминиевого иона приводит к регенерации данного катализатора и продукта. Основываясь на понимании механизма реакции, были определены условия реакции для этой органокатализируемой реакции аза-Михаэла.

В некоторых вариантах соединение формулы V присутствует в избыточных количествах (например, от приблизительно 1,5 до приблизительно 5 эквивалентов). В некоторых вариантах хиальный амин присутствует в количестве от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,15 эквивалентов или от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,10 эквивалентов.

В некоторых вариантах любого из способов асимметричного присоединения аза-Михаэла, органической кислотой является п-толуолсульфоновая кислота, бензойная кислота или 4-нитробензойная кислота. В некоторых вариантах органическая кислота представляет собой бензойную кислоту. В некоторых вариантах органическая кислота присутствует в количестве от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,10 эквивалентов.

В некоторых вариантах данная реакция проводится в органическом растворителе, который выбирают из хлороформа ($CHCl_3$) или толуола. В некоторых вариантах реакция проводится при температуре, отвечающей приблизительно комнатной температуре, или при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение от приблизительно 10 до приблизительно 24 часов. В некоторых вариантах степень превращения данной реакции достигает более 95% при отдельном выходе от приблизительно 80 до приблизительно 90%. Для определения хиальной чистоты каждого из аддуктов аза-Михаэла или его производного были разработаны методы хиальной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В некоторых вариантах любого из способов асимметричного присоединения аза-Михаэла, хиальным амином является (R) - или (S)-энантиомер соединения формулы A-1



A-1

где X является CY_3Y_4 и Y является CY_5Y_6 ; или X является S или NY_7 и Y является CY_5Y_6 ; или X является CY_3Y_4 и Y является S;

Q_1 и Q_2 , каждый, выбирают, независимо, из H, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, карбокси, C_{1-6} -алкилкарбоксамида, C_{1-6} -алкоксикарбонила и фенила; где C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -алкилкарбоксамид, C_{1-6} -алкоксикарбонил и фенил, каждый, замещены, необязательно, 1, 2 или 3 группами, которые выбирают, независимо, из гидроксила, карбокси, три- C_{1-6} -алкилсилила, три- C_{1-6} -алкилсилилокси, C_{6-10} арила, C_{6-10} ариламино, C_{1-9} гетероарила и C_{1-9} гетероариламино; где данные C_{6-10} арил, C_{6-10} ариламино, C_{1-9} гетероарил и C_{1-9} гетероариламино, каждый, замещены, необязательно, 1, 2, 3 или 4 группами, которые выбирают, независимо, из галогена, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -галогеналкила; и

Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , каждый, выбирают, независимо, из H, гидроксила, карбокси, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкоксикарбонила и фенила; или

Y_1 и Y_2 , совместно, образуют оксо; или

Y_3 и Y_4 , совместно, образуют оксо; или

Y_5 и Y_6 , совместно, образуют оксо; или

Y_1 и Y_2 , совместно с углеродом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо; или

Q_1 и Y_5 , совместно с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах соединений формулы А-1:

X является CY_3Y_4 и Y является CY_5Y_6 ; или

X является S или NY_7 и Y является CY_5Y_6 ; или

X является CY_3Y_4 и Y является S;

Q_1 является H или метилом;

Q_2 выбирают из H, метила, изопропила, бутила, карбокси, C_{1-5} алкиламинокарбонила, метоксикарбонила и фенила; где метил и C_{1-5} алкиламинокарбонил, каждый, замещены, необязательно, 1, 2, или 3 группами, которые выбирают, независимо, из гидроксила, карбокси, три- C_{1-6} алкилсилила, три- C_{1-4} алкилсилилокси, фенила, фениламино и индол-3-ила; где данные фенил и индол-3-ил, каждый, замещены, необязательно, 1 или 2 группами, которые выбирают, независимо, из метила и трифторметила;

Y_1 представляет собой H, гидроксил, карбокси, метил и метоксикарбонил;

Y_2 является H или метилом;

Y_3 , Y_4 , Y_5 , и Y_6 , каждый, выбирают, независимо, из H, гидроксила, метила и фенила;

Y_7 является H или метилом; или

Y_1 и Y_2 , совместно, образуют оксо; или

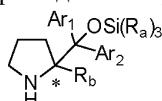
Y_3 и Y_4 , совместно, образуют оксо; или

Y_5 и Y_6 , совместно, образуют оксо; или

Y_1 и Y_2 , совместно с углеродом, к которому они присоединены, образуют 6-членное циклоалкильное кольцо; или

Q_1 и Y_5 , совместно с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное циклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах любого из способов асимметричного присоединения аза-Михаэла, хиральным амином является (R)- или (S)-энантиомер соединения формулы А-2



A-2

где * является хиральным углеродом, который имеет (R)- или (S)-конфигурацию;

Ar_1 и Ar_2 , каждый, являются, независимо, C_{6-10} арилом, который замещен, необязательно, 1, 2, 3 или 4 группами, которые выбирают, независимо, из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R_a выбирают, независимо, из C_{1-6} алкила; и

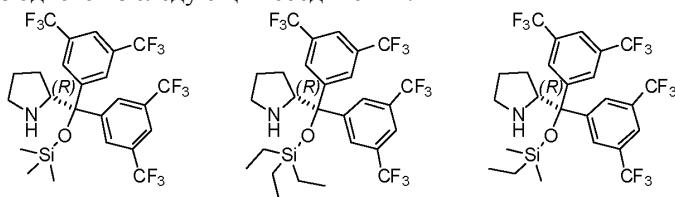
R_b выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах Ar_1 и Ar_2 , каждый, представляет собой, независимо, фенил, который замещен, необязательно, 1, 2, 3 или 4 группами, которые выбирают, независимо, из метила и трифторметила; каждый R_a выбирают, независимо, из метила, этила или трет-бутила; и R_b является H.

В некоторых вариантах любого из способов асимметричного присоединения аза-Михаэла, хиральным амином является (R) - или (S)-энантиомер соединения, которое выбирают из пролина, пролинамида, пролил-L-лейцина, пролил-L-аланина, пролилглицина, пролил-L-фенилаланина, дифенилпирролидина, дibenзилпирролидина, N-(1-метилэтил)-пирролидинкарбоксамида, 2-(анилинометил)пирролидина, 2-[бис(3,5-диметилфенил)метил]пирролидина, дифенил(пирролидин-2-ил)метанола, пролинола, 4-тиазолидинкарбоновой кислоты, транс-3-гидроксипролина, транс-4-гидроксипролина, 4-бензил-1-метил-имидазолидин-2-карбоновой кислоты, 1-метил-4-фенил-имидазолидин-2-карбоновой кислоты, 4,5-октагидро-бензимидазол-2-карбоновой кислоты, 4,5-дифенил-имидазолидин-2-карбоновой кислоты, N1-метил-3-фенилпропан-1,2-диамина, 1,2-дифенилэтандиамина, 1-метил-4-(1-метил-1Н-индол-3-илметил)-имидазолидин-2-карбоновой кислоты, 4-бензил-1-метил-имидазолидин-2-карбоновой кислоты, 1,2-циклогександиамина, 2-фенил-тиазолидин-4-карбоновой кислоты, трет-лейцин метилового эфира, 5-бензил-2,2,3-триметил-имидазолин-4-она, метил пролината, 4,5-дифенилимидазолидина, 2-циклогексил-4,5-дифенилимидазолидина, 2-{бис-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-триметилсиланилокси-метил}-пирролидина, 2-{бис-[3,5-диметилфенил]-триметилсиланилокси-метил}-пирролидина, 2-{бис[нафт-2-ил]-триметилсиланилокси-метил}-пирролидина, 2-{трет-бутилдиметилсиланилокси-дифенил-метил}-пирролидина, 2-{бис-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-триэтилсиланилокси-метил}-пирролидина и 2-{бис-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-этил-диметилсиланилокси-метил}-пирролидина; где (R)- или (S)-конфигурация определяется по атому углерода, соседнему с группой NH в данном соединении.

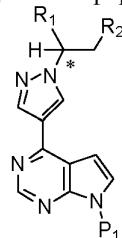
В некоторых предыдущих вариантах хиральным амином является (R)-энантиомер.

В некоторых вариантах любого из способов асимметричного присоединения аза-Михаэла, хиральный амин выбирают из одного из следующих соединений:



В некоторых вариантах энантиомерный избыток составляет от приблизительно 85% до приблизительно 95%. В некоторых вариантах энантиомерный избыток равняется или превышает приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,1%, приблизительно 99,2%, приблизительно 99,3%, приблизительно 99,4%, приблизительно 99,5%, приблизительно 99,6%, приблизительно 99,7%, приблизительно 99,8%, приблизительно 99,9% или приблизительно 99,99%.

В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет композицию, содержащую энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы I



I

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

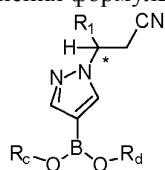
R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂, -C(=O)O-R₃, -C(=O)OH и -C(=O)H;

R₃ выбирают из C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах P₁ является -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃ или -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃. В некоторых вариантах R₁ является циклопентилом.

В других вариантах настоящее изобретение представляет композицию, содержащую энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы IX



IX

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

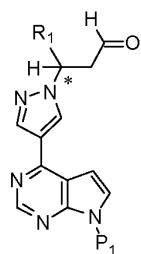
R_c и R_d, каждый, независимо, является C₁₋₆-алкилом; или

R_c и R_d, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C₁₋₄-алкильными группами.

В некоторых вариантах R₁ является циклопентилом.

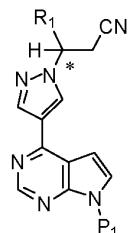
Способы превращения альдегидных промежуточных соединений формулы I или VI в нитрильное соединение.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет способ получения нитрильного соединения из соединения формулы Id. Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ, включающий обработку соединения формулы Id



Id

аммиаком или гидроксидом аммония и йодом с получением соединения формулы Ia



Ia

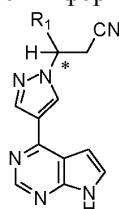
где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах данная обработка включает обработку хирального альдегида формулы I избыточным количеством водного гидроксида аммония (NH₄OH) и стехиометрическим количеством йода (I₂) в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), при комнатной температуре. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение приблизительно 1-2 часов при комнатной температуре. При таких условиях реакции хиральность данных хиральных альдегидов остается нетронутой. Хиральность данных хиральных нитрилов может контролироваться с помощью анализа, осуществляемого методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы Ic в условиях снятия защитной группы с получением соединения формулы III



III

где * указывает на хиральный углерод;

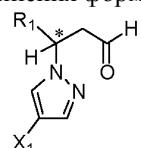
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

Соответствующие группы P₁ включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

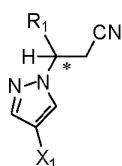
В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

В еще одном аспекте настоящее изобретение представляет способ получения нитрильного соединения из соединения формулы VI. Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ, включающий обработку соединения формулы VI



VI

аммиаком или гидроксидом аммония и йодом с получением соединения формулы VIII



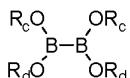
VIII

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

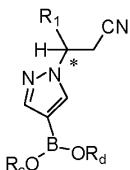
X₁ является галогеном.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы VIII с соединением формулы B-1



B-1

с получением соединения формулы IX



IX

где * указывает на хиральный углерод;

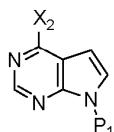
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

R_c и R_d, каждый, выбирают, независимо, из H и C₁₋₆-алкила; или

R_c и R_d, совместно с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C₁₋₄-алкильными группами.

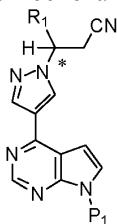
В некоторых вариантах соединение формулы B-1 представляет собой 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бис[1,3,2-диоксaborоланил].

В дополнительных вариантах данный способ включает также реакцию соединения формулы IX с соединением формулы X



X

в присутствии палладиевого катализатора и основания с получением соединения формулы Ic



Ia

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

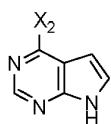
R_c и R_d, каждый, выбирают, независимо, из H и C₁₋₆-алкила; или

R_c и R_d, совместно с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C₁₋₄-алкильными группами;

X₂ является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом; и

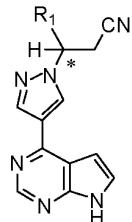
P₁ является защитной группой.

В дополнительных вариантах, данный способ также включает реакцию соединения формулы IX с соединением формулы XI



XI

в присутствии палладиевого катализатора, основания и растворителя, с получением соединения формулы III



III

где * указывает на хиральный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила;

R_c и R_d , каждый, выбирают, независимо, из Н и C_{1-6} -алкила; или

R_c и R_d , совместно с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C_{1-4} -алкильными группами; и

X_2 является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом.

В некоторых вариантах X_2 является бромом, йодом или хлором. В некоторых вариантах X_2 является хлором.

Реакция сочетания Сузуки (Suzuki) может быть инициирована с использованием ряда палладиевых(0) и палладиевых(II) катализаторов и осуществлена в условиях, которые известны в данной области (смотрите, например, работу Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, которая включена здесь во всей полноте путем отсылки). В некоторых вариантах данным палладиевым катализатором является $Pd(PPh_3)_4$ и $Pd(dppf)_2Cl_2$.

В некоторых вариантах данный палладиевый катализатор представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или тетракис(три(*o*-толил)фосфин)палладий(0). В некоторых вариантах палладиевым катализатором является тетракис(трифенилфосфин)палладий(0).

В некоторых вариантах загрузка палладиевого катализатора составляет от приблизительно 1×10^{-4} до приблизительно 0,1 эквивалентов. В некоторых вариантах загрузка палладиевого катализатора составляет от приблизительно 0,0010 до приблизительно 0,0015 эквивалентов. В некоторых вариантах стехиометрическое отношение соединения формулы X или XI к соединению формулы IX составляет от приблизительно 1:1,05 до приблизительно 1:1,35.

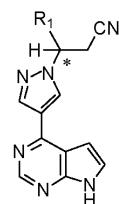
В некоторых вариантах данный растворитель включает воду и органический растворитель. В некоторых вариантах органическим растворителем является 1,4-диоксан, 1-бутанол, 1,2-диметоксиэтан (DME), 2-пропанол, толуол или этанол, или их комбинация. В некоторых вариантах данный органический растворитель включает DME. В некоторых вариантах органический растворитель включает ДМФА.

В некоторых вариантах данное основание является неорганическим основанием. В некоторых вариантах данное основание является органическим основанием. В некоторых вариантах основание представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3). В некоторых вариантах используются от двух до пяти эквивалентов данного основания (например, K_2CO_3).

В некоторых вариантах реакция сочетания Сузуки проводится при температуре от приблизительно 80 до приблизительно 100°C. В некоторых вариантах данная реакция проводится в течение от двух до двенадцати часов. В некоторых вариантах соединение формулы XII может быть, необязательно, выделено из обработанных водой продуктов реакции сочетания Сузуки, или они могут использоваться непосредственно.

Соответствующие P_2 защитные группы включают, но не ограничиваясь этим, защитные группы для аминов, приведенные в работе Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с. 696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки.

В других вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы Ia в условиях снятия защитной группы с образованием соединения формулы III



III

* указывает на хиальный углерод;

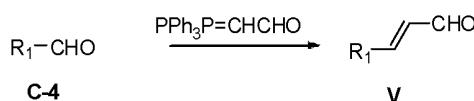
 R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила; и P_1 является защитной группой.Соответствующие группы P_1 и способы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, таковые, что описаны выше.

В некоторых вариантах настоящий способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с образованием фосфатной соли соединения формулы III.

Исходные материалы для способов присоединения аза-Михаэла.

Соединение формулы IV может быть получено с помощью способов, аналогичных описанным ниже. 3-замещенные акриальдегиды формулы V могут быть, в свою очередь, получены таким образом, как показано на схеме 4. Соответственно, обработка альдегида формулы C-4 при типичных условиях реакции Виттига (Wittig) (например, реакция с (трифенилфосфорилиден)ацетальдегидом) дает соответствующее соединение формулы V.

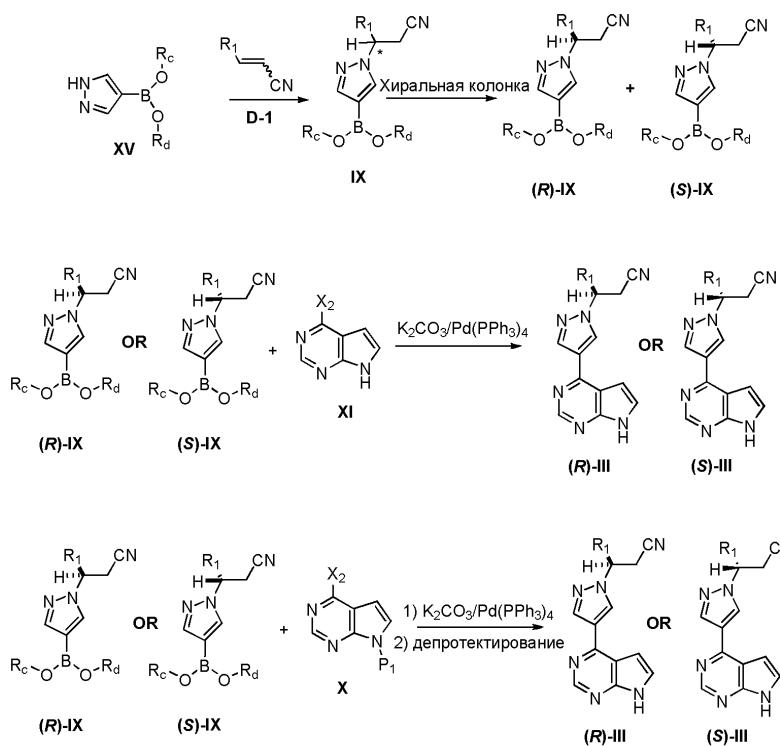
Схема 4.



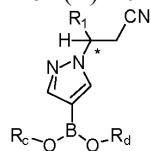
III. Синтез и рацемическое расщепление пиразольных промежуточных соединений.

Хиальные соединения формулы III могут быть получены с использованием хиального колоночного разделения (такого как методом хиальной препаративной хроматографии) рацемата защищенного пиразолборатного производного формулы IX, с последующей реакцией сочетания Сузуки хиального промежуточного соединения IX с незащищенным пирроло[2,3-d]пиrimидином формулы XI (схема 5). Как альтернатива, хиальное промежуточное соединение формулы (S)-IX или (R)-IX может быть подвергнуто реакции в условиях сочетания Сузуки с защищенным пирроло[2,3-d]пиrimидином формулы X, с последующим депротектированием для удаления P_1 защитной группы и получением хиального соединения формулы III (схема 5). Рацемические замещенные пиразолборатные производные формулы IX могут быть получены посредством реакции присоединения по Михаэлю между пиразолбороновым производным формулы XV и акцептором Михаэла формулы D-1 (схема 5).

Схема 5.



Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы IX



IX

который включает пропускание композиции, содержащей рацемат соединения формулы IX, через хиральную хроматографическую ячейку с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы IX;

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;

R_c и R_d, каждый, представляет собой, независимо, C₁₋₆-алкил; или

R_c и R_d, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные кислородные атомы, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C₁₋₄-алкильными группами. В некоторых вариантах указанная хроматография осуществляется либо в пакетном, либо в непрерывном режиме с использованием хиральной стационарной фазы и подвижной фазы в изократическом или градиентном режиме.

В некоторых вариантах хиральная хроматографическая ячейка представляет собой систему прерывистой высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), оборудованную хиральной колонкой, которая заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах хиральная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, включающей амилоза трис(3,5-диметилфенил карбамат), иммобилизированный на силикагеле (имеется на фирме Daicel в виде "Chiraldpak® IA"). В некоторых вариантах данная хиральная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, включающей целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамат) нанесенный на силикагель (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® ChiralcelOD"). В некоторых вариантах данная хроматографическая ячейка предназначена для непрерывного хроматографического процесса, такого как хроматография с псевдодвижущимся слоем (SMB) или процесс Varicol, с использованием ячейки, оборудованной набором из восьми колонок, каждая из которых заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная ячейка оборудована 3-12 колонками или 5-10 колонками, или 5-8 колонками, каждая из которых заполнена хиральной стационарной фазой, в некоторых случаях одинаковой хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, приготовленной из амилоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), иммобилизированного на силикагеле (имеется на фирме Daicel в виде "Chiraldpak® IA"). В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, приготовленной из целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), нанесенной на силикагель (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OD"). В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза является модифицированной целлюлозой хиральной стационарной фазой (CSP, Chiral Technologies). В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза представляет собой стационарную фазу на основе силикагеля с покрытием из 4-(3,5-динитробензамидо)тетрагидрофенантрена (имеется на фирме Regis Technologies в виде "(S,S) Whelk-O®!"). В некоторых вариантах подвижная фаза включает этанол и гексаны. В некоторых вариантах данная подвижная фаза включает приблизительное отношение этанола к гексанам 1:9. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах этанол присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему или от приблизительно 10% до приблизительно 25% по объему, или приблизительно 15% этанола. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит приблизительно 15% этанола и приблизительно 85% гексанов по объему. В некоторых вариантах данная подвижная фаза содержит этанол и гексаны, где этанол присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 10% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит изопропанол и гексаны, где изопропанол присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 10% по объему. В некоторых вариантах, гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах изопропанол присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит метил-трет-бутиловый эфир и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах метил-трет-бутиловый эфир присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, лучше, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по объему и наиболее предпочтительно, от приблизительно 90% до приблизительно 100% по объему. В некоторых вариантах данная подвижная фаза содержит этилацетат и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах этилацетат присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по объему или приблизительно 75% по объему. В некоторых вари-

антах данная подвижная фаза содержит тетрагидрофуран и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах тетрагидрофуран присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 10% до приблизительно 50% по объему или приблизительно 25% по объему. В некоторых вариантах данная хроматографическая ячейка выдерживается при комнатной температуре. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока от приблизительно 1 мл в минуту до приблизительно 20 мл в минуту. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока около 1 мл в минуту. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока около 18 мл в минуту. В некоторых вариантах контроль за элюентом осуществляется методом ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии. В некоторых вариантах контроль за элюентом осуществляется методом ультрафиолетовой спектроскопии приблизительно при 220 нм. Начало сбора порции элюента, содержащего энантиомерно обогащенную композицию, может определяться путем обнаружения элюирования необходимого энантиомера методом УФ спектроскопии. Определение % ее (энантиомерного избытка) данной композиции затем может проводиться методом аналитической хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В некоторых вариантах примененный хроматографический метод является методом пакетной препаративной хроматографии, сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ), циклоструйным процессом, непрерывным мультиколоночным хроматографическим процессом, методом хроматографии с псевдодвижущимся слоем, процессом Varicol™ или процессом PowerFeed.

В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза включает взаимодействующий агент, который является энантиомерно обогащенным расцепляющим агентом, иммобилизованным на инертном материале-носителе путем, например, химического связывания или инсолюбилизации посредством сшивания. Подходящий инертный материал-носитель может быть макропористым, например, структурированным полистиролом, полиакриламидом, полиакрилатом, глиноземом, кизельгуром (диатомовым), кварцем, каолином, оксидом магния, диоксидом титана или силикагелем. В некоторых вариантах инертным материалом-носителем является силикагель.

В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза является членом амилозного или целлюлозного класса полисахаридов, которую выбирают из целлюлоза фенилкарбаматных производных, таких как целлюлоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel Chemical Industries, Ltd. (Daicel) в виде "Chiralcel® OD" или "Chiralpak® IB", где данное карбаматное производное связано с целлюлозным оставом); целлюлоза трибензоатных производных, таких как целлюлоза три 4-метилбензоат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OJ"); целлюлоза трициннат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OK"); амилаза фенил- и бензилкарбаматных производных, таких как амилаза трис[(S)- α -метил бензилкарбамат] (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® AS"); амилаза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® AD" или "Chiralpak® IA", где данное карбаматное производное связано с амилозным оставом); амилаза 3,4-замещенный фенилкарбамат или амилаза 4-замещенный фенил-карбамат; и амилаза трициннат. В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза включает Chiralpak® IA или Chiralpak AD. В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза включает Chiralcel® OD. В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза является членом семейства Пиркл-фаз, такой как 3,5-динитробензоильные производные фенилглицина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "фенилглицина"; 5-динитробензоильное производное лейцина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "Лейцина"); N-3,5-динитробензоил-3-амино-3-фенил-2-(1,1-диметилэтил)-пропаноат (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде " β -GEM 1"); диметил N-3,5-динитробензоил-амино-2,2-диметил-4-пентенил фосфонат (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде " α -BURKE 2"); 3-(3,5-динитробензамидо)-4-фенил- β -лактам (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "PIRKLE 1-J"); 3,5-динитробензоильные производные дифенилэтилендиамина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "ULMO"); 4-(3,5-динитробензамидо)тетрагидрофенантрен (имеется на фирме Regis technologies Inc. в виде "(S,S) Whelk-O® 1" и "(R,R) Whelk-O® 1" или "(S,S) Whelk-O® 2" и "(R,R) Whelk-O®2"); 3, 5-динитро-бензоил производное 1,2-диаминоциклогексана, (имеется на фирме Regis technologies Inc. в виде "DACH-DNB"). В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза включает "(S,S) Whelk-O® 1" или "(R,R) Whelk-O® 1".

В некоторых вариантах диаметр частиц хиральной стационарной фазы составляет обычно от 1 до 300 мкм, 2-100 мкм, 5-75 мкм или 10-30 мкм.

В некоторых вариантах подвижная фаза представляет собой неполярный, полярный протонный или аprotонный растворители или их смесь. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью диоксида углерода и полярных протонных растворителей. Подходящие неполярные растворители включают, например, углеводороды, например, н-пентан, н-гексан, гексаны, н-гептан, гептаны, циклогексан и метилциклогексан. Подходящие протонные или аprotонные растворители включают, например, спирты, в частности, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутанол, трет бутанол, простые эфиры, например, метил трет-бутиловый эфир, сложные эфиры, например, этилацетат, галоге-

нированные углеводороды и ацетонитрил. В некоторых вариантах неполярным растворителем является н-гептан. В некоторых вариантах протонным или апротонным растворителем является этанол, 2-пропанол или метил-трет-бутиловый эфир. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью гептана и этанола. В некоторых вариантах этанол присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 10% до приблизительно 25% или приблизительно 15%. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью гептана и 2-пропанола. В некоторых вариантах 2-пропанол присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 10% до приблизительно 25% или приблизительно 20%. В некоторых вариантах подвижная фаза является смесью гептана и метил-трет-бутилового эфира. В некоторых вариантах метил-трет-бутиловый эфир присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 75% до приблизительно 100% или от приблизительно 90% до приблизительно 100%.

В некоторых вариантах хроматография проводится в температурном интервале от приблизительно 0 до приблизительно 50°C, от приблизительно 10 до приблизительно 30°C или приблизительно при 25°C.

В некоторых вариантах необходимый энantiомер извлекают при энantiомерной чистоте более приблизительно 90%, более приблизительно 98% или более приблизительно 99,0%. В некоторых вариантах необходимый энantiomer извлекается с выходом более приблизительно 70%, более приблизительно 90% или более приблизительно 95%.

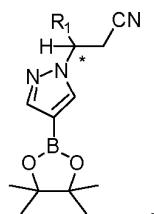
В некоторых вариантах необходимый энantiomer производится с производительностью более приблизительно 0,1, 0,4 или 0,8 кг чистого энantiомера в сутки на килограмм стационарной фазы.

В некоторых вариантах отделенные энantiомеры извлекаются после выпаривания при сниженном давлении в виде концентрированных масел.

В некоторых вариантах подвижная фаза, используемая в хиальном хроматографическом процессе, рециркулируется.

В некоторых вариантах нежелательный энantiomer рацемизируется и повторно используется как рацемическое сырье для хиального разделения.

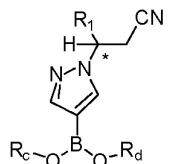
В некоторых вариантах соединение формулы IX имеет формулу



В некоторых вариантах энantiомерный избыток равен или превышает приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,1%, приблизительно 99,2%, приблизительно 99,3%, приблизительно 99,4%, приблизительно 99,5%, приблизительно 99,6%, приблизительно 99,7%, приблизительно 99,8%, приблизительно 99,9% или приблизительно 99,99%.

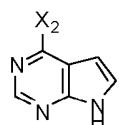
В некоторых вариантах необходимый энantiomer извлекается с, по меньшей мере, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% выходом, и лучше, большим 90 или 95% выходом.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы IX



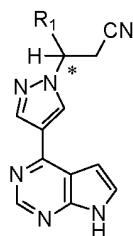
IX

с соединением формулы XI



XI

в присутствии палладиевого катализатора, основания и растворителя в условиях и в течение времени, достаточных для получения композиции, содержащей энantiомерный избыток (R)- или (S)-энantiомера соединения формулы III



III

где * указывает на хиральный углерод;

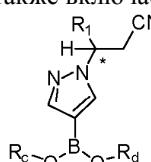
R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила;

R_c и R_d , каждый, представляет собой, независимо, C_{1-6} -алкил; или

R_c и R_d , совместно с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое замещено, при потребности, 1, 2, 3 или 4 C_{1-4} -алкильными группами; и

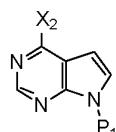
X_2 является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы IX



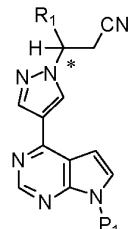
IX

с соединением формулы X



X

в присутствии палладиевого катализатора, основания и растворителя в условиях и в течение времени, достаточных для получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia



Ia

где * указывает на хиральный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила;

R_c и R_d , каждый, представляет собой, независимо, C_{1-6} -алкил; или

R_c и R_d , совместно с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C_{1-4} алкильными группами;

X_2 является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом; и

P_1 является защитной группой.

В некоторых вариантах X_2 является бромом, йодом или хлором. В некоторых вариантах X_2 является хлором.

Реакции сочетания Сузуки могут быть инициированы с использованием ряда палладий(0) и палладий(II) катализаторов и проведены в условиях, известных в данной области (смотрите, например, работу Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, которая включена здесь во всей полноте путем ссылки). В некоторых вариантах палладиевым катализатором является $Pd(PPh_3)_4$ и $Pd(dppf)_2Cl_2$.

В некоторых вариантах палладиевый катализатор представляет собой тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) или тетракис(три(о-толил)fosфин)палладий(0). В некоторых вариантах палладиевым катализатором является тетракис(трифенилfosфин)палладий(0).

В некоторых вариантах загрузка палладиевого катализатора составляет от приблизительно 1×10^{-4} до приблизительно 0,1 эквивалента. В некоторых вариантах загрузка палладиевого катализатора составляет от приблизительно 0,0010 до приблизительно 0,0015 эквивалента. В некоторых вариантах стехиометрическое отношение соединения формулы X или XI к соединению формулы IX составляет от приблизительно 1:1,05 до приблизительно 1:1,35.

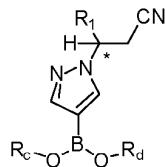
В некоторых вариантах данный растворитель включает воду и органический растворитель. В некоторых вариантах органический растворитель представляет собой 1,4-диоксан, 1-бутилол, 1,2-диметоксиэтан (DME), 2-пропанол, толуол или этанол, или их комбинацию. В некоторых вариантах органический растворитель включает DME. В некоторых вариантах органический растворитель включает ДМФА.

В некоторых вариантах данное основание представляет собой неорганическое основание. В некоторых вариантах основание является органическим основанием. В некоторых вариантах данное основание представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3). В некоторых вариантах используется от двух до пяти эквивалентов данного основания (например, K_2CO_3).

В некоторых вариантах реакция сочетания Сузуки проводится при температуре от приблизительно 80 до приблизительно 100°C. В некоторых вариантах данная реакция проводится в течение от двух до двенадцати часов. В некоторых вариантах соединение формулы Ia или III может быть, необязательно, выделено после водной обработки продуктов реакции сочетания Сузуки, или они могут использоваться непосредственно.

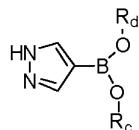
Соответствующие группы P_1 и условия депротектирования представлены выше.

В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения рацемата соединений формулы IX



IX

который включает реакцию соединения формулы XV



XV

с соединением формулы D-1



D-1

в присутствии основания с получением соединения формулы IX;

где * указывает на хиральный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила; и

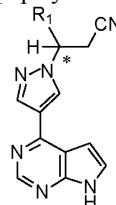
R_c и R_d , каждый, представляет собой, независимо, C_{1-6} -алкил; или

R_c и R_d , совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C_{1-4} -алкильными группами.

В некоторых вариантах реакция присоединения аза-Михаэла проводится в органическом растворителе при комнатной температуре в присутствии каталитического количества основания. Данное основание может служить подходящим растворителем или основанием для реакций аза-Михаэла. В некоторых вариантах растворителем является ацетонитрил или диметилформамид (ДМФА). В некоторых вариантах данное основание представляет собой тетраалкиламмоний галогенид, тетраалкиламмоний гидроксид, гуанидин, амидин, гидроксид, аллоксид, силикат, фосфат щелочного металла, оксид, третичный амин, карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла, кислый фосфат щелочного металла, фосфин или соль щелочного металла карбоновой кислоты. В некоторых вариантах катализатором присоединения Михаэла является тетраметил гуанидин, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен, 1,5-диазабицикло(4.3.0) non-5-ен, 1,4-диазабицикло(2.2.2)октан, трет-бутил аммоний гидроксид, гидроксид натрия, гидроксид калия, метоксид натрия, этоксид натрия, трикалий фосфат, силикат натрия, оксид кальция, триэтиламин, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, кислый

фосфат калия, трифенил фосфин, триэтил фосфин, ацетат калия или акрилат калия. В некоторых вариантах данным основанием является 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или карбонат калия. В некоторых вариантах данным основанием является DBU. В некоторых вариантах данное основание присутствует в катализитическом количестве. В некоторых вариантах количество данного основания составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 эквивалентов, или от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 эквивалентов. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение от приблизительно 10 до приблизительно 24 часов.

В некоторых вариантах данный способ также включает обработку соединения формулы Ia в условиях снятия защитной группы, достаточных для получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы III



III

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

Соответствующие группы P₁ и методы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

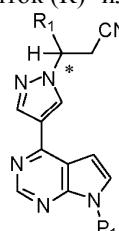
IV. Хиральное обогащение рацематов формулы Ia и рацемизация нежелательных энантиомеров формулы Ia.

Рацематы формулы Ia могут быть получены с использованием процесса присоединения Михаэля, показанного на схеме 6 ниже. Соответственно, соединение формулы IV может быть подвергнуто реакции с акрилонитрилом формулы D-1 с получением рацемата формулы Ia. Рацемат формулы Ia затем может быть расщеплен методом хиральной колоночной хроматографии с получением композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia. Затем может быть удалена защитная группа с получением энантиомерного избытка (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы III.

Схема 6.



Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia



Ia

который включает пропускание композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia, через хиральную хроматографическую ячейку с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia;

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ является защитной группой.

В некоторых вариантах хиральная хроматографическая ячейка представляет собой систему препа-

ративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), оборудованную хиральной колонкой, которая заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах хиральной колонкой является Chiralpak® IA. В некоторых вариантах хиральной колонкой является Chiralcel® OD-H. В некоторых вариантах хроматографическая ячейка представляет собой ячейку для хроматографии с псевдодвижущимся слоем (SMB), оборудованную набором из восьми колонок, каждая из которых заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза представляет собой модифицированную целлюлозную хиральную стационарную фазу (CSP, Chiral Technologies). В некоторых вариантах подвижная фаза содержит этанол и гексаны. В некоторых вариантах отношение этанола к гексанам в подвижной фазе составляет приблизительно 1:9 по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит приблизительно 15% этанола и приблизительно 85% гексанов по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит этанол и гексаны, где этанол присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 10% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит изопропанол и гексаны, где изопропанол присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 10% по объему. В некоторых вариантах данная хроматографическая ячейка выдерживается при комнатной температуре. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока от приблизительно 1 мл в минуту до приблизительно 20 мл в минуту. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока приблизительно 1 мл в минуту. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока около 18 мл в минуту. В некоторых вариантах контроль элюента осуществляется методом ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии. В некоторых вариантах контроль элюента осуществляется методом ультрафиолетовой спектроскопии приблизительно при 220 нм. Начало сбора порции элюента, содержащего энантиомерно обогащенную композицию, может быть определено путем обнаружения элюирования необходимого энантиомера методом УФ спектроскопии. Определение % ее (энантиомерного избытка) данной композиции затем может быть проведено методом аналитической хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В некоторых вариантах энантиомерный избыток равен или превышает приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,1%, приблизительно 99,2%, приблизительно 99,3%, приблизительно 99,4%, приблизительно 99,5%, приблизительно 99,6%, приблизительно 99,7%, приблизительно 99,8%, приблизительно 99,9% или приблизительно 99,99%.

В некоторых вариантах хиральная хроматография проводится с использованием системы препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), оборудованной хроматографической колонкой, которая заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, приготовленной из амилоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), иммобилизированной на силикагеле (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® IA"). В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, изготовленной из целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), нанесенной на силикагель (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OD"). В некоторых вариантах данный хроматографический процесс представляет собой непрерывный хроматографический процесс, такой как хроматография с псевдодвижущимся слоем (SMB) или процесс Varicol, с использованием ячейки, оборудованной набором из 3-12 колонок, лучше, 5-10 колонками, лучше всего, 5-8 колонками, каждая колонка заполнена одинаковой хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, приготовленной из амилоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), иммобилизированной на силикагеле (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® IA"). В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, изготовленной из целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), нанесенной на силикагель (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OD"). В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза представляет собой стационарную фазу на основе силикагеля, покрытую 4-(3,5-динитробензамидо)тетрагидрофенантреном (имеется на фирме Regis Technologies в виде "(S,S) Whelk-O®I"). В некоторых вариантах подвижная фаза содержит этанол и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах этанол присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 10% до приблизительно 25% по объему или приблизительно 15% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит изопропанол и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах изопропанол присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит метил-трет-бутиловый эфир и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах метил-трет-бутиловый эфир присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по объему или от приблизительно 90% до приблизительно 100% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит этилацетат и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метил-

циклогексаном. В некоторых вариантах этилацетат присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по объему или приблизительно 75% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит тетрагидрофуран и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах тетрагидрофуран присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 10% до приблизительно 50% по объему, или приблизительно 25% по объему. В некоторых вариантах данная хроматографическая ячейка работает при температуре от приблизительно 5 до приблизительно 50°C, от приблизительно 10 до приблизительно 30°C или приблизительно при 25°C, или при температуре окружающей среды.

В некоторых вариантах примененный хроматографический метод является методом пакетной препаративной хроматографии, сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ), циклоструйным процессом, непрерывным мультиколоночным хроматографическим процессом, методом хроматографии с псевдодвижущимся слоем, процессом Varicol™, или процессом PowerFeed.

В некоторых вариантах данная хиальная стационарная фаза включает взаимодействующий агент, который является энаптиомерно обогащенным расцепляющим агентом, иммобилизованным на инертном материале-носителе путем, например, химического связывания или инсолюбилизации посредством сшивания. Подходящий инертный материал-носитель может быть макропористым, например, структурированным полистиролом, поликарбаматом, поликарилатом, глиноземом, кизельгуром (диатомовым), кварцем, каолином, оксидом магния, диоксидом титана или силикагелем. В некоторых вариантах инертным материалом-носителем является силикагель.

В некоторых вариантах хиальная стационарная фаза является членом амилозного или целлюлозного класса полисахаридов, которую выбирают из целлюлоза фенилкарбаматных производных, таких как целлюлоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel Chemical Industries, Ltd. (Daicel) в виде "Chiralcel® OD" или "Chiralpak® IB", где данное карбаматное производное связано с целлюлозным оставом); целлюлоза трибензоатных производных, таких как целлюлоза три 4-метилбензоат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OJ");

целлюлоза трициннат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OK"); амилаза фенил- и бензилкарбаматных производных, таких как амилоза трис[(S)- α -метил бензилкарбамат] (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® AS"); амилоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® AD" или "Chiralpak® IA", где данное карбаматное производное связано с амилозным оставом); амилоза 3,4-замещенный фенилкарбамат или амилоза 4-замещенный фенилкарбамат; и амилоза трициннат. В некоторых вариантах данная хиальная стационарная фаза включает Chiralpak® IA или Chiralpak AD. В некоторых вариантах хиальная стационарная фаза включает Chiralcel® OD. В некоторых вариантах хиальная стационарная фаза является членом семейства Пиркл-фаз, такой как 3,5-динитробензоильные производные фенилглицина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "фенилглицина"; 5-динитробензоильное производное лейцина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "Лейцина"); N-3,5-динитробензоил-3-амино-3-фенил-2-(1,1-диметилэтил)-пропаноат (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "B-GEM 1"); диметил N-3,5-динитробензоил-амино-2,2-диметил-4-пентенил фосфонат (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "a-BURKE 2"); 3-(3,5-динитробензамидо)-4-фенил- β -лактам (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "PIRKLE 1-J"); 3,5-динитробензоильные производные дифенилэтилендиамина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "ULMO"); 4-(3,5-динитро бензамидо)тетрагидрофенантрен (имеется на фирме Regis technologies Inc. в виде "(S,S) Whelk-O® 1" и "(R,R) Whelk-O® 1" или "(S,S) Whelk-O® 2" и "(R,R) Whelk-O®2"); 3,5-динитро-бензоил производное 1,2-диаминоциклогексана, (имеется на фирме Regis technologies Inc. в виде "DACH-DNB"). В некоторых вариантах данная хиальная стационарная фаза включает "(S,S) Whelk-O® 1" или "(R,R) Whelk-O® 1".

В некоторых вариантах диаметр частиц хиальной стационарной фазы составляет обычно от 1 до 300 мкм, 2-100 мкм, 5-75 мкм или 10-30 мкм.

В некоторых вариантах подвижная фаза представляет собой неполярный, полярный протонный или аprotонный растворители или их смесь. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью диоксида углерода и полярных протонных растворителей. Подходящие неполярные растворители включают, например, углеводороды, например, н-пентан, н-гексан, гексаны, н-гептан, гептаны, циклогексан и метилциклогексан. Подходящие протонные или аprotонные растворители включают, например, спирты, в частности, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутанол, трет бутанол, простые эфиры, например, метил трет-бутиловый эфир, сложные эфиры, например, этилацетат, галогенированные углеводороды и ацетонитрил. В некоторых вариантах неполярным растворителем является н-гептан. В некоторых вариантах протонным или аprotонным растворителем является этанол, 2-пропанол или метил-трет-бутиловый эфир. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью гептана и этанола. В некоторых вариантах этанол присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 10% до приблизительно 25% или приблизительно 15%. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью гептана и 2-пропанола. В некоторых вариантах 2-пропанол присутствует в подвижной фазе в количестве от прибли-

зительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 10% до приблизительно 25% или приблизительно 20%. В некоторых вариантах подвижная фаза является смесью гептана и метил-трет-бутилового эфира. В некоторых вариантах метил-трет-бутиловый эфир присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 75% до приблизительно 100% или от приблизительно 90% до приблизительно 100%.

В некоторых вариантах хроматография проводится в температурном интервале от приблизительно 0 до 50°C, от приблизительно 10 до 30°C или приблизительно при 25°C.

В некоторых вариантах необходимый энantiомер извлекается при энantiомерной чистоте более приблизительно 90%, более приблизительно 98% или более приблизительно 99,0%. В некоторых вариантах необходимый энantiomer извлекается с выходом более приблизительно 70%, более приблизительно 90% или более приблизительно 95%.

В некоторых вариантах необходимый энantiomer производится с производительностью более приблизительно 0,1, 0,4 или 0,8 кг чистого энantiомера в сутки на килограмм стационарной фазы.

В некоторых вариантах отделенные энantiомеры извлекаются после выпаривания при сниженном давлении в виде концентрированных масел.

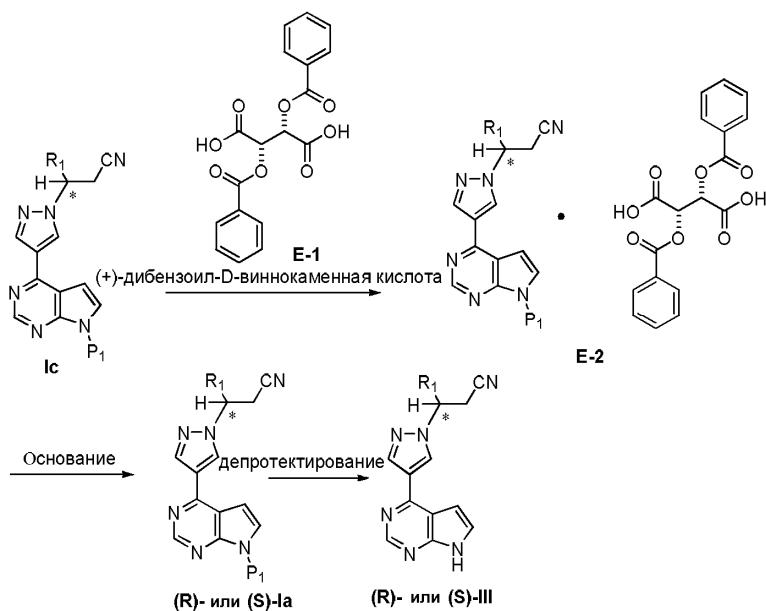
В некоторых вариантах подвижная фаза, используемая в хирамльном хроматографическом процессе, рециркулируется.

В некоторых вариантах нежелательный энantiomer рацемизируется и повторно используется как рацемическое сырье для хирамльного разделения.

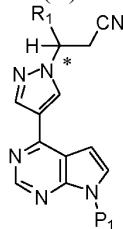
В некоторых вариантах необходимый энantiomer извлекается с, по меньшей мере, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% выходом, или, предпочтительно, более чем 90 или 95% выходом.

Как альтернатива, рацемат формулы Ia может быть подвергнут реакции с хирамльной кислотой (E-1), такой как (+)-дибензоил-D-виннокаменная кислота, с получением хирамльной соли (E-2) (схема 7). После кристаллизации, фильтрации и обработки основанием получается композиция, содержащая энantiомерный избыток (R)- или (S)-энantiомера соединения формулы Ia. Защитная группа затем может быть удалена с получением энantiомерного избытка (R)- или (S)-энantiомера соединения формулы III.

Схема 7.



Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энantiомерный избыток (R)- или (S)-энantiомера соединения формулы Ia



Ia

который включает:

(а) реакцию композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia, с хирамльной кислотой в присутствии растворителя с получением соли соединения формулы Ia;

(b) разделение композиции, содержащей энантиомерный избыток хиральной соли (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia; и

(c) обработку данной хиральной соли основанием с получением композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-или (S)-энантиомера соединения формулы Ia;

где * указывает на хиральный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила; и

P_1 является защитной группой.

Для хирального расщепления может быть использована любая хиральная кислота. В некоторых вариантах хиральную кислоту выбирают из оптически активных форм миндальной кислоты, 2-хлорминдальной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, виннокаменной кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, 3-бромкамфор-8-сульфоновой кислоты, 3-бромкамфор-10-сульфоновой кислоты, 10-камфорсульфоновой кислоты, дibenзоил виннокаменной кислоты, ди-*p*-толуолвиннокаменной кислоты, 2-амино-7,7-диметилбицикло[2,2,1]гептан-1-метилен сульфоновой кислоты и 2-акриламид-7,7-диметилбицикло[2,2,1]гептан-1-метилен сульфоновой кислоты. В некоторых вариантах данная хиральная кислота представляет собой (+)-дibenзоил-D-виннокаменную кислоту.

В некоторых вариантах данный растворитель включает ацетонитрил, тетрагидрофуран, ацетон или их комбинацию. В некоторых вариантах растворитель представляет собой приблизительное соотношение 90:15:15 по объему ацетонитрила, тетрагидрофурана и ацетона (15,0 мл, 0,204 моль).

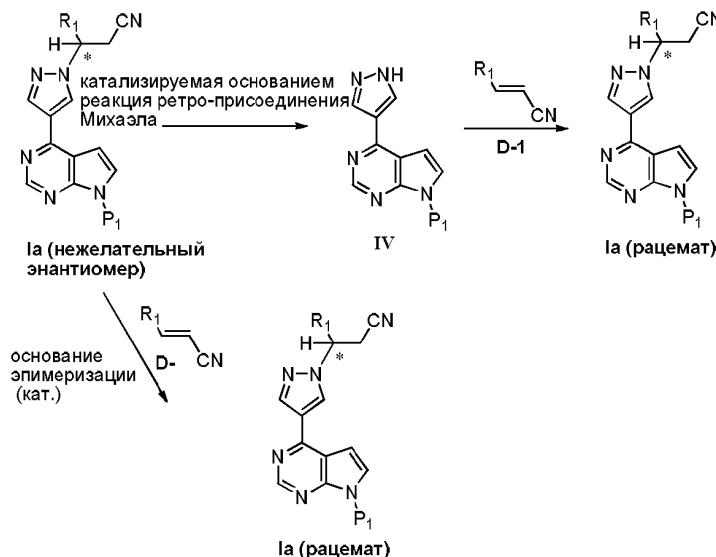
В некоторых вариантах энантиомерный избыток равен или превышает приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,1%, приблизительно 99,2%, приблизительно 99,3%, приблизительно 99,4%, приблизительно 99,5%, приблизительно 99,6%, приблизительно 99,7%, приблизительно 99,8%, приблизительно 99,9% или приблизительно 99,99%.

В некоторых вариантах разделение включает охлаждение растворителя для осаждения хиральной соли. В некоторых вариантах разделение включает добавление второго растворителя для осаждения данной хиральной соли. В некоторых вариантах разделение включает фильтрование растворителя для извлечения хиральной соли. В некоторых вариантах данный растворитель содержит ацетонитрил, тетрагидрофуран, ацетон или их комбинацию. В некоторых вариантах реакция проводится при температуре от приблизительно равной комнатной до приблизительно 60°C.

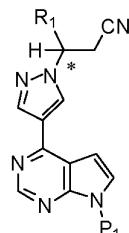
В данном способе может использоваться любое основание, подходящее для получения свободного основания данной хиральной соли. В некоторых вариантах данным основанием является гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла, или карбонат. В некоторых вариантах данное основание представляет собой гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах данное основание представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах данная обработка включает добавление водного раствора основания к раствору данной хиральной соли с последующим отделением данного раствора от водного раствора. В некоторых вариантах данный способ дополнительно включает удаление растворителя.

В дополнение к способам хирального обогащения, описанным выше, нежелательные энантиомеры соединений формулы Ia могут быть превращены в рацемический материал по катализируемой основанием реакции ретро-присоединения Михаэла с получением соединения формулы IV, с последующей реакцией с акрилонитрилом формулы D-1 с получением рацемического аддукта Михаэла формулы Ia, как показано на схеме 8. Как альтернатива, нежелательный энантиомер формулы Ia может быть эпимеризован в присутствии акцептора Михаэла формулы D-1 с получением рацемата формулы Ia, как показано на схеме 8. Затем данный рацемат может быть расщеплен с получением необходимого энантиомера путем разделения на хиральной колонке и с использованием хиральных солевых методов, описанных выше.

Схема 8.



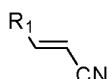
Соответственно, настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia



Ia

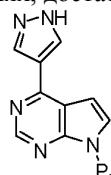
который включает:

а) обработку композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia, соединением формулы D-1



D-1

в присутствии первого основания в условиях, достаточных для получения соединения формулы IV



IV

и (б) реакцию соединения формулы IV с соединением формулы D-1 в присутствии второго основания;

где * указывает на хиральный углерод;

P₁ является защитной группой; и

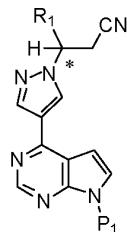
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила.

В некоторых вариантах первое основание представляет собой основание щелочного металла или щелочноземельного металла. В некоторых вариантах первое основание представляет собой алcoxид основания щелочного металла или щелочноземельного металла, гидроксид или карбонат. В некоторых вариантах первое основание представляет собой карбонат щелочного металла или щелочноземельный карбонат. В некоторых вариантах первым основанием является щелочноземельный карбонат. В некоторых вариантах первым основанием является карбонат цезия. В некоторых вариантах, первым основанием является трет-бутилоксид щелочного металла. В некоторых вариантах первым основанием является трет-бутилоксид калия.

В некоторых вариантах вторая стадия проводится в органическом растворителе при комнатной температуре в присутствии катализитического количества второго основания. Вторым основанием может

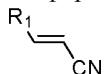
быть подходящий растворитель или второе основание для реакций аза-Михаэла. В некоторых вариантах растворителем служит ацетонитрил или диметилформамид (ДМФА). В некоторых вариантах, вторым основанием является тетраалкиламмоний галогенид, тетраалкиламмоний гидроксид, гуанидин, амидин, гидроксид, алкоксид, силикат, фосфат щелочного металла, оксид, третичный амин, карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла, кислый фосфат щелочного металла, фосфин или соль щелочного металла карбоновой кислоты. В некоторых вариантах данным основанием является тетраметил гуанидин, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен, 1,5-диазабицикло(4.3.0) non-5-ен, 1,4-диазабицикло(2.2.2)октан, трет-бутил аммоний гидроксид, гидроксид натрия, гидроксид калия, метоксид натрия, этоксид натрия, трикалий фосфат, силикат натрия, оксид кальция, триэтиламин, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, кислый фосфат калия, трифенил фосфин, триэтил фосфин, ацетат калия или акрилат калия. В некоторых вариантах второе основание представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или карбонат калия. В некоторых вариантах вторым основанием является DBU. В некоторых вариантах данное основание присутствует в катализитическом количестве. В некоторых вариантах количество второго основания составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 эквивалентов или от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 эквивалентов, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 эквивалента. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение от приблизительно 1 до приблизительно 3 часов.

Как альтернатива, настоящее изобретение также представляет способ получения композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia



Ia

который включает обработку композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы Ia, соединением формулы D-1



D-1

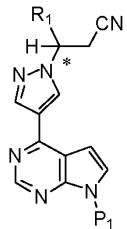
в присутствии основания в условиях, достаточных для получения рацемата соединения формулы Ia; где * указывает на хиральный углерод;

P₁ является защитной группой; и

R₁ выбирают из C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фтормалкила.

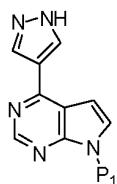
В некоторых вариантах данное основание представляет собой основание щелочного металла или щелочноземельного металла. В некоторых вариантах данное основание представляет собой алкоксид основания щелочного металла или щелочноземельного металла, гидроксид или карбонат. В некоторых вариантах основанием является карбонат щелочного металла или щелочноземельного металла. В некоторых вариантах данным основанием является карбонат щелочноземельного металла. В некоторых вариантах данным основанием является карбонат цезия. В некоторых вариантах данным основанием является трет-бутоксид щелочного металла. В некоторых вариантах основанием служит трет-бутоксид калия.

Рацемат соединений формулы Ia



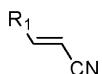
Ia

может быть получен с использованием способа, включающего обработку соединения формулы IV



IV

соединением формулы D-1



D-1

в условиях, достаточных для получения рацемата соединения формулы Ia;

где * указывает на хиральный углерод;

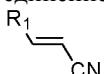
P₁ является защитной группой; иR₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила.

3-замещенные акрилнитрилы формулы D-1 получают как показано на схеме 9. Олефинирование альдегида формулы D-2, такого как циклопентанкарбальдегид или циклопропанкарбальдегид, реагентом типа реагента Виттига, имеющим илид формулы -CH₂CN, таким как диэтил цианометилфосфонат, проводится в органическом растворителе, таком как ТГФ, под воздействием основания, такого как калий трет-бутиксид, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C. В некоторых вариантах полученные 3-замещенные акрилнитрилы формулы D-1 могут быть очищены путем вакуумной дистillationи.

Схема 9.



Соответственно, в некоторых вариантах соединение формулы D-1



D-1

получается по способу, который включает реакцию соединения формулы D-2



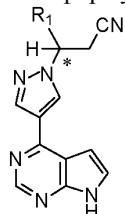
D-2

с реагентом типа реагентов Виттига, имеющим илид формулы -CH₂CN, в присутствии основания; где R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила.

Как здесь используется, термин "реагент типа реагентов Виттига" касается реагентов, используемых в реакции Виттига, реакции Водсворта-Эммонса (Wadsworth-Emmons) и реакции Горнера-Виттига (Horner-Wittig), как описано в данной области (смотрите, например, работы Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, с. 111-119 (2001); и March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 3rd ed., John Wiley & Sons: New York, с. 845-855 (1985), которые включены здесь во всей полноте путем отсылки). Иллюстративные реагенты типа реагентов Виттига, содержащие цианометил или цианометильную илидную группу, включают, но не ограничиваясь этим, соединения общей формулы (R'O)₂P(=O)-L-R¹, R"₃P(+)-L(-)-R¹, R"₃P(+)-L-R¹X; R"₂P(=O)-L-R¹, и (R'N)₂P(=O)-L-R¹, где R' представляет собой C₁₋₆алокси или замещенный, необязательно, фенил; R" является замещенным, необязательно, фенилом; L является -CH₂- или -CH-; и R¹ является циано; и X является анионом (например, галогенанионом, таким как хлорид). В некоторых вариантах реагентом типа реагента Виттига является диэтил цианометил фосфат. В некоторых вариантах реакция соединения формулы D-2 с реагентом типа реагента Виттига осуществляется в присутствии основания. В некоторых вариантах данное основание является сильным основанием. В некоторых вариантах данное основание представляет собой трет-бутиксид калия, трет-бутиксид натрия, гидрид натрия, этоксид натрия, гидроксид натрия, карбонат калия или карбонат натрия. В некоторых вариантах основание представляет собой аллоксид щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой трет-бутиксид калия. В некоторых вариантах олефинирование альдегида форму-

лы D-2 реагентом типа реагента Виттига проводится в органическом растворителе, таком как ТГФ, под влиянием основания, такого как калий трет-бутоксид, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C. В некоторых вариантах данное основание присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1,2 эквивалента или от приблизительно 1,05 до приблизительно 1,1 эквивалента в отношении соединения формулы D-2. В некоторых вариантах реагент типа реагента Виттига присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1,2 эквивалента или от приблизительно 1,05 до приблизительно 1,1 эквивалента в отношении соединения формулы D-2. В некоторых вариантах реагент типа реагента Виттига представляет собой (метоксиметил)трифенилfosфиний хлорид.

В других вариантах данные способы также включают реакцию соединения формулы Ia в условиях снятия защитной группы с получением соединения формулы III



III

Соответствующие группы Р₁ и методы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

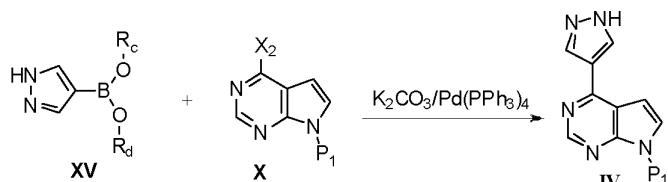
В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

V. Пути получения промежуточных соединений.

i) Пути получения промежуточных соединений формулы IV с повышенным выходом.

Соединения формулы IV являются важными промежуточными соединениями в различных синтетических путях получения соединений формулы III, описанных выше. Эти соединения получают, в общем, с использованием способов сочетания Сузуки. Сочетание Сузуки защищенного 7Н-пирроло[2,3-д]пиридинового производного формулы X с незащищенным пиразолборатным производным формулы XV с использованием палладиевого катализатора приводит к пониженному выходу (схема 10). Без привязки к какой-либо конкретной теории, можно полагать, что пониженные выходы являются результатом мешающего воздействия незащищенной амино функциональной группы в реакции сочетания Сузуки.

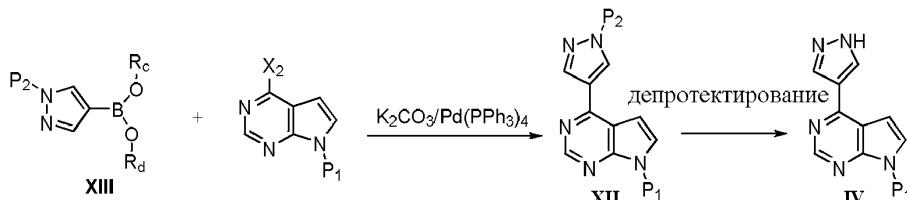
Схема 10.



Соответственно, был разработан новый способ для получения соединения формулы IV, включающий использование защищенного пиразолборатного производного формулы XIII (схема 11). Соответственно, может быть генерировано соединение формулы XIII, и затем подвергнуто реакции с защищенным 7Н-пирроло[2,3-д]пиридиновым производным формулы X с получением соединения формулы XII, с последующим депротектированием с получением соединения формулы IV. В некоторых вариантах соединение формулы XIII может быть получено путем *in situ* защиты пиразол пинаконового бората. Например, когда Р₂ является 1-(этокси)этилом, пиразол-4-ил пинакон борат может быть подвергнут реакции с виниловым эфиром *in situ* с генерацией защищенного соединения формулы XIII. Тогда реакция сочетания Сузуки между защищенным пиразол пинаконовым боратом формулы XIII и соединением формулы X протекает гладко при типичных условиях реакции Сузуки с генерированием соединения формулы IV с более высоким выходом после кислотной обработки соответствующего промежуточного соединения формулы XII.

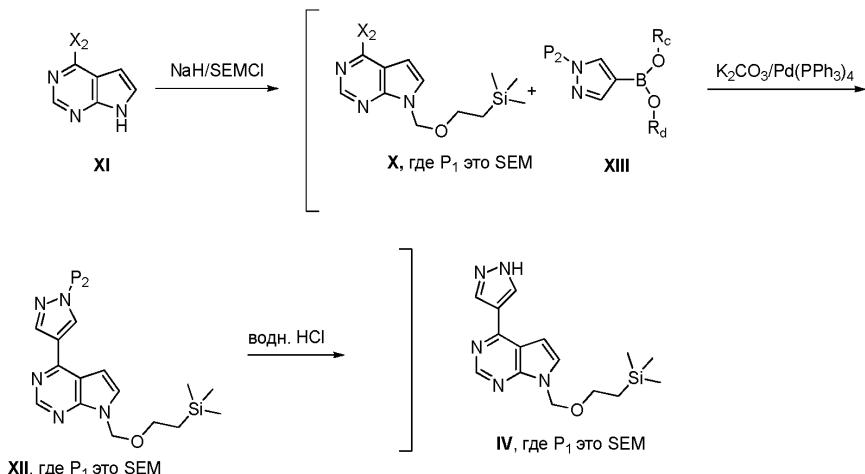
В других вариантах соединение формулы XIII представляет собой выделенное и полностью охарактеризованное соединение. Например, использование выделенного, полностью охарактеризованного соединения формулы XIII, где Р₂ является 1-(этокси)этилом, и боратная составляющая является пинаконовой группой, давало продукт формулы XII, и затем соединение формулы IV с лучшим выходом и чистотой.

Схема 11.

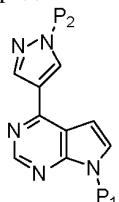


В других вариантах соединение формулы X может быть генерировано *in-situ* из соединения формулы XI и затем подвергнуто реакции с соединением формулы XIII. Это исключает необходимость выделения и очистки соединения формулы X в процессе крупномасштабного производства. Например, когда P_1 является SEM, соединение формулы XI может быть подвергнуто реакции с гидридом натрия и SEM хлоридом с генерацией соединения формулы X *in situ* (схема 12).

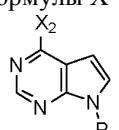
Схема 12.



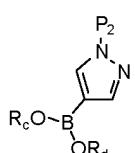
Соответственно, настоящее изобретение представляет способ получения соединения XII



который включает реакцию соединения формулы X



с соединением формулой XIII



XIII

в присутствии палладиевого катализатора, основания и растворителя, с получением соединения формулы XII;

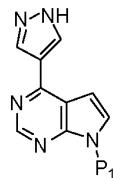
где X_2 является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом;

P_1 и P_2 , каждый, представляет собой, независимо, защитную группу;

R_c и R_d , каждый, представляет собой, независимо, H или C_{1-6} алкил; или

R_c и R_d , совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C_{1-4} алкильными группами.

В некоторых вариантах данный способ также включает способ получения соединения формулы IV



IV

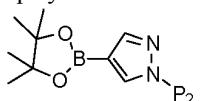
который включает реакцию соединения формулы XII в условиях снятия защитной группы с получением соединения формулы IV;

где P_1 и P_2 , каждый, представляет собой, независимо, защитную группу; и

R_c и R_d , каждый, представляет собой, независимо, H или C_{1-6} -алкил; или

R_c и R_d , совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C_{1-4} -алкильными группами.

В некоторых вариантах соединением формулы XIII является



В некоторых вариантах X_2 является хлором, бромом или йодом. В некоторых вариантах X_2 является хлором.

Реакция сочетания Сузуки может быть инициирована с использованием ряда палладий(0) и палладий(II) катализаторов и проведена в условиях, известных в данной области (смотрите, например, работу Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, которая включена здесь во всей полноте путем отсылки). В некоторых вариантах палладиевым катализатором является $Pd(PPh_3)_4$ и $Pd(dppf)_2Cl_2$.

В некоторых вариантах палладиевый катализатор представляет собой тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) или тетракис(три(*o*-толил)fosфин)палладий(0). В некоторых вариантах палладиевым катализатором является тетракис(трифенилfosфин)палладий(0).

В некоторых вариантах загрузка палладиевого катализатора составляет от приблизительно 1×10^{-4} до приблизительно 0,1 эквивалента. В некоторых вариантах загрузка палладиевого катализатора составляет от приблизительно 0,0010 до приблизительно 0,0015 эквивалента. В некоторых вариантах стехиометрическое отношение соединения формулы X к соединению формулы XIII составляет от приблизительно 1:1,05 до приблизительно 1:1,35.

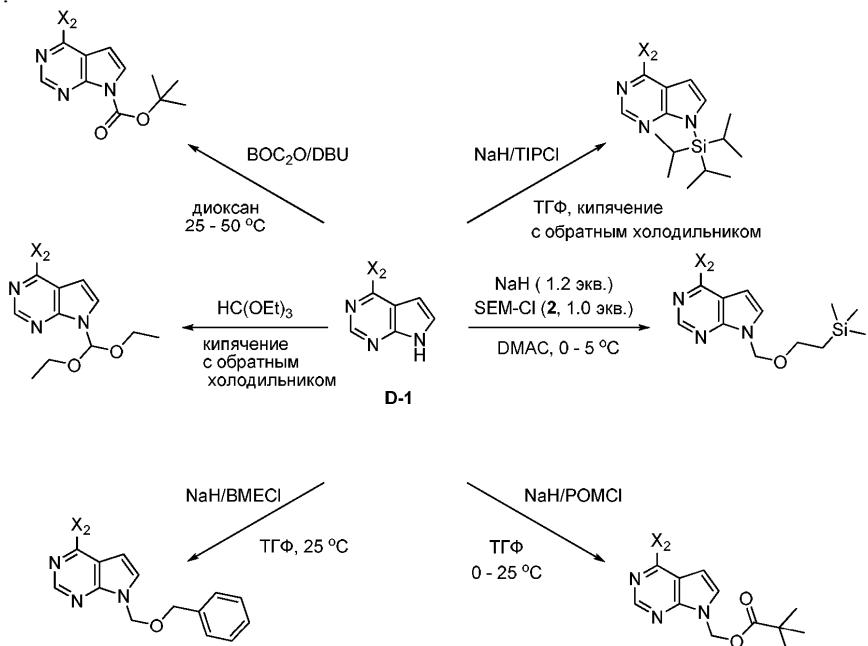
В некоторых вариантах данный растворитель включает воду и органический растворитель. В некоторых вариантах органический растворитель представляет собой 1,4-диоксан, 1-бутиanol, 1,2-диметоксиэтан (DME), 2-пропанол, толуол или этанол, или их комбинация. В некоторых вариантах органический растворитель включает DME. В некоторых вариантах органический растворитель включает ДМФА.

В некоторых вариантах данное основание представляет собой неорганическое основание. В некоторых вариантах основание является органическим основанием. В некоторых вариантах данное основание представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3). В некоторых вариантах используется от двух до пяти эквивалентов данного основания (например, K_2CO_3).

В некоторых вариантах реакция сочетания Сузуки проводится при температуре от приблизительно 80 до приблизительно 100°C. В некоторых вариантах данная реакция проводится в течение от двух до двенадцати часов. В некоторых вариантах соединение формулы XII может быть, необязательно, выделено после водной обработки продуктов реакции сочетания Сузуки, или они могут использоваться непосредственно.

В некоторых вариантах соединение X выбирают из приведенных на схеме 13 и может быть получено, как показано, исходя из соединения формулы XI. В некоторых вариантах X_2 является хлором. В некоторых вариантах соединения формулы X выделены или *in situ* сгенерированы как исходные материалы для последующей реакции Сузуки с или без дополнительной очистки. В некоторых вариантах защитная группа P_1 является одной из перечисленных выше групп.

Схема 13.

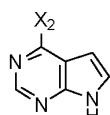


Соответствующие защитные группы P_2 включают, но не ограничиваясь этим, защитные группы для аминов, представленные в работе Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с. 696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. В некоторых вариантах, P_2 является защитной группой, которая может быть селективно удалена в условиях, которые не удаляют защитную группу P_1 . В некоторых вариантах P_2 представляет собой защитную группу, которая может быть удалена при кислотных условиях при комнатной температуре, при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 40°C или при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах P_2 является группой, которая подвергается депротектированию при комнатной температуре при кислотных условиях. В некоторых вариантах P_2 представляет собой 1-(этокси) этил, три(C₁₋₆алкил)силил (например, трет-бутилдиметилсилил или триизопропилсилил), п-метоксибензил (PMB), -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. В некоторых вариантах P_2 является 1-(этокси) этилом.

Обработка соединения формулы XII для удаления группы P_2 может быть осуществлена с использованием методов, известных в данной области для удаления конкретных защитных групп для аминов, таких как в работе Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с. 696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. В некоторых вариантах данная обработка включает обработку соединения формулы XII при кислотных условиях (например, хлористоводородная кислота или трифтормукусная кислота) при комнатной температуре, при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 40°C или при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах данная обработка включает обработку соединения формулы XII водным раствором хлористоводородной кислоты приблизительно 1-5 н. нормальности при температуре от приблизительно 10 до приблизительно 30°C.

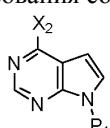
Соответствующие группы P_1 включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

Соединения формулы X могут быть получены путем защиты соединения формулы XI. Соответственно, в некоторых вариантах способ получения соединения формулы X включает обработку соединения формулы XI



XI

с добавлением защитной группы для образования соединения формулы X



X

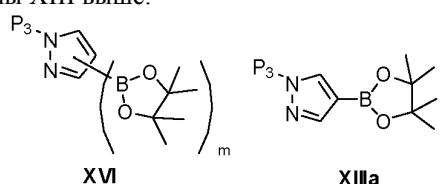
где X_2 является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом; и P_1 является защитной группой.

В некоторых вариантах соединение формулы XI может быть депротектировано основанием, предпочтительно, гидридом натрия (NaH), в органическом растворителе, таком как ТГФ, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксизэтан (DME) или N,N -диметилацетамид (DMAC), при низкой температуре, лучше, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C перед обработкой электрофилом, таким как хлорметил пивалат (POM-Cl) или триметилсилилэтоксиметилхлорид (SEM-Cl), с добавлением защитной группы P_1 . Данное защитное соединение X выделяется или генерируется *in situ* как исходный материал для последующей реакции Сузуки с или без дополнительной очистки.

Промежуточные соединения, полученные с использованием описанных здесь способов, могут быть использованы как подходящие для других описанных здесь процессов.

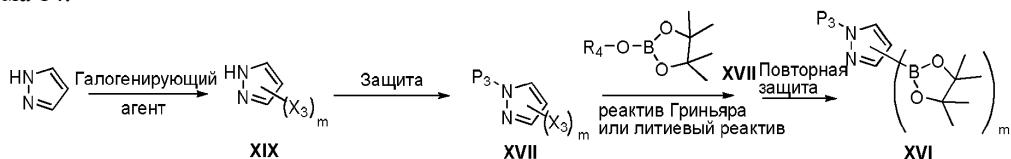
ii) Получение пинаконовых боратов формулы C-9.

Настоящее изобретение также представляет способы получения пиразол пинаконовых боратов формулы XVI, которые полезны в описанных здесь процессах. Специфическим подмножеством соединений формулы XVI являются 4-замещенные пиразол боратные производные формулы XIIIa, которые могут заменять соединения формулы XIII выше.

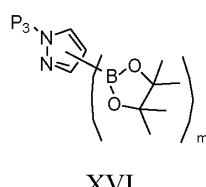


Соединения XVI могут быть получены с использованием способов, показанных на схеме 14. Во-первых, пиразол подвергают реакции с галогенирующим агентом с получением моногалогена или дигалогена пиразола формулы XIX (где X_3 является йодом или бромом, и m равняется 1 или 2). Затем соединение формулы XIX защищается с получением защищенного моногалогена или дигалогена пиразола формулы XVIII. Затем соединение формулы XVIII может обрабатываться алкилом Гриньяра или алкиллитиевым реагентом, с последующей обработкой 2-алкокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолановым реагентом формулы XVII с получением необходимого пинаконового бората формулы XVI. В некоторых вариантах защитной группой P_3 является группа, которая стабильна по отношению к водной обработке реакции Гриньяра или реакции с участием литиевого реагента (например, где P_3 представляет собой 1-(этокси)этил). В других случаях P_3 является защитной группой, которая нестабильна по отношению к водной обработке реакции Гриньяра или алкиллитиевой реакции. В этом случае понадобится дополнительная защитная стадия по добавлению защитной группы P_3 . В некоторых вариантах P_3 выбирают из групп, перечисленных выше для P_2 , для легкости обработки.

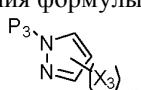
Схема 14.



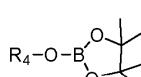
Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения соединения формулы XVI



который включает: (a) реакцию соединения формулы XVIII



с приблизительно 1 или несколькими эквивалентами C_{1-6} алкильного реагента Гриньяра или C_{1-6} алкильного литиевого реагента с последующей обработкой приблизительно 1 или несколькими эквивалентами соединения формулы XVII



и (b) необязательно, повторную защиту продукта стадии (a) с получением соединения формулы XVI;

где P_3 является защитной группой;
 X_3 является галогеном;
 R_4 является C_{1-6} алкилом; и
 m является целым числом, которое выбирают из 1 и 2.

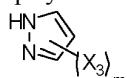
В некоторых вариантах отношение соединения формулы XVIII и реагента Гриньяра или литиевого реагента составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2,0, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:1,8 или от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,2. Обычно данная реакция проводится в непротонном органическом растворителе. В некоторых вариантах данным растворителем служит тетрагидрофуран. В некоторых вариантах отношение соединения формулы XVIII к соединению формулы XVII составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3 или от приблизительно 1:1,5 до приблизительно 1:2,5.

В некоторых вариантах реагент Гриньяра используется на стадии (а), и температура составляет от -30°C до приблизительно комнатной температуры, от приблизительно -30 до приблизительно 0°C или от приблизительно -25 до приблизительно -5°C. В некоторых вариантах литиевый реагент используется на стадии (а), и температура составляет от приблизительно -80 до приблизительно -60°C или приблизительно -78°C.

В некоторых вариантах реагентом Гриньяра является изопропил магний бромид или его аддукт.

В некоторых вариантах R_4 является C_{1-4} алкилом. В некоторых вариантах R_4 является C_{1-3} алкилом. В некоторых вариантах R_4 является метилом или изопропилом. В некоторых вариантах X_3 является йодом или бромом. В некоторых вариантах m равняется 2. В некоторых вариантах m равняется 1.

Соединения формулы XVIII в некоторых случаях известны (смотрите, например, работы Abe, et al., Heterocycles, 2005, 66, 229-240; Korolev, et al., Tet. Lett. 2005, 46, 5751-5754; Vasilevsky, Heterocycles, 2003, 60(4), 879-886; и WO 2008/082198, каждая из которых включена здесь во всей полноте путем отсылки). В других вариантах данный способ также включает способ получения соединения формулы XVIII, который включает защиту соединения формулы XIX



XIX

где P_3 является защитной группой;
 X_3 является галогеном; и
 m является целым числом, которое выбирают из 1 и 2.

Ди-замещенные и моно-замещенные соединения формулы XIX в некоторых случаях известны (смотрите, например, WO 2007/043677; Vasilevsky, Heterocycles, 2003, 60(4), 879-886; WO 2008/013925; и Huttel, et al., Ann. 1959, 625, 55, каждая из которых включена здесь во всей полноте путем отсылки). В некоторых вариантах данный способ также включает способ получения соединения формулы XIX, который включает реакцию 1Н-пиразола с галогенирующим агентом;

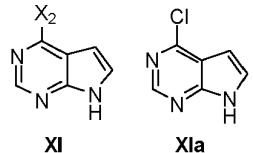
где X_3 является галогеном; и
 m является целым числом, которое выбирают из 1 и 2.

В некоторых вариантах X_3 является йодом или бромом. В некоторых вариантах галогенирующий агент выбирают из N-бромусукцинида (NBS) или N-йодусукцинида, где X_3 является бромом или йодом.

Промежуточные соединения, полученные с использованием описанных здесь способов, могут применяться как подходящие для других описанных здесь процессов.

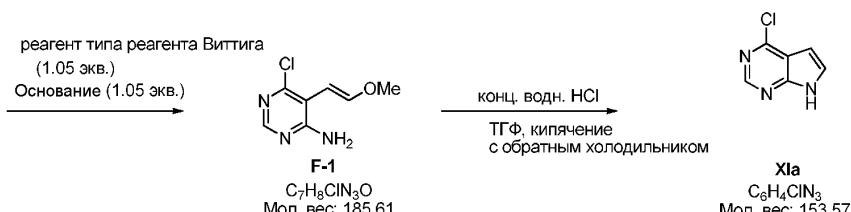
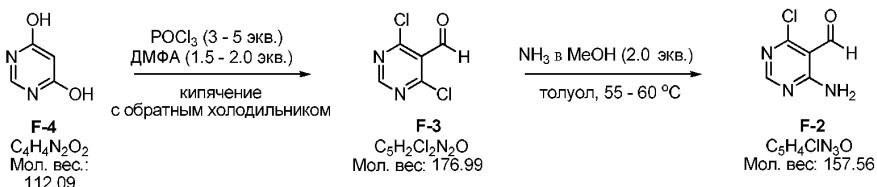
iii) Получение 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина.

Соединения формулы XI являются полезными промежуточными соединениями в некоторых описанных здесь синтетических процессах. В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (XIa), который является соединением формулы XI, где X_2 является хлором (схема 15).

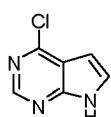


4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (XIa) синтезирован путем обработки соединения формулы F-1 кислотой. Соединение формулы F-1 может быть синтезировано путем обработки соединения формулы F-2 реагентом Виттига, имеющим илид формулы CH_2OCH_3 . Соединение формулы F-2 может быть получено, исходя из имеющегося в продаже 4,6-дигидрокипирамидина (соединение F-4), посредством формирования-хлорирования Вилсмайера (Vilsmeier) с получением соединения формулы F-3, с последующим селективным аммонолизом с получением соединения формулы F-2.

Схема 15.

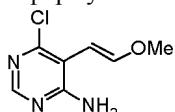


Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения соединения формулы XIa



XIa

который включает обработку соединения формулы F-1

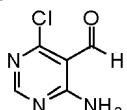


F-1

кислотой в условиях, достаточных для получения соединения формулы D-1.

В некоторых вариантах данная кислота является сильной кислотой. В некоторых вариантах данная кислота представляет собой водную концентрированную хлористоводородную кислоту (около 18 M). В некоторых вариантах условия включают проведение данной реакции в растворителе при температурах кипения. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение от приблизительно 5 до приблизительно 15 часов.

В некоторых вариантах данный способ также включает способ получения соединения формулы F-1, который включает реакцию соединения формулы F-2



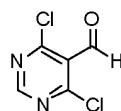
F-2

с приблизительно 1 или несколькими эквивалентами реагента типа реагента Виттига, имеющего илид формулы -CH₂OCH₃, в присутствии основания.

Как здесь используется, термин "реагент типа реагентов Виттига" касается реагентов, используемых в реакции Виттига, реакции Водсворта-Эммонса (Wadsworth-Emmons) и реакции Горнера-Виттига (Horner-Wittig), как описано в данной области (смотрите, например, работы Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, с. 111-119 (2001); и March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 3rd ed., John Wiley & Sons: New York, с. 845-855 (1985), которые включены здесь во всей полноте путем ссылки). Иллюстративные реагенты типа реагентов Виттига, содержащие цианометил или цианометильную илидную группу, включают, но не ограничиваясь этим, соединения общей формулы (R'O)₂P(=O)-L-R¹, R₃P(+)-L(-)-R¹, R₃P(+)-L-R¹X; R₂P(=O)-L-R¹, и (R'N)₂P(=O)-L-R¹, где R' представляет собой C₁₋₆алокси или замещенный, необязательно, фенил; R" является замещенным, необязательно, фенилом; L является -CH₂- или -CH-; и R¹ является метокси; и X является анионом (например, галогенанионом, таким как хлорид). В некоторых вариантах реагентом типа реагента Виттига является диэтил метоксиметил фосфат. В некоторых вариантах реакция соединения формулы F-1 с реагентом типа реагента Виттига осуществляется в присутствии основания. В некоторых вариантах данное основание является сильным основанием. В некоторых вариантах данное основание представляет собой трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, гидрид натрия, этоксид натрия, гидроксид натрия, карбонат калия или карбонат натрия.

В некоторых вариантах основание представляет собой алкоксид щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой трет-бутоксид щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой трет-бутоксид калия. В некоторых вариантах олефинирование альдегида формулы F-1 реагентом типа реагента Виттига проводится в органическом растворителе, таком как ТГФ, под влиянием основания, такого как калий трет-бутоксид, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C. В некоторых вариантах данное основание присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1,2 эквивалента или от приблизительно 1,05 до приблизительно 1,1 эквивалента в отношении соединения формулы F-1. В некоторых вариантах реагент типа реагента Виттига присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1,2 эквивалента или от приблизительно 1,05 до приблизительно 1,1 эквивалента в отношении соединения формулы F-1. В некоторых вариантах реагент типа реагента Виттига представляет собой (метоксиметил)трифенилфосфиний хлорид.

В некоторых вариантах данный способ также включает способ получения соединения формулы F-2, который включает реакцию соединения формулы F-3

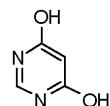


F-3

с приблизительно 2 или большим числом эквивалентов аммиака в растворителе.

В некоторых вариантах данным растворителем является метанол. В некоторых вариантах аммиак присутствует в количестве приблизительно двух эквивалентов, в отношении соединения формулы F-2.

В некоторых вариантах данный способ также включает способ получения соединения формулы F-3, который включает реакцию соединения формулы F-4



F-4

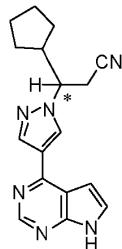
с хлорирующим агентом.

В некоторых вариантах хлорирующий агент представляет собой оксихлорид фосфора. В некоторых вариантах хлорирующий агент присутствует в количестве, приблизительно равном или превышающем приблизительно 2 эквивалента, приблизительно равном или превышающем приблизительно 3 эквивалента, или приблизительно равном или превышающем приблизительно 4 эквивалента, или от приблизительно 3 до приблизительно 5 эквивалентов по отношению к соединению формулы F-3.

Промежуточные соединения, полученные с использованием описанных здесь способов, могут использоваться как подходящие для других описанных здесь процессов.

Специфические варианты.

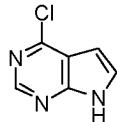
В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток, равный или превышающий 90% (R)-энантиомера соединения формулы III'



III'

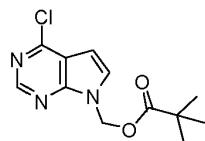
который включает:

(a) обработку соединения формулы XI'

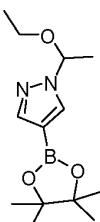


XI'

гидридом натрия и N-пивалоилоксиметилхлоридом с получением соединения формулы X'

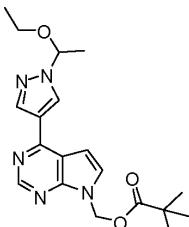
 X' ;

(б) обработку соединения формулы X' соединением формулы XIII'



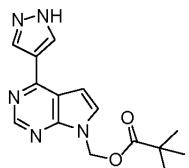
XIII'

в присутствии Pd(трифенилfosфина)4, карбоната калия и растворителя с получением соединения формулы XII'



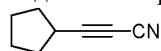
XII' ;

(с) реакцию соединения формулы XII' в условиях снятия защитной группы с получением соединения формулы IV



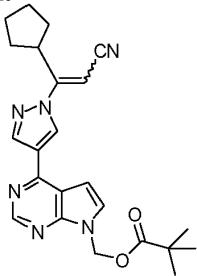
IV' ;

(д) реакцию соединения формулы IV'' с соединением формулы XIV



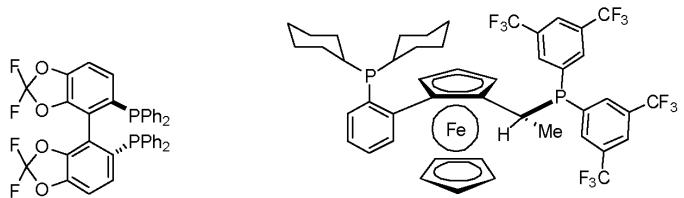
XIV'

в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена с получением соединения формулы II'

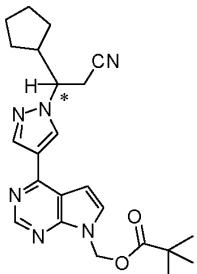


II' ;

(е) реакцию соединения формулы II' с газообразным водородом в присутствии $[Rh(COD)_2]CF_3SO_3$ и хирального фосфинового лиганда, который выбирают из:



с получением соединения формулы I'



I' ;

и (f) реакцию соединения формулы I' в условиях снятия защитной группы с получением соединения формулы III';

где * указывает на хиральный углерод.

В некоторых вариантах стадии (e):

растворителем является 2,2,2-трифторэтанол (TFE);

загрузка катализатора гидрирования составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,01 моль.%;

отношение соединения формулы II к катализатору гидрирования составляет от приблизительно 20000/1 до приблизительно 10000/1;

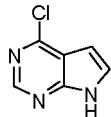
давление водорода составляет от приблизительно 7 до приблизительно 60 бар;

данная реакция проводится при температуре от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 75°C;

реакция проводится до тех пор, пока превращение соединения формулы II в соединение формулы приблизительно не достигнет или превысит 99,5%; и

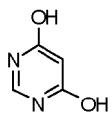
данная реакция продолжается от приблизительно 10 до приблизительно 25 часов.

В некоторых вариантах данный способ также включает получение соединения XI'



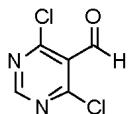
XI'

который включает: (i) реакцию соединения F-4



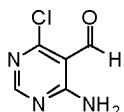
F-4 ;

с от приблизительно трех до приблизительно пяти эквивалентов POCl₃ в присутствии от приблизительно одного до приблизительно двух эквивалентов диметилформамида с получением соединения формулы F-3



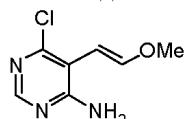
F-3 ;

(ii) реакцию соединения F-3 с приблизительно двумя эквивалентами аммония в метаноле с получением соединения формулы F-2



F-2 ;

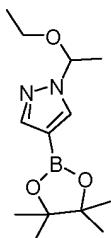
(iii) реакцию соединения формулы F-2 с приблизительно 1-1,5 эквивалента реагента типа реагента Виттига формулы $[\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{Cl}]^-$, где Ph является фенилом, в присутствии приблизительно 1-1,5 эквивалента калий трет-бутоксида с получением соединения формулы F-1



F-1 ;

И (iv) обработку соединения формулы F-1 водной концентрированной хлористоводородной кислотой в тетрагидрофуране при кипячении с обратным холодильником с получением соединения формулы XI'.

В некоторых вариантах данный способ также включает получение соединения формулы XIII'



XIII'

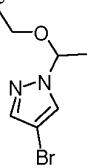
который включает:

(i) реакцию 1Н-пиразола с N-бромсукцинимидом с получением соединения формулы XIX'



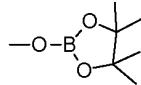
XIX' ;

(ii) защиту соединения формулы XIX с получением соединения формулы XVIII'



XVIII' ;

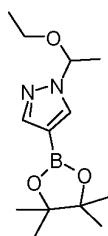
и (iii) реакцию соединения формулы XVIII' с приблизительно одним или несколькими эквивалентами изопропилмагний хлорида с последующей обработкой одним или несколькими эквивалентами соединения формулы XVII'



XVII'

с получением соединения формулы XIII'.

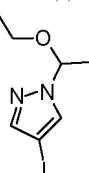
В некоторых вариантах данный способ также включает получение соединения формулы XIII'



XIII'

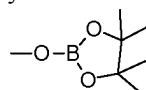
который включает:

(i) защиту 4-йод-1*H*-пиразола с получением соединения формулы XVIII"



XVIII";

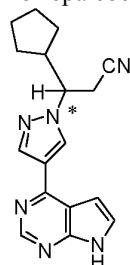
и (ii) реакцию соединения формулы XVIII" с приблизительно одним или несколькими эквивалентами изопропилмагний хлорида в терагидрофуране с последующей обработкой приблизительно одним или несколькими эквивалентами соединения формулы XVII'



XVII'

с получением соединения формулы XIII'.

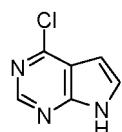
В дополнительных вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III'



III'

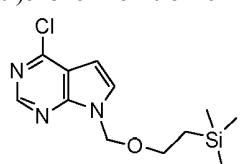
который включает:

(a) обработку соединения формулы XI'



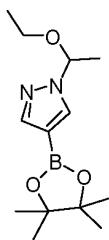
XI'

гидридом натрия и 2-(trimетилсilyl)этоксиметилом с получением соединения формулы X"



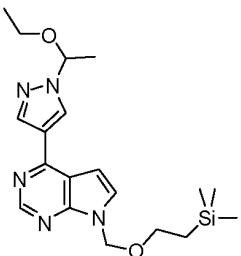
X" ;

(b) обработку соединения формулы X" соединением формулы XIII'



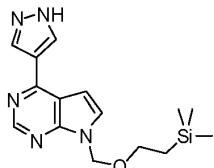
XIII'

в присутствии Pd(трифенилфосфина)₄, карбоната калия и растворителя с получением соединения формулы XII"



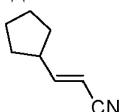
XII" ;

(c) реакцию соединения формулы XII" в условиях снятия защитной группы с получением соединения формулы IV"



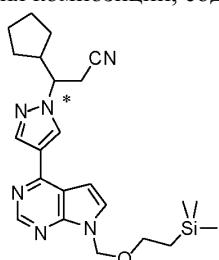
IV" ;

(d) реакцию соединения формулы IV" с соединением формулы D-1'



D-1'

в условиях, достаточных для получения композиции, содержащей рацемат соединения формулы I"



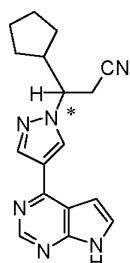
I" ;

(e) пропускание композиции, содержащей рацемат соединения формулы I", через хиральную хроматографическую ячейку с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы I"; и

(f) реакцию соединения формулы I" с тетрафторборатом лития и затем водным гидроксидом аммония с получением композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III';

где * обозначает хиральный углерод.

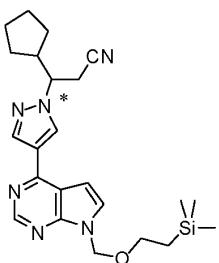
В других вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III'



III'

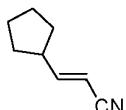
который включает:

(а) обработку композиции, содержащей энантиомерный избыток (S)-энантиомера соединения формулы I"



I" ;

I" соединением формулы D-1'



D-1'

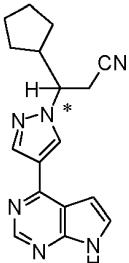
в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле в условиях, достаточных для получения рацемата соединения формулы I";

(б) пропускание композиции, содержащей рацемат соединения формулы I", через хиральную хроматографическую ячейку с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы I"; и

(с) реакцию соединения формулы I" с тетрафторборатом лития и затем водным гидроксидом аммония с получением композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III';

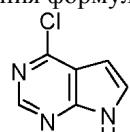
где * означает хиральный углерод.

В других вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III'



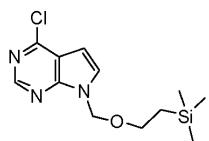
III'

который включает: (а) обработку соединения формулы XI'

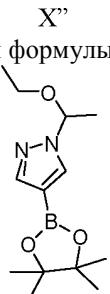


XI'

гидридом натрия и 2-(trimетилсилил)этоксиметилом с получением соединения формулы X"

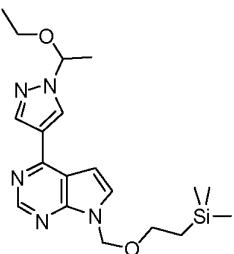


(b) обработку вышеуказанного соединения формулы X'' соединением формуллы XIII'



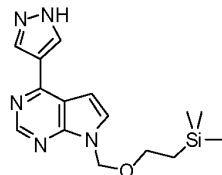
XIII'

в присутствии $Pd(\text{трифенилфосфина})_4$, карбоната калия и растворителя с получением соединения формуллы XII''



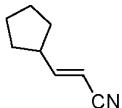
XII'' ;

(c) реакцию вышеуказанного соединения формуллы XII'' в условиях снятия защитной группы с получением соединения формуллы IV''



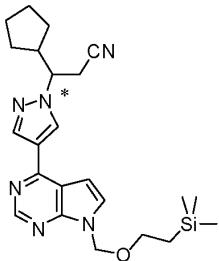
IV'' ;

(d) реакцию указанного соединения формуллы IV'' с соединением формуллы D-1'



D-1'

в условиях, достаточных для получения композиции, содержащей рацемат соединения формуллы I''



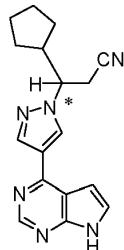
I'' ;

(e) пропускание указанной композиции, содержащей указанный рацемат указанного соединения формуллы I'', через хиральную хроматографическую ячейку с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера указанного соединения формуллы I''; и

(f) реакцию указанного соединения формулы I" с диэтилэтератом трифторида бора и затем водным гидроксидом аммония с получением композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера указанного соединения формулы III';

где * означает хиральный углерод.

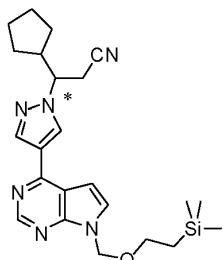
В других вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III'



III'

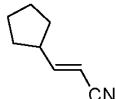
который включает:

(a) обработку композиции, содержащей энантиомерный избыток (S)-энантиомера соединения формулы I"



I" ;

соединением формулы D-1'



D-1'

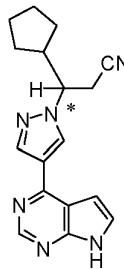
в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле в условиях, достаточных для получения рацемата соединения формулы I";

(b) пропускание указанной композиции, содержащей указанный рацемат указанного соединения формулы I", через хиральную хроматографическую ячейку с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера указанного соединения формулы I"; и

(c) реакцию указанного соединения формулы I" с диэтилэтератом трифторида бора и затем водным гидроксидом аммония с получением композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера указанного соединения формулы III';

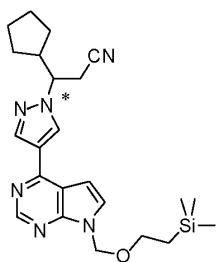
где * означает хиральный углерод.

В других вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III'



III'

который включает: реакцию указанного соединения формулы I"



Г" ;

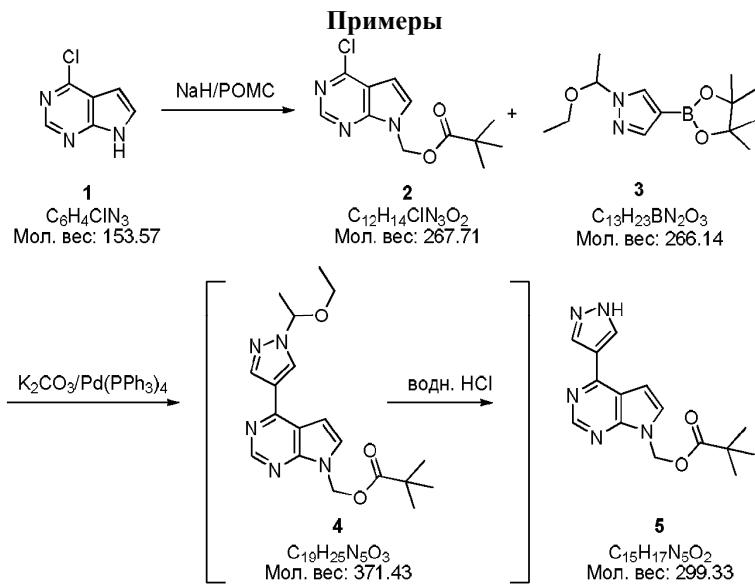
с диэтилэтератом трифторида бора и затем водным гидроксидом аммония с получением композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера указанного соединения формулы III';

где * означает хиральный углерод.

В других вариантах настоящее изобретение представляет способ получения (3R)-цикlopентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил фосфатной соли, который включает реакцию (3R)-цикlopентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила с фосфорной кислотой в присутствии 2-пропанола и дихлорметана.

В других вариантах настоящее изобретение представляет способ очистки (3R)-цикlopентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил фосфатной соли, который включает рекристаллизацию (3R)-цикlopентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил фосфатной соли из смеси растворителей, включающей метанол, 2-пропанол и н-гептан. В некоторых вариантах 2-пропанол и н-гептан добавляются к смеси (3R)-цикlopентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил фосфатной соли в метаноле.

Данное изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Последующие примеры предлагаются с иллюстративными целями, и не предполагают каким-либо образом ограничить данное изобретение. Специалисты в данной области легко распознают ряд некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы с получением в значительной степени таких же самых результатов.



[4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил]метил пивалат (5).

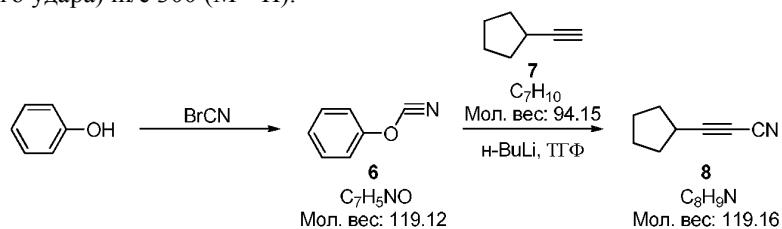
В высушеннную в печи 3-л 4-горлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, перегородками, термопарой, капельной 500-мл воронкой и насадкой для ввода азота, загружали гидрид натрия (NaH , 60 вес.% в минеральном масле, 32,82 г, 0,82 моль, 1,20 экв.) и безводный 1,2-диметоксиэтан (DME, 500 мл, 4,8 моль), и полученную смесь охлаждали до 0-3°C. В высушеннную в печи 1-л круглодонную колбу загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (1, 105,0 г, 0,684 моль) и 1,2-диметоксиэтан (DME, 750 мл, 7,2 моль), и затем полученную суспензию по порциям добавляли к суспензии гидрида натрия в DME через канюлю с большим отверстием в течение 30 минут при 5-12°C. Полученная реакционная смесь была гетерогенной. После добавления холодную баню удаляли, и данную смесь постепенно подогревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед охлаждением до 0-5°C. В данную реакционную смесь по каплям добавляли хлорметил пивалат (пивалоилоксиметилхлорид, РОМ-Сl, 112 мл, 0,752 моль, 1,1 экв.) в течение 30 минут при перемешивании и температуре 0-5°C. Добавление хлорметил пивалата носило мягкий экзотермический характер, и температура реакции повысилась до 14°C. После добавления хлорметил пивалата охлаждающую баню удаляли, и реакцион-

ную смесь выдерживали до нагрева до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Когда реакция считалась завершенной, что контролировалось методами тонкослойной жидкостной хроматографии (ТСХ) и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС), реакцию осторожно гасили водой (100 мл). И эта полученная реакционная смесь, содержащая неочищенный РОМ-защищенный хлордеазапурин (2), использовали в последующей реакции сочетания Сузуки без дополнительной обработки и очистки.

К полученной реакционной смеси, которая содержала неочищенный РОМ-защищенный хлордеазапурин (2), полученный как описано выше, при комнатной температуре добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (3, 200 г, 0,75 моль, 1,10 экв.) и карбонат калия (K_2CO_3 , 189 г, 1,37 моль, 2,0 экв.). Полученную смесь дегазировали путем пропускания через данный раствор струи азота в течение 15 минут перед обработкой тетракис(трифенилfosфин)палладием(0) ($Pd(PPh_3)_4$, 7,9 г, 0,68 ммоль, 0,01 экв.), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (приблизительно при 82°C) в течение 10 ч. Когда данная реакция считалась завершенной, что контролировалось методами тонкослойной жидкостной хроматографии (ТСХ) (1:1 гексаны/этилацетат) и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (2 л) и водой (1 л). Два данных слоя отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом ($EtOAc$, 500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×1 л) и солевым раствором (1 л) перед концентрированием при пониженном давлении с получением неочищенного {4-[1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил}метил пивалата (4) в виде масла бледно-желтого цвета, которое использовалось непосредственно в последующей реакции депротектирования без дополнительной очистки.

К раствору неочищенного {4-[1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил}метил пивалата (4) в ТГФ (1 л, 12,3 моль), при комнатной температуре добавляли 4 н. водный раствор HCl (500 мл). Затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Когда данная реакция считалась завершенной, что контролировали методами ТСХ и ЖХ-МС, реакционную смесь охлаждали до 0-5°C перед тем как установить величину pH на уровне 9-10 с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия ($NaOH$) (2 л). Данную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ТГФ, и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (3×500 мл) и высушивали в вакууме с получением неочищенного [4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил]метил пивалата (5, 157,5 г, 204,43 г теоретический, 77% выход для трех стадий) в виде твердого вещества белого - беловатого цвета, которое, как было найдено, было достаточно чистым (>98 площ.% по методу высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)) для проведения последующей реакции без дополнительной очистки.

Для 5: 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц) δ м.д. 13,42 (шир.с, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,68 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 7,11 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,21 (с, 2Н), 1,06 (с, 9Н); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$, 100 МГц) δ м.д. 177,74, 152,31, 152,09, 151,91, 139,52, 130,39, 120,51, 113,93, 101,91, 67,26, 38,98, 27,26; $C_{15}H_{17}N_5O_2$ (М.в. 299,33), ЖХ-МС (метод жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии) (EI) (метод ионизации под действием электронного удара) m/e 300 (M^++H).



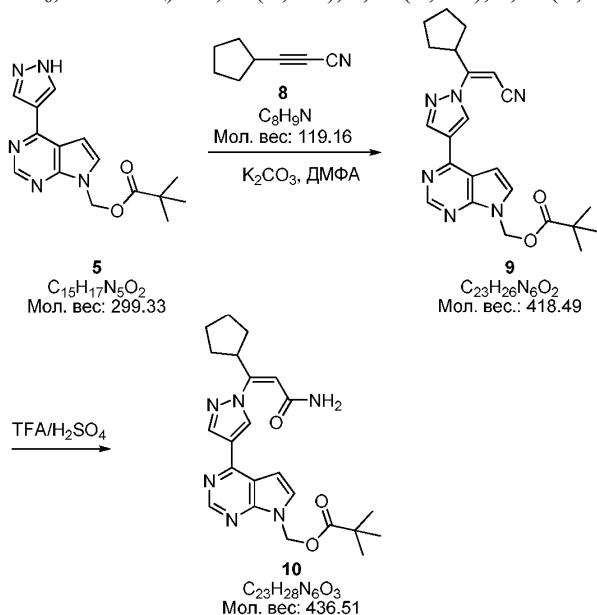
Цианатобензол (6).

В высущенную в печи 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, снабженную воздушной мешалкой, перегородками, термопарой и насадкой для ввода азота, загружали при комнатной температуре фенол (20,0 г, 0,210 моль), диэтиловый эфир (Et_2O , 290 мл) и цианобромид ($BrCN$, 23,0 г, 0,210 моль, 1,0 экв.). Полученный раствор охлаждали до 0-3°C перед введением по каплям с помощью шприца триэтиламина (TEA, 61,9 мл, 0,442 моль, 2,1 экв.) в течение 25 минут. Добавление триэтиламина к реакционной смеси носило мягкий экзотермический характер, и температура данной реакции повысилась до 15°C. После введения триэтиламина реакционная смесь превратилась в суспензию белого цвета, которую энергично перемешивали при 0°C в течение 2 ч при 5-15°C. Когда данная реакция считалась завершенной, что контролировалось методами ТСХ и ЖХ-МС, реакционную смесь разбавляли пентаном (150 мл, 1,30 моль). Выпавший в осадок триэтиламин гидрохлорид отфильтровывали, и соль промывали диэтиловым эфиром и пентаном (1 к 1 по объему, 200 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя, и остаток, который содержал неочищенный цианатобензол (6), использовали в последующей реакции без дополнительной очистки в предположении теоретического выхода.

3-цикlopентилпропиолонитрил (8).

В высушенную в печи 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, насадкой для ввода азота, 125-мл капельной воронкой и термопарой, добавляли при комнатной температуре циклопентилацетилен (7, 15,0 г, 0,143 моль) и безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 170 мл, 2,10 моль). Затем полученный раствор охлаждали до -78°C перед введением по каплям раствора 2,5 М н-бутиллития в гексане (63,1 мл, 0,158 моль, 1,1 экв.) в течение 25 минут. Полученный раствор литий циклопентилацетиlena перемешивали при -78°C в течение 15 минут перед тем как добавить по каплям через канюлю раствор неочищенного цианатобензола (6, 25,0 г, 0,210 моль, 1,5 экв.) в безводном тетрагидрофуре (ТГФ, 30,0 мл, 0,400 моль) при температуре -78°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 10 минут перед удалением охлаждающей бани, и данную реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Когда данная реакция считалась завершенной, реакционную смесь гасили 6 н. водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 200 мл) и 20% водным раствором солевого раствора (200 мл). Водный раствор обрабатывали этилацетатом (EtOAc, 200 мл) перед разделением двух слоев. Органический слой высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом колоночной фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 5% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 3-цикlopентилпропиолонитрила (8, 14,3 г, 17,0 г теоретический, 84% выход для двух стадий) в виде масла желтовато-оранжевого цвета.

Для 8: 1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 2,97 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,64 (м, 4H), 1,56 (м, 2H).



4-(1-(2-циано-1-цикlopентилвинил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат (9).

В 500-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали 3-цикlopентилпропиолонитрил (8, 8,50 г, 0,0713 моль, 1,52 экв.), N,N-диметилформамид (ДМФА, 84 мл, 1,08 моль) и [4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил]метил пивалат (5, 14,0 г, 0,0468 моль) и твердый карбонат калия (K_2CO_3 , 0,329 г, 0,00238 моль, 0,05 экв.) при комнатной температуре. Затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Когда ТСХ и ВЭЖХ показали окончание реакции, реакционную смесь гасили 20% водным солевым раствором (75 мл), данный полученный раствор экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 3×75 мл). Объединенные органические экстракти промывали 20% водным солевым раствором (75 мл), высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 20% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 4-(1-(2-циано-1-цикlopентилвинил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата (9, 16,4 г, 19,6 г теоретический, 83,7% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

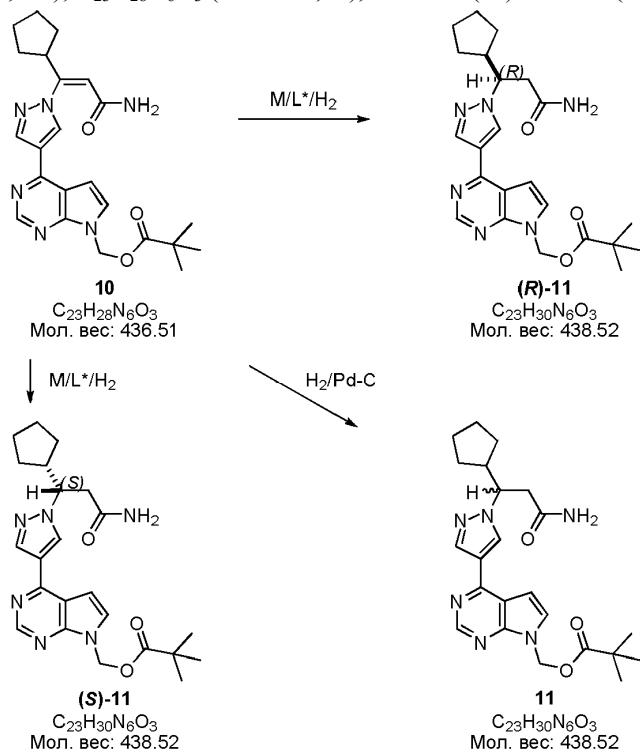
Для 9: 1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,09 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 7,17 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 6,24 (с, 2H), 5,82 (с, 1H), 3,55 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 1,59 (шир.м, 6H), 1,06 (с, 9H); $C_{23}H_{26}N_6O_2$ (М.в. 418,49), ЖХ-МС (EI) (метод ионизации под действием электронного удара) m/e 419 (M^++H).

(Z)-(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопроп-1-енил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат (10).

В 200-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали 4-(1-(2-циано-1-цикlopентилвинил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат (9,

8,00 г, 0,0191 моль), трифторуксусную кислоту (TFA, 40,6 мл, 0,528 моль) и концентрированную серную кислоту (H_2SO_4 , 3,77 мл, 0,0707 моль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Когда ТСХ и ВЭЖХ показали окончание реакции, реакционную смесь гасили водой (30,1 мл, 1,67 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут перед охлаждением до 0-5°C. Затем холодный раствор обрабатывали 3 н. водным раствором гидроксида натрия ($NaOH$, 223 мл) для установления величины pH на уровне 8 перед обработкой этилацетатом ($EtOAc$, 200 мл). Два слоя разделяли, и водный слой затем экстрагировали этилацетатом ($EtOAc$, 2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным $NaCl$ (100 мл), высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флем-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением (*Z*)-(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопроп-1-енил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата (10, 6,79 г, 8,34 г теоретический, 81,4% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Для 10: 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 300 МГц) δ 8,77 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 7,51 (шир.с, 1H), 7,09 (шир.с, 1H), 7,05 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 6,22 (с, 2H), 5,97 (с, 1H), 3,27 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,54 (м, 6H), 1,06 (с, 9H); $C_{23}H_{28}N_6O_3$ (М.в. 436,51), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M^++H).



(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат (11).

В 25-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, загружали (*Z*)-(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопроп-1-енил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат (10, 1,15 г, 2,63 ммоль), тетрагидрофуран (ТГФ, 20,0 мл, 246 ммоль) и 10% палладий на углероде (50 вес.%, 130 мг) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой водородом, перед тем как была проведена реакция гидрирования в постоянном потоке газообразного водорода, подаваемого из баллона. Ход реакции проверяли через 17 часов, и, как было найдено, она завершилась. Затем реакционную смесь фильтровали через целиковый слой для удаления катализатора, и целиковый слой промывали небольшим количеством тетрагидрофурана (ТГФ). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата (11, 1,15 г, 1,153 г теоретический, 99% выход) в виде масла желтовато-коричневого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре. Этот неочищенный продукт (11), как было найдено, был достаточно чистым (>98% по методу ВЭЖХ) для проведения последующей реакции без дополнительной очистки.

Для 11: 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 300 МГц) δ м.д. 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,70 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 7,32 (шир.с, 1H), 7,09 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 6,75 (шир.с, 1H), 6,21 (с, 2H), 4,56 (тд, 1H, $J=4,0, 9,8$ Гц), 2,86 (дд, 1H, $J=10,5, 5,6$ Гц), 2,63 (дд, 1H, $J=4,0, 15,3$ Гц), 2,32 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,56-1,19 (м, 7H), 1,06 (с, 9H); ЖХ-МС (EI) m/e 439 (M^++H); $C_{23}H_{30}N_6O_3$ (М.в. 438,52), ЖХ-МС (EI) т/е 439 (M^++H).

(R)-(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат ((R)-11) и

(S)-(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалат ((S)-11).

Процедура общего скрининга для асимметричного гидрирования с использованием субстрата, (Z)-(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил-1-енил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата (10), с получением оптически обогащенного продукта, (4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата ((R)-11 или (S)-11): Автоклав объемом 300 мл со стеклянной пробиркой (20 мл) загружали субстратом (10), катализатором (металл, лиганд и катализаторный предшественник), бескислородным растворителем (4-6 мл) в азоте. Данный автоклав заполняли газообразным водородом до необходимого давления и проводили перемешивание при комнатной температуре или нагревали на масляной бане. После удаления водорода реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем элюирования через силикагелевую пробку с использованием смеси этилацетата и метанола (объем/объем равен 9/1) с получением продукта, (4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата((R)-11 или (S)-11), для химического превращения (ВЭЖХ и хиральная ВЭЖХ), ЖХ-МС и ЯМР спектроскопии, и определения энантиомерного избытка (% ее методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)).

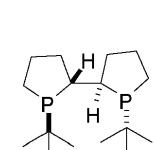
Определение энантиомерного избытка (% ее) данного продукта проводилось путем хирального ВЭЖХ анализа. Была использована колонка Chiralpak® IA. Подвижной фазой служила смесь гексана и этанола (объем/объем равен 90/10). Скорость потока составляла 1 мл/мин, и длина волны УФ детектора была установлена на 254 нм. Субстрат (10), нежелательный энантиомер ((S)-11, 1-ый пик) и необходимый энантиомер ((R)-11, 2-ой пик) хорошо разрешались при времени удерживания 46, 36 и 38 мин соответственно.

Для (R)-11 или (S)-11: ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ м.д. 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,70 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,32 (шир.с, 1H), 7,09 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,75 (шир.с, 1H), 6,21 (с, 2H), 4,56 (тд, 1H, J=4,0, 9,8 Гц), 2,86 (дд, 1H, J=10,5, 5,6 Гц), 2,63 (дд, 1H, J=4,0, 15,3 Гц), 2,32 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,56-1,19 (м, 7H), 1,06 (с, 9H); ЖХ-МС (EI) m/e 439 (M⁺+H); C₂₃H₃₀N₆O₃ (М.в. 438,52), ЖХ-МС (EI) t/e 439 (M⁺+H).

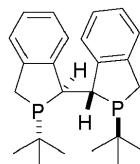
В следующей таблице дана сводка данных анализа и условий реакции для этого асимметричного гидрирования.

Металл/лиганд/предшественник катализатора	Растворитель	Температура (°C)	H ₂ давление (бар)	Время (ч)	Превращение (ВЭЖХ площ. %)	% ее	Основной энантиомер (R)- или (S)-11
Rh(COD)(SSRR-TangPhos) (BF ₄)	CF ₃ CH ₂ OH	23	40	20	99	66	(S)-11 (1-ый пик)
Rh(COD)(SSRR-TangPhos) (BF ₄)	CH ₂ Cl ₂	23	40	20	91	92	(S)-11 (1-ый пик)
Rh(COD)(SSRR-TangPhos) (BF ₄)	CF ₃ CH ₂ OH & CH ₂ Cl ₂	23	10	20	99	91	(S)-11 (1-ый пик)
Rh(COD)(+)- DuanPhos) (BF ₄)	MeOH	23	40	20	94	66	(S)-11 (1-ый пик)
Rh(COD)(+)- DuanPhos) (BF ₄)	CF ₃ CH ₂ OH	23	40	20	99	61	(S)-11 (1-ый пик)
Ru(R-C3- TunePhos) (CF ₃ CO ₂) ₂	MeOH	50	50	2	84	87	(R)-11 (2-ой пик)
Ru(R-C3- TunePhos) (CF ₃ CO ₂) ₂	CF ₃ CH ₂ OH & MeOH	50	50	2	99	88	(R)-11 (2-ой пик)
Ru(COD)(SL-A153-1) (CF ₃ CO ₂) ₂	MeOH	30	50	21	100	98	(R)-11 (2-ой пик)
Rh(COD) ₂ (SL-W008-1) (CF ₃ SO ₃)	MeOH	30	50	21	100	94	(R)-11 (2-ой пик)

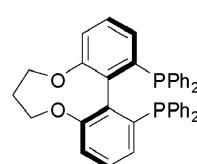
Структуры хиральных фосфиновых лигандов, используемых в данном исследовании, перечислены ниже.



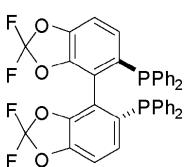
(SSRR)-TangPhos



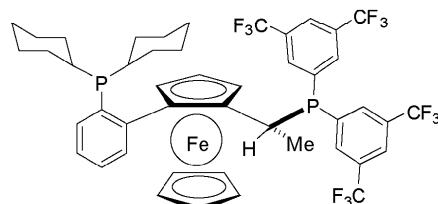
(+)-DuanPhos



(R)-C3-TunePhos



SL-A-153-1



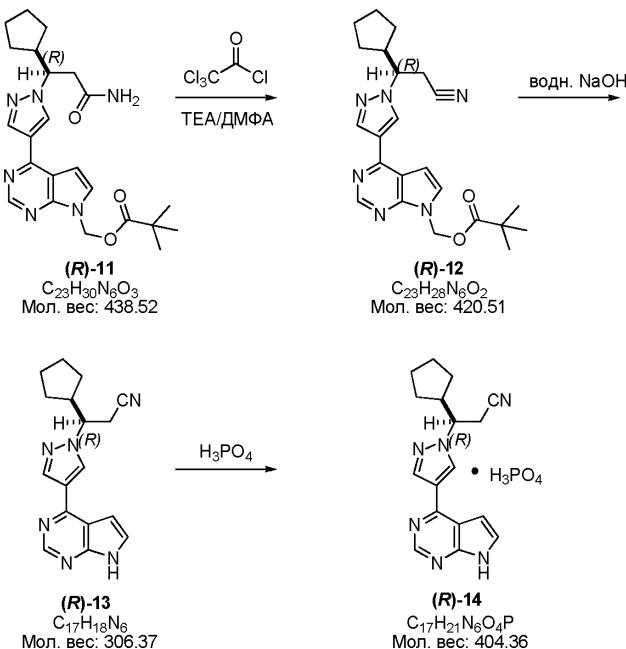
SL-W008-1

Репрезентативная процедура препаративного асимметричного гидрирования и повышение хиральной чистоты продукта путем кристаллизации описаны ниже.

(S)-(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалат ((S)-11). Раствор (4-{1-[(1Z)-3-амино-1-цикlopентил-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата (10, 215 мг) в смеси метиленхлорида (CH_2Cl_2 , 12,5 мл) и трифторметанола ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 0,25 мл) в стеклянной трубке высокого давления обрабатывали катализатором $\text{Rh}(\text{COD})(\text{SSRR-TangPhos})\text{BF}_4$ (8,8 мг) в атмосфере азота перед тем, как реакционную смесь была подвергнута действию газообразного водорода при давлении 40 бар. Реакционную смесь перемешивали при 50°C при указанном давлении водорода в течение 20 ч. Когда анализ, проведенный методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, показал полный расход субстрата, данную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Энантиомерный избыток реакционной смеси, как определили методом хирального ВЭЖХ анализа, составлял 88% ее (94% первого пика, (S)-11; 6% второго пика, (R)-11). Реакционную смесь фильтровали через тонкую силикагелевую подушку, которую промывали метиленхлоридом (5 мл). Затем полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Полученное пенистое твердое вещество (180 мг) загружали со смесью гептана (5 мл) и этилацетата (EtOAc , 5 мл). При перемешивании при 20°C в осадок выпадало твердое вещество белого цвета. Данную суспензию перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, и хиральный ВЭЖХ анализ для собранной твердой фазы (52 мг) показывал 66,0% энантиомерного избытка в пользу первого пика (83,0% первого пика, (S)-11; 17,0% второго пика, (R)-11). Затем полученный фильтрат выпаривали до сухого состояния. Полученное масло (108 мг) было проанализировано методом хиральной ВЭЖХ, и это давало 99,6% энантиомерного избытка в пользу первого пика (99,83% первого пика, (S)-11; 0,17% второго пика, (R)-11). Этот результат показал, в принципе, что оптическая чистота продукта асимметричного гидрирования может быть значительно улучшена путем селективного удаления второстепенного энантиомера посредством осаждения твердого вещества с использованием подходящей системы растворителей, такой как этилацетат/гептан, как описано.

(R)-(4-(1-(3-амино-1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалат ((R)-11).

Раствор (4-{1-[(1Z)-3-амино-1-цикlopентил-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата (10, 500 мг) в метаноле (MeOH , 8,0 мл) в стеклянной трубке высокого давления обрабатывался катализатором $\text{Ru}(\text{COD})$ (SL-A153-1) (CF_3CO_2)₂ (6,6 мг) в атмосфере азота перед обработкой данной реакционной смеси газообразным водородом при давлении 50 бар. Реакционную смесь перемешивали при 30°C при указанном давлении водорода в течение 21 ч. Когда ВЭЖХ анализ показал полный расход субстрата, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Энантиомерный избыток реакционной смеси составлял, как было найдено методом хиральной ВЭЖХ, 98% ее (99% второго пика, (R)-11; 1% первого пика, (S)-11). Затем данную реакционную смесь фильтровали через тонкую силикагелевую подушку, и подушку промывали метанолом (5 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Полученное пенистое твердое вещество (470 мг) анализировали методом хиральной ВЭЖХ, и результат давал 98,0% энантиомерного избытка в пользу второго пика (99,0% второго пика, (R)-11; 1,0% первого пика, (S)-11).



(R)-(4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалат ((R)-12).

Способ А.

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали (R)-(4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалат ((R)-11, 413 мг, 0,942 ммоль), N,N-диметилформамид (ДМФА, 10 мл, 12,9 ммоль) и триэтиламин (TEA, 0,525 мл, 3,77 ммоль, 4,0 экв.) при комнатной температуре. Затем полученную смесь охлаждали до 0-5°C на ледяной бане и добавляли по каплям с помощью шприца трихлорацетил хлорид (0,315 мл, 2,82 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 90 минут. Когда ТСХ и ВЭЖХ показали, что реакция завершена, реакционную смесь обрабатывали этилацетатом (EtOAc, 25 мл) и 20% водным солевым раствором (20 мл). Два данных слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали 20% водным солевым раствором (35 мл), высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаточный неочищенный маслянистый продукт коричневого цвета подвергали очистке методом фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 50% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением (R)-(4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата ((R)-12, 278 мг, 396,1 мг теоретический, 70,2% выход) в виде масла светлого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для (R)-12: ахиральная чистота (99,1 площ.% по методу ВЭЖХ, при 220 нм); хиральная чистота (99,6 площ.% по методу хиральной ВЭЖХ; 99,2% ee); 1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,74 (д, 1Н, J=3,7 Гц), 7,11 (д, 1Н, J=3,8 Гц), 6,23 (с, 2Н), 4,53 (ddd, 1Н, J=9,9, 9,6, 4,2 Гц), 3,26 (dd, 1Н, J=17,4, 9,9 Гц), 3,19 (dd, 1Н, J=17,2, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,87-1,13 (м, 8Н), 1,07 (с, 9Н); $C_{23}H_{28}N_6O_2$ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 ($M^+ + H$).

(3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-13, свободное основание).

Способ А.

В 25-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали (R)-(4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалат ((R)-12, 278 мг, 0,661 ммоль) и метanol (MeOH, 2,50 мл, 37,0 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученный гомогенный реакционный раствор обрабатывали 0,10 М водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 1,5 мл, 0,15 ммоль, 2,3 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. По завершении данной реакции реакционную смесь разбавляли 20% водным солевым раствором (10 мл) и этилацетатом (EtOAc, 25 мл). Два данных слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 25 мл). Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-13, свободное основание, 188 мг, 202,5 мг теоретический, 92,8% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для (R)-13 (свободное основание): 1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 12,1 (шир.с, 1Н), 8,80 (д, 1Н, J=0,42 Гц), 8,67 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 7,59 (dd, 1Н, J=2,34, 3,51 Гц), 6,98 (dd, 1Н, J=1,40, 3,44 Гц), 4,53 (тд, 1Н, J=19,5, 4,63 Гц), 3,26 (dd, 1Н, J=9,77, 17,2 Гц), 3,18 (dd, 1Н, J=4,32, 17,3 Гц), 2,40 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), от 1,65 до 1,13 (м, 7Н); $C_{17}H_{18}N_6$ (М.в. 306,37) ЖХ-МС (EI) m/e 307 ($M^+ + H$).

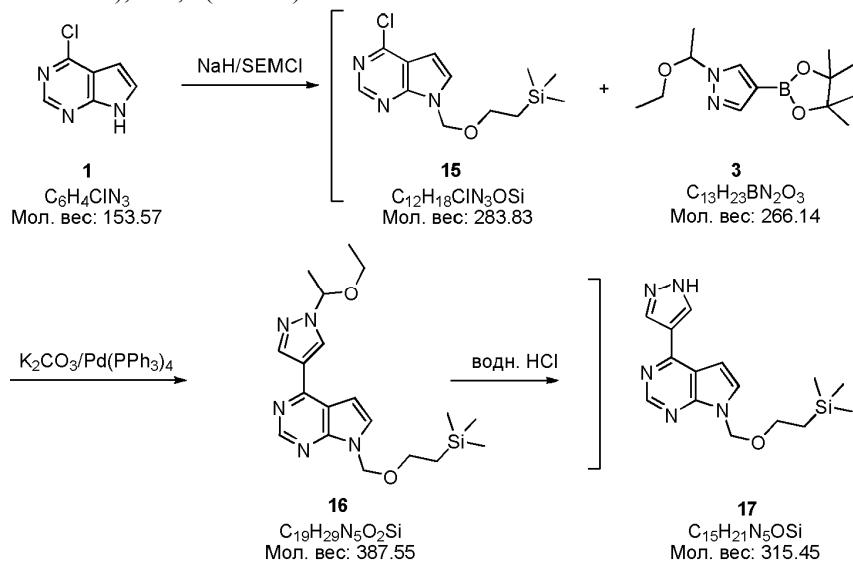
(3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил, фосфатная соль ((R)-14, фосфат).

К раствору (3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-13, свободное основание, 572 г, 1,87 моль) в изопропаноле (IPA, 8 л) при 60-65°C добавляли раствор фосфорной кислоты (186,2 г, 1,9 моль, 1,10 экв.) в изопропаноле (1,6 л). В процессе добавления раствора фосфорной кислоты экзотермической реакции не наблюдалось, и осадок образовался почти сразу же. Затем полученную смесь нагревали при 76°C в течение 1,5 часа, затем охлаждали постепенно до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Данную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали смесью гептана и изопропанола (1/1, объем/объем 3 л), перед тем как перенести обратно в исходную колбу, и перемешивали в гептане (8л) в течение одного часа. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали гептаном (1 л) и высушивали в конвекционной печи в вакууме при 40°C до постоянного веса с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил, фосфатной соли ((R)-14, фосфат, 634,2 г, 755 г теоретический, 84% выход) в виде кристаллического твердого вещества от белого до беловатого цвета.

Для (R)-14 (фосфат): Т.пл. 197,6°C; 1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ м.д. 12,10 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н),

8,68 (с, 1H), 8,36 (с 1H), 7,58 (дд, 1H, J=1,9, 3,5 Гц), 6,97 (д, 1H, J=3,6 Гц), 4,52 (тд, 1H, J=3,9, 9,7 Гц), 3,25 (дд, 1H, J=9,8, 17,2 Гц), 3,16 (дд, 1H, J=4,0, 17,0 Гц), 2,41, (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,42 (м, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,18 (м, 1H);

^{13}C -ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ м.д. 152,1, 150,8, 149,8, 139,2, 131,0, 126,8, 120,4, 118,1, 112,8, 99,8, 62,5, 44,3, 29,1, 29,0, 24,9, 24,3, 22,5; C₁₇H₁₈N₆ (М.в. 306,37 для свободного основания); ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M⁺+H, базовый пик), 329,1 (M⁺+Na).



4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (17).

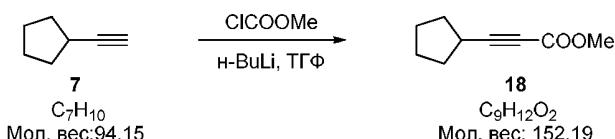
К суспензии гидрида натрия (NaN, 60 вес.% в масле, 4,05 г, 101.3 ммоль, 1,54 экв.) в 1,2-диметоксизэтане (DME, 20,0 мл, 192.4 ммоль) при 0-5°C (ледяная баня) медленно добавляли 4-хлорпирроло[2,3-d]пирамидин (1, 10,08 г, 65,6 ммоль) в 1,2-диметоксизэтане (DME, 80,0 мл, 769,6 ммоль), так что температура поддерживалась на уровне ниже 5°C (от -7 до 5°C). После введения раствора субстрата (1) сразу же выделилось большое количество газа. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 минут перед медленным введением триметилсилилэтоксиметилхлорида (SEM-Cl, 12,56 г, 75,3 ммоль, 1,15 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси на уровне ниже 5°C. После введения реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 23 ч. Когда ВЭЖХ и ТСХ указали на завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (46 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь, которая содержала необходимый продукт (15), переносили в последующую реакцию сочетания Сузуки без дополнительной обработки и очистки.

К полученной реакционной смеси, которая содержала неочищенный 4-хлор-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (15, 18,63 г, 65,64 ммоль) из предыдущей описанной выше реакции, добавляли 1,2-диметоксизэтан (DME, 38 мл), порошкообразный карбонат калия (K₂CO₃, 23,56 г, 170,5 ммоль, 2,6 экв.), 1-(1-этоксизтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (3, 18,60 г, 69,89 ммоль, 1,06 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз делая промывку азотом, перед тем как проводить обработку тетракис(трифенилфосфин)палладием(0) (Pd(PPh₃)₄, 244,2 мг, 0,21 ммоль, 0,003 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз делая промывку азотом, и нагревали до 80°C в течение 4-8 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали на завершение реакции, реакционную смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через тонкий слой целита (10 г). Целитовый слой промывали этилацетатом (EtOAc, 20 мл). Два слоя фильтрата разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 2×30 мл). Объединенные органические экстракти промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), высушивали над сульфатом магния (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток, содержащий неочищенный необходимый продукт (16) реакции сочетания Сузуки, переносили затем в 500-мл круглодонную колбу с ТГФ (22 мл) для последующей реакции депротектирования без дополнительной очистки.

Раствор неочищенного продукта (16) реакции сочетания Сузуки в ТГФ (22 мл) обрабатывали водой (108 мл) и раствором 10% водной HCl, приготовленным путем смешения 19,6 мл концентрированной HCl с 64 мл H₂O при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4-6 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали на завершение реакции депротектирования, к данной реакционной смеси медленно добавляли 30% водный раствор гидроксида натрия (NaOH), приготовленный путем растворения 10,4 г NaOH в 21,0 мл H₂O, поддерживая температуру ниже 25°C. Твердое вещество постепенно растворялось и повторно выпадало в осадок через 10 минут. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч, и затем твердое вещество собирали

путем фильтрации и промывали H_2O (50 мл). Влажную фильтрационную лепешку переносили в 250-мл трехгорлую колбу и обрабатывали ацетонитрилом (MeCN , 112 мл) при комнатной температуре. Данную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждали постепенно до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали MeCN (36 мл) и высушивали при 40–45°C в вакуумной печи с получением 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланил-этокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (17, 15,3 г, 20,7 г теоретический, 73,9% выход для трех стадий) в виде кристаллического вещества белого цвета (99,4 площ.% по методу ВЭЖХ).

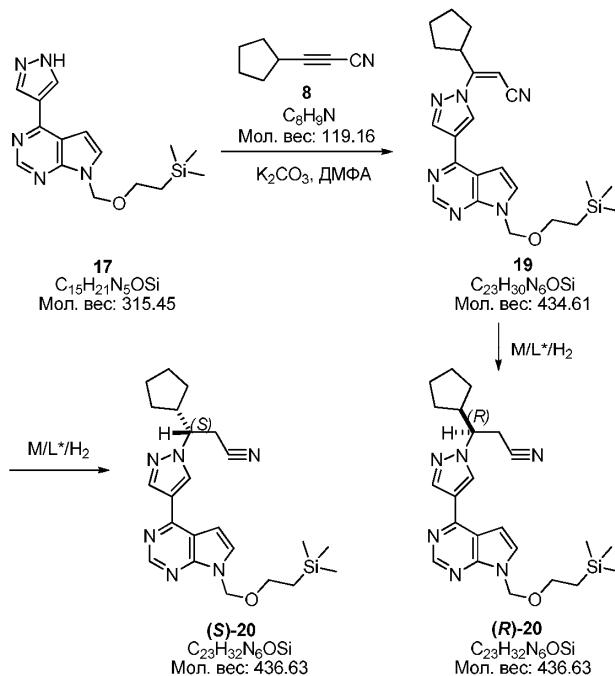
Для 17: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 13,41 (шир.с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,67 (шир.с, 1Н), 8,35 (шир.с, 1Н), 7,72 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,10 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 5,61 (с, 2Н), 3,51 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,81 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,13 (с, 9Н); $C_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{Osi}$ (М.в. 315,45), ЖХ-МС (EI) m/e 316 ($\text{M}^+ + \text{H}$).



Метил 3-цикlopентилпропиолат (18).

К перемешиваемому раствору цикlopентилацетиlena (7, 17,49 мл, 150,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ, 200 мл, 2466 ммоль) при -78°C добавляли 2,50 М н-бутиллитий в гексане (66,0 мл, 165 ммоль, 1,1 экв.). Полученную суспензию молочного цвета перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Затем добавляли метилхлорформиат (17,6 мл, 225 ммоль, 1,5 экв.). Реакционная смесь стала прозрачным раствором. Затем охлаждающую баню удаляли, и данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционная смесь вновь стала суспензией. Когда ТСХ (5% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$, KMnO_4 краситель) указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (Et_2O , 2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl , высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали перегонке в вакууме (99–101°C/16 мбар) с получением метил 3-цикlopентилпропиолата (18, 21,856 г, 22,83 г теоретический, 96% выход) в виде бесцветного масла.

Для 18: ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д. 3,74 (с, 3Н), 2,73 (м, 1Н), 1,95 (м, 2Н), 1,72 (м, 4Н), 1,57 (м, 2Н).



(Z)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилонитрил (19).

К перемешиваемому раствору 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (17, 7,260 г, 23,01 ммоль) и 3-цикlopентилпроп-2-иненитрила (8, 6,140 г, 34,52 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (ДМФА, 40,0 мл, 516 ммоль) при комнатной температуре добавляли твердый карбонат калия (K_2CO_3 , 318 мг, 2,30 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили водой (80 мл), экстрагировали EtOAc (2×150 мл).

Объединенные органические слои промывали водой (80 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флем-хроматографии (SiO_2 , 0-30% EtOAc/гексан, градиентное элюирование) с получением (Z)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилонитрила (19, 8,256 г, 10,0 г теоретический, 82,6% выход) в виде бесцветного сиропа.

Для 19: 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ м.д. 9,15 (шир.с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,51 (д, 1Н, $J=3,5$ Гц), 6,93 (д, 1Н, $J=3,5$ Гц), 5,75 (с, 2Н), 5,29 (с, 1Н), 3,62 (м, 1Н), 3,60 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 2,16 (м, 2Н), 1,81 (м, 4Н), 1,59 (м, 2Н), 0,98 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,00 (с, 9Н); $C_{23}H_{30}N_6OSi$ (М.в. 434,61), ЖХ-МС (EI) m/e 435,2 ($M^+ + H$).

(R)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((R)-20) и (S)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((S)-20).

Процедура общего скрининга для асимметричного гидрирования с использованием субстрата, (Z)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилонитрил (19), с получением оптически обогащенного продукта, 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((R)-20 или (S)-20): 300-мл автоклав со стеклянной пробиркой (20 мл) загружали субстратом (19), катализатором (металл, лиганд и катализаторный предшественник) и бескислородным растворителем (4-6 мл) в атмосфере азота. Данный автоклав заполняли газообразным водородом до необходимого давления, и проводили перемешивание при комнатной температуре или нагревали на масляной бане. После удаления водорода реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем элюирования через силикагелевую подушку с использованием смеси этилацетата и метанола (объем/объем равен 9/1) с получением продукта, 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((R)-20 или (S)-20), для химического превращения (ВЭЖХ и хиральная ВЭЖХ), ЖХ-МС и ЯМР спектроскопии, и определения энантиомерного избытка (% ее методом хиральной ВЭЖХ).

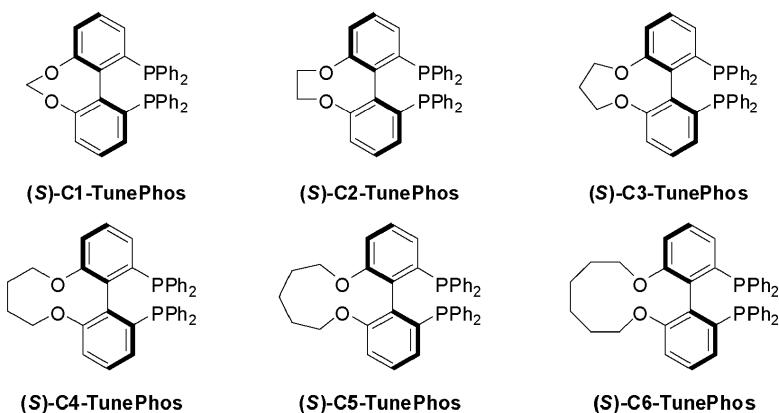
Определение энантиомерного избытка (% ее) данного продукта проводилось методом хирального ВЭЖХ анализа. Был разработан метод хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralcel[®] OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной на фирме Chiral Technologies, Inc., наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбаматом) (Chiralcel[®] OD). Данные два энантиомера, (R)-20 или (S)-20, расщеплялись с разрешением лучше 3,0, с использованием подвижной фазы, приготовленной из 10% этанола и 90% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-20) и (R)-энантиомера ((R)-20) составляло 10,3 минуты (первый пик) и 13,1 минуты (второй пик), соответственно.

Для (R)-20 или (S)-20: 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,77 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,09 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 5,63 (с, 2Н), 4,53 (тд, 1Н, $J=19,4, 4,0$ Гц), 3,51 (т, 2Н, $J=8,1$ Гц), 3,23 (дкв., 2Н, $J=9,3, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,66-1,13 (м, 7Н), 0,81 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,124 (с, 9Н); $C_{23}H_{32}N_6OSi$ (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 ($M^+ + H$) и 459 ($M^+ + Na$).

В следующей таблице приведена сводка данных анализов и условий реакции для этого асимметричного гидрирования.

Металл/лиганд/предшественник катализатора	Растворитель	Температура (°C)	H_2 давление (бар)	Время (ч)	Превращение (ВЭЖХ площ. %)	% ee	Основной энантиомер (R)- или (S)-20
[Ru(п-цимен) (S-C3-TunePhos)Cl]Cl	MeOH	50	60	69	12	72,7	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C3-TunePhos)Cl]Cl	EtOAc	75	60	19	93	38,9	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C3-TunePhos)Cl]Cl	ТГФ	75	60	19	94	29,9	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C3-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	19	99	34,1	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C1-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	97	32,7	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C2-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	97	26,0	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C4-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	99	17,4	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C5-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	98	7,4	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C6-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	91	3,4	(S)-20 (1-ый пик)

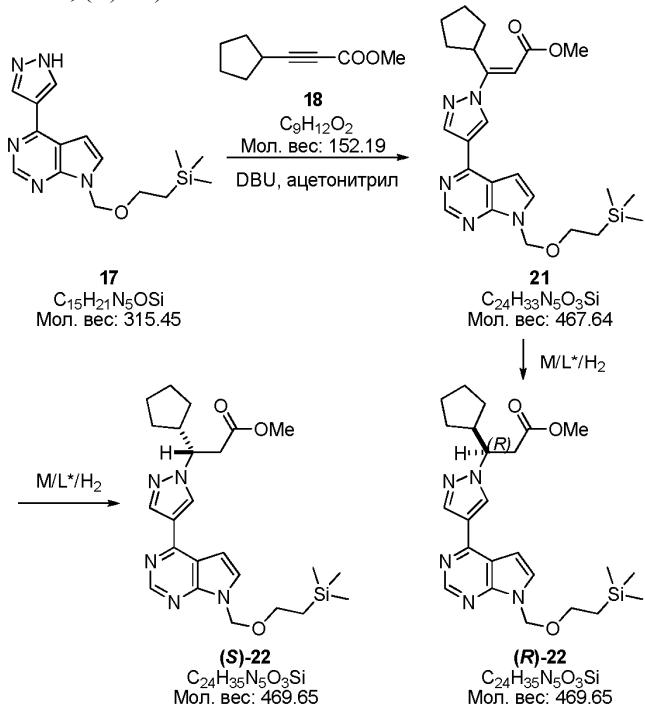
Структуры хиральных фосфиновых лигандов, используемых в данном исследовании, перечислены ниже.



Репрезентативная процедура препаративного асимметричного гидрирования описана ниже.

(S)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((S)-20).

Раствор (Z)-3-цикlopентил-3-(4-(2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акронитрила (19, 116 мг) в метиленхлориде (CH_2Cl_2 , 4,0 мл) в стеклянной трубке высокого давления обрабатывали катализатором [Ru(п-цимен)(S-C3-TunePhos)Cl]Cl (8,5 мг) в атмосфере азота, и затем данную реакционную смесь обрабатывали газообразным водородом при давлении 60 бар. Данную реакционную смесь перемешивали при 75°C при указанном давлении водорода в течение 19 ч. Когда ВЭЖХ анализ показал полное поглощение субстрата, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Энантиомерный избыток данной реакционной смеси, как было определено, составлял 34,1% ee (67,05% первого пика, (S)-20; 32,95% второго пика, (R)-20) по методу хиального ВЭЖХ анализа. Затем реакционную смесь фильтровали через тонкую подушку силикагеля, и подушку промывали метиленхлоридом (CH_2Cl_2 , 5 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Полученное пенистое твердое вещество (107 мг) анализировали методом хиального ВЭЖХ анализа, и результат показал 34,1% энантиомерного избытка в пользу первого пика (67,05% первого пика, (S)-20; 32,95% второго пика, (R)-20).



(E)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилат (21).

К перемешиваемой суспензии 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[(2-(trimетилсилил)этокси)метил]-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (17, 12,08 г, 38,31 ммоль) и метил 3-цикlopентилпроп-2-иноата (18, 8,970 г, 45,97 ммоль, 1,2 экв.) в ацетонитриле (76 мл, 1400 ммоль) при комнатной температуре добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 2,92 мл, 19,2 ммоль, 0,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Когда ЖХ-МС показала завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (50 мл) и 1 н. водным раствором HCl (20 мл). Величину pH полученной реакционной смеси доводили до 4 с помощью обработки 1 н. водным раствором HCl. Затем данную

смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash (SiO_2 , 0-50% EtOAc/гексан, градиентное элюирование) с получением (E)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилата (21, 6,838 г, 17,92 г теоретический, 38% выход) в виде бесцветного, очень вязкого масла.

Для 19: 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ м.д. 8,93 (с, 1H), 8,55 (шир.с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,49 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 6,86 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 6,34 (с, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (т, 2H, $J=8,2$ Гц), 2,01 (м, 2H), 1,96 (м, 4H), 1,77 (м, 2H), 0,98 (т, 2H, $J=8,2$ Гц), 0,00 (с, 9H); $C_{24}H_{33}N_5O_3Si$ (М.в. 467,64), ЖХ-МС (EI) m/e 468,2 (M^++H).

(R)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат ((R)-22) и (S)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат ((S)-22).

Процедура общего скрининга для асимметричного гидрирования с использованием субстрата, (E)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилата (21), с получением оптически обогащенного продукта, метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноата ((R)-22 или (S)-22): Автоклав объемом 300 мл со стеклянной пробиркой (20 мл) загружали субстратом (21), катализатором (металл, лиганд и предшественник катализатора) и бескислородным растворителем (4-6 мл) в атмосфере азота. Данный автоклав заполняли газообразным водородом до необходимого давления, и проводили перемешивание при комнатной температуре или нагревали на масляной бане. После выпуска водорода реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем элюирования через силикагелевую подушку с использованием смеси этилацетата и метанола (объем/объем равен 9/1) с получением продукта, метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноата ((R)-22 или (S)-22), для химического превращения (ВЭЖХ и хиральная ВЭЖХ), жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ-МС) и ЯМР спектроскопии, и определения энантиомерного избытка (% ее методом хиральной ВЭЖХ).

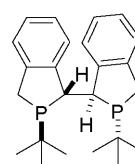
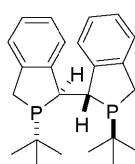
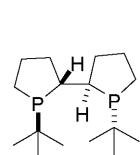
Определение энантиомерного избытка (% ее) данного продукта проводилось методом хирального ВЭЖХ анализа. Был разработан метод хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralcel® OD-H ($4,6 \times 250$ мм, 5 мкм), приобретенной на фирме Chiral Technologies, Inc., наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза три(3,5-диметилфенил карбаматом) (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера, (R)-22 или (S)-22, были расщеплены с разрешением более 3,0 с использованием подвижной фазы, приготовленной из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 254 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-22) или (R)-энантиомера ((R)-22) составляли 5,3 минуты (первый пик) и 8,2 минуты (второй пик), соответственно.

Для (R)-22 или (S)-22: $C_{24}H_{35}N_5O_3Si$ (М.в. 469,65), ЖХ-МС (EI) m/e 470 (M^++H) и 492 (M^++Na).

В следующей таблице приведена сводка данных анализов и условий реакции для этого асимметричного гидрирования.

Металл/лиганд/предшественник катализатора	Растворитель	Температура (°C)	H_2 давление (бар)	Время (ч)	Превращение (ВЭЖХ площ.%)	% ее	Основной энантиомер (R)- или (S)-22
Rh(COD)(SSRR-TangPhos)(BF ₄)	CH ₂ Cl ₂	50	60	17	99	93,1	(S)-22 (1-ый пик)
Rh(COD)(SSRR-TangPhos)(BF ₄)	MeOH	15	60	67	99	92,7	(S)-22 (1-ый пик)
Rh(COD)(SSRR-TangPhos)(BF ₄)	EtOAc	15	60	67	99	89,7	(S)-22 (1-ый пик)
Rh(COD)(SSRR-TangPhos)(BF ₄)	TГФ	15	60	67	99	90,1	(S)-22 (1-ый пик)
Rh(COD)(+)- DuanPhos)(BF ₄)	CH ₂ Cl ₂	15	60	67	99	95,9	(S)-22 (1-ый пик)
Rh(COD)(+)- DuanPhos)(BF ₄)	MeOH	15	60	67	99	92,3	(S)-22 (1-ый пик)
Rh(COD)(+)- DuanPhos)(BF ₄)	EtOAc	15	20	19	99	97,9	(S)-22 (1-ый пик)
Rh(COD)(+)- DuanPhos)(BF ₄)	TГФ	15	20	19	99	97,0	(S)-22 (1-ый пик)
Rh(COD)(-)- DuanPhos)(BF ₄)	EtOAc	35	20	21	25	95,1	(R)-22 (2-ой пик)
Rh(COD)(-)- DuanPhos)(BF ₄)	TГФ	35	50	22	73	94,7	(R)-22 (2-ой пик)

Структуры хиральных фосфиновых лигандов, используемых в данном исследовании, перечислены ниже.



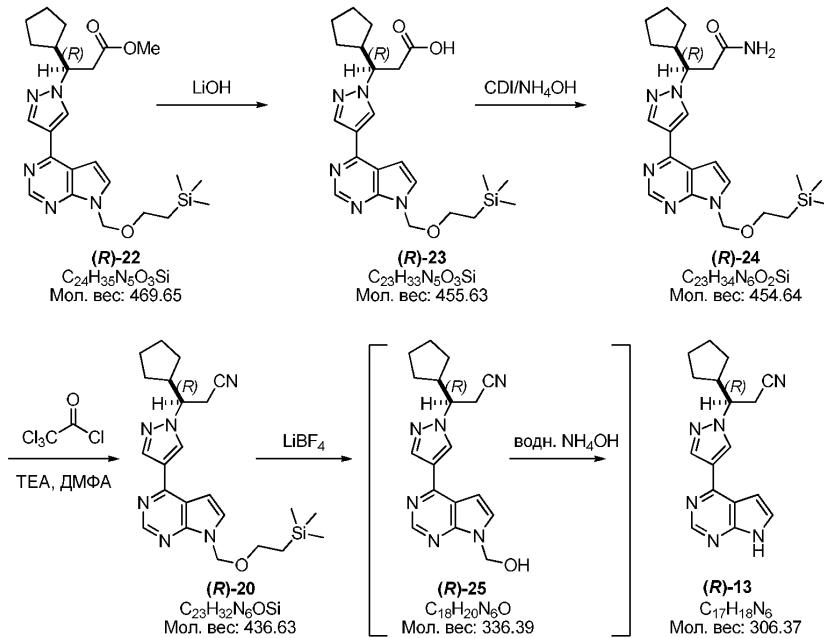
Репрезентативные процедуры препаративного асимметричного гидрирования описаны ниже.

(S)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат ((S)-22).

Раствор (E)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилата (21, 109 мг) в этилацетате (EtOAc, 5,0 мл) в стеклянной трубке высокого давления обрабатывали катализатором [Rh(COD)(+)-DuanPhos](BF₄) (5,5 мг) в атмосфере азота и затем реакционную смесь обрабатывали газообразным водородом при давлении 20 бар. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при указанном давлении водорода в течение 19 ч. Когда ВЭЖХ анализ указал на полное поглощение субстрата, данную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Энантиомерный избыток реакционной смеси, как было определено методом хирального ВЭЖХ анализа, составлял 97,9% ее (98,95% первого пика, (S)-22; 1,05% второго пика, (R)-22). Затем реакционную смесь фильтровали через тонкий силикагелевый слой, который промывали этилацетатом (EtOAc, 5 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Полученное пенистое твердое вещество (98 мг) анализировали методом хирального ВЭЖХ анализа, и результат показывал 97,9% энантиомерного избытка в пользу первого пика (98,95% первого пика, (S)-22; 1,05% второго пика, (R)-22).

(R)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат ((R)-22).

Раствор (E)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилата (21, 815 мг) в тетрагидрофуране (ТГФ, 8,0 мл) в стеклянной трубке высокого давления обрабатывали катализатором [Rh(COD)(-)-DuanPhos](BF₄) (4,6 мг) в атмосфере азота, и затем реакционная смесь обрабатывалась газообразным водородом при давлении 50 бар. Реакционную смесь перемешивали при 35°C при указанном давлении водорода в течение 22 ч. Когда ВЭЖХ анализ указывал на почти полное поглощение субстрата, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Энантиомерный избыток данной реакционной смеси, как было определено методом хирального ВЭЖХ анализа, составлял 94,7% ее (97,35% второго пика, (R)-22; 2,65% первого пика, (S)-22). Затем реакционную смесь фильтровали через тонкий силикагелевый слой, который промывали тетрагидрофураном (ТГФ, 5 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Полученное пенистое твердое вещество (778 мг) анализировали методом хирального ВЭЖХ анализа, и результат показывал 94,7% энантиомерного избытка в пользу второго пика (97,35% второго пика, (R)-22; 2,65% первого пика, (S)-22).



(3R)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота ((R)-23).

К перемешиваемому раствору (3R)-метил 3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноата ((R)-22, 2,47 г, 5,26 ммоль) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре добавляли раствор литий гидроксида моногидрата (LiOH-H₂O, 2,65 мг, 6,31 ммоль, 1,2 экв.) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, данную реакционную смесь подкислили 1 н. водным раствором HCl до pH 5 и затем экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO₄), фильтровали и кон-

центрировали при пониженном давлении с получением (3R)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановой кислоты ((R)-23, 2,40 г, 2,40 г теоретический, 100% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для (R)-23: ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ м.д. 8,95 (с, 1Н), 8,95 (шир.с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,57 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 6,99 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 5,74 (с, 2Н), 4,65 (дт, 1Н, $J=3,1, 10,3$ Гц), 3,58 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 3,24 (дд, 1Н, $J=16,5, 10,3$ Гц), 3,04 (дд, 1Н, $J=16,2, 3,1$ Гц), 2,59 (м, 1Н), 2,00 (м, 1Н), 1,77-1,24 (м, 7Н), 0,97 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,00 (с, 9Н); $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$ (М.в. 455,63), ЖХ-МС (EI) m/e 456,1 (M^++H).

(3R)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропанамид ((R)-24).

К перемешиваемому раствору (3R)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановой кислоты ((R)-23, 20 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляли N,N-карбонилдиimidазол (CDI, 21 мг, 0,13 ммоль, 3,0 экв.). Затем данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и для контроля реакции относительно образования ацилимида использовали ТСХ (расход кислоты до более высокой точки R_f с 30% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$). Когда ТСХ показала, что ацилимида завершена, через данный перемешиваемый раствор в течение 30 минут пропускали газообразный аммиак с получением амида (согласно ЖХ-МС). Избыточное количество амиака удаляли путем энергичного пропускания через раствор азота. Неочищенный продукт, (3R)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропанамид ((R)-24), в ДМФА использовали без дополнительной очистки в последующей реакции превращения амида ((R)-24) в соответствующий нитрил ((R)-20).

(3R)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((R)-20).

Способ А.

К перемешиваемому раствору (3R)-3-цикlopентил-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропанамида ((R)-24, 20 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли метиленхлорид (1 мл) и триэтиламин (0,12 мл, 0,88 ммоль, 20,0 экв.), с последующим добавлением трихлорацетил хлорида (0,052 мл, 0,462 ммоль, 10,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (NaHCO_3 , 5 мл), и затем экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом силикагелевой хроматографии с 0-75% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ градиентным элюированием с получением (3R)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-20, 10 мг, 19 мг теоретический, 53% выход).

Для (R)-20: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,77 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,09 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 5,63 (с, 2Н), 4,53 (тд, 1Н, $J=19,4, 4,0$ Гц), 3,51 (т, 2Н, $J=8,1$ Гц), 3,23 (дкв, 2Н, $J=9,3, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,66-1,13 (м, 7Н), 0,81 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,124 (с, 9Н); $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{OSi}$ (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M^++H) и 459 (M^++Na).

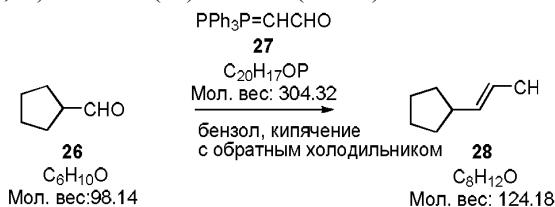
(3R)-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-13, свободное основание).

Способ В.

К раствору (3R)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-20, 463 г, 1,06 моль, 98,6% ее) в ацетонитриле (4,5 л) добавляли воду (400 мл) с последующим немедленным добавлением литий тетрафторбората (LiBF_4 , 987,9 г, 10,5 моль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Как наблюдали, температура реакции снижалась от комнатной до 12°C при добавлении воды и затем повышалась до 33°C во время добавления литий тетрафторбората (LiBF_4). Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (около 80°C) в течение ночи. Аликвотное количество гасили в смеси этилацетат/вода и контролировали методами ЖХ-МС и ТСХ (95:5 этилацетат/метанол, объем/объем). Когда ЖХ-МС и ТСХ анализы указывали на образование как гидроксилметильного промежуточного соединения ((R)-25), так и полностью депротектированного материала ((R)-13, свободное основание), и отсутствие исходного материала ((R)-20), реакционную смесь охлаждали постепенно до меньше 5°C и затем постепенно добавляли 20% водный раствор гидроксида аммония (NH_4OH , 450 мл) для установления pH реакционной смеси на уровне 9 (контроль проводился с помощью pH полосок). Холодную баню удаляли, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Аликвотное количество гасили в смеси этилацетат/вода и контролировали методами ЖХ-МС и ТСХ (95:5 этилацетат/метанол, объем/объем), что подтверждало полное депротектирование. Когда ЖХ-МС и ТСХ указали на завершение реакции, реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали ацетонитрилом (1 л). Затем объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении, и остаток

распределяли между этилацетатом (EtOAc, 6 л) и полунасыщенным солевым раствором (3 л). Два данных слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 л). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным раствором бикарбоната натрия (NaHCO_3 , 3 л) и солевым раствором (3 л), высушивали над сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла оранжевого цвета. Неочищенный материал затем очищали методом колоночной флем-хроматографии (SiO_2 , 40-100% этилацетат/гептан, градиентное элюирование) с получением ((R)-3-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-13, свободное основание, 273 г, 324,9 г теоретический, 84% выход) в виде пены белого цвета. Этот материал контролировали методом ^{19}F -ЯМР, чтобы убедиться в отсутствии литийтетрафторбората (LiBF_4), и методом хиральной ВЭЖХ (Chiralcel® OD, 90:10 гексан/этанол) для подтверждения энантиомерной чистоты, и он был использован без дополнительной очистки для получения соответствующей фосфатной соли.

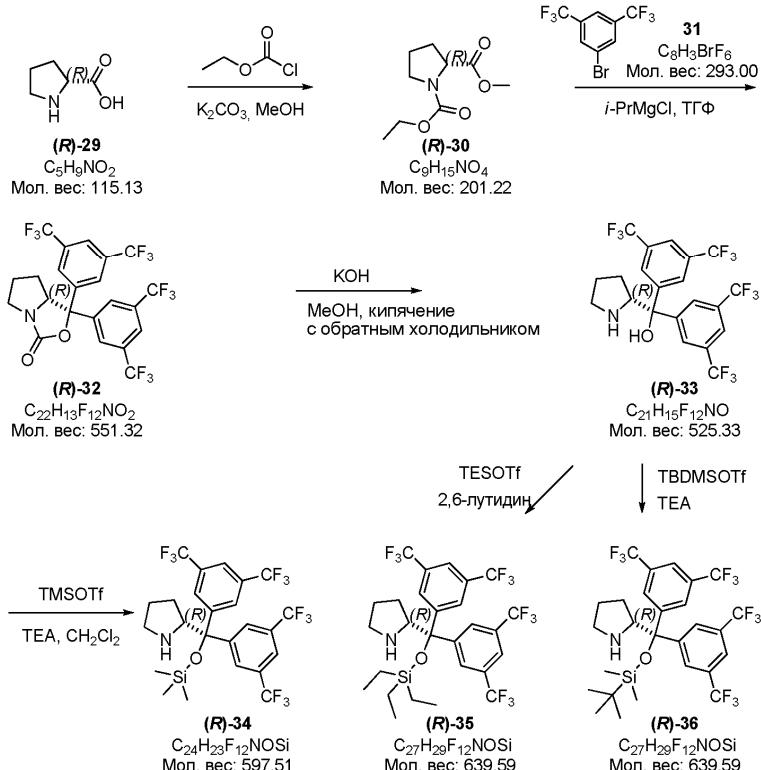
Для (R)-13 (свободное основание): ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 12,1 (шир.с, 1H), 8,80 (д, 1H, $J=0,42$ Гц), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H, $J=2,34, 3,51$ Гц), 6,98 (дд, 1H, $J=1,40, 3,44$ Гц), 4,53 (тд, 1H, $J=19,5, 4,63$ Гц), 3,26 (дд, 1H, $J=9,77, 17,2$ Гц), 3,18 (дд, 1H, $J=4,32, 17,3$ Гц), 2,40 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,65-1,13 (м, 7H); $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6$ (М.в. 306,37) ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M^++H).



(2E)-3-цикlopентилакрилальдегид (28).

К перемешиваемой суспензии (трифенилfosфорилиден)ацетальдегида (27, 62,75 г, 200,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном бензole (400 мл, 4476 ммоль) добавляли цикlopентанкарбальдегид (26, 21,36 мл, 200,0 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали на окончание реакции, данную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем был очищен методом CombiFlash (SiO_2) с 0-10% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (2E)-3-цикlopентилакрилальдегида (28, 14,4 г, 24,84 г теоретический, 58% выход) в виде масла желтого цвета.

Для 28: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,49 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 6,82 (дд, 1H, $J=15, 6, 7,8$ Гц), 6,08 (дд, 1H, $J=15,6, 8,0$ Hz), 2,72 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,67 (м, 4H), 1,44 (м, 2H); $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ (М.в. 124,18); ЖХ-МС (EI) m/e 125 (M^++H).



(2R)-1-этил 2-метил пирролидин-1,2-дикарбоксилат ((R)-30).

К перемешиваемой суспензии D-пролина ((R)-29, 13,955 г, 120,0 ммоль) и карбоната калия (K_2CO_3 ,

33,17 г, 240,0 ммоль, 2,0 экв.) в безводном метаноле (MeOH, 240 мл, 5925 ммоль) при 0°C добавляли этилхлорформиат (28,4 мл, 288 ммоль, 2,4 экв.) при комнатной температуре. Затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, растворитель был удален при пониженном давлении. Затем полученный остаток обрабатывали водой (80 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (80 мл), и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого (2R)-1-этил 2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата ((R)-30, 18,792 г, 24,14 г теоретический, 77,8% выход) в виде бесцветного летучего масла.

Для (R)-30: ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д. 4,35 (дд, 0,5H, J=8,7, 3,5 Гц), 4,28 (дд, 0,5H, J=8,7, 3,7 Гц), 4,13 (м, 2H), 3,72 (с, 1,5H), 3,70 (с, 1,5H), 3,59-3,41 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,01-1,86 (м, 3H), 1,25 (т, 1,5H, J=7,1 Гц), 1,18 (т, 1,5H, J=7,1 Гц); C₉H₁₅NO₄ (М.в. 201,22), ЖХ-МС (EI) m/e 201,9 (M⁺+H).

(7aR)-1,1-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)тетрагидропирроло[1,2-с]оксазол-3(1Н)-он ((R)-32).

К перемешиваемому раствору 3,5-бис(трифторметил)бромбензола (31, 15,2 мл, 60,0 ммоль, 3,0 экв.) в безводном ТГФ (50 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор 2,0 М изопропилмагний хлорида (iPrMgCl) в тетрагидрофуране (ТГФ, 31,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем обрабатывали по каплям раствором (2R)-1-этил 2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата ((R)-30, 4,024 г, 20,0 ммоль) в безводном ТГФ (14 мл) при 0°C. После добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (12 0 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (7aR)-1,1-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)тетрагидропирроло[1,2-с]оксазол-3(1Н)-она ((R)-32, 11,03 г, 100%) в виде вязкого масла, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Для неочищенного (R)-32: C₂₂H₁₃F₁₂NO₂ (М.в. 551,32), ЖХ-МС (EI) m/e 552 (M⁺+H).

(2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)(пирролидин-2-ил)метанол ((R)-33).

К перемешиваемому раствору неочищенного (7aR)-1,1-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)тетрагидропирроло[1,2-с]оксазол-3(1Н)-она ((R)-32, 11,03 г, 20,0 ммоль) в метаноле (MeOH, 80 мл, 1975 ммоль) добавляли твердый гидроксид калия (КОН, 3,366 г, 60,0 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную темную реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали при 65°C в течение 22 ч. Когда ЖХ-МС показывала окончание реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Затем остаток обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали методом CombiFlash (SiO₂) с 0-30% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)метанола ((R)-33, 8,30 г, 10,51 г теоретический, 79% выход для 2 стадий) в виде вязкой пасты желтого цвета.

Для (R)-33: ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д. 8,24 (с, 2H), 8,16 (с, 2H), 7,85 (с, 2H), 4,49 (т, 1H, J=7,7 Гц), 2,92 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,55 (м, 1H); C₂₁H₁₅F₁₂NO (М.в. 525,33), ЖХ-МС (EI) m/e 526,0 (M⁺+H).

(2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][(триметилсилил)окси]метилпирролидин ((R)-34)

К перемешиваемому раствору (2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)(пирролидин-2-ил)метанола ((R)-33, 8,30 г, 14,2 ммоль) и триэтиламина (TEA, 5,98 мл, 42,6 ммоль, 3,0 экв.) в безводном метиленхлориде (CH₂Cl₂, 56,0 мл, 874 ммоль) при 0°C добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (TMSOTf, 3,89 мл, 21,3 ммоль, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом CombiFlash хроматографии (SiO₂) с 0-10% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][(триметилсилил)окси]метилпирролидин ((R)-34, 6,869 г, 8,48 г теоретический, 81% выход) в виде очень вязкого сиропа желтого цвета.

Для (R)-34: ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ м.д. 8,08 (с, 2H), 7,92 (с, 2H), 7,84 (с, 2H), 4,32 (т, 1H, J=7,2 Гц), 2,98 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,20 (м, 1H), 0,00 (с, 9H); C₂₄H₂₃F₁₂NOSi (М.в. 597,51), ЖХ-МС (EI) m/e 598,0 (M⁺+H).

(2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][(триэтилсилил)окси]метилпирролидин ((R)-35).

К перемешиваемому раствору (2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)(пирролидин-2-ил)метанола ((R)-33, 3,832 г, 7,294 ммоль) и 2,6-лутидина (4,27 мл, 36,5 ммоль, 5,0 экв.) в безводном метиленхлориде (CH₂Cl₂, 15,0 мл, 234 ммоль) при 0°C добавляли триэтилсилил трифторметансульфонат (TESOTf, 5,0 мл, 21,9 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в те-

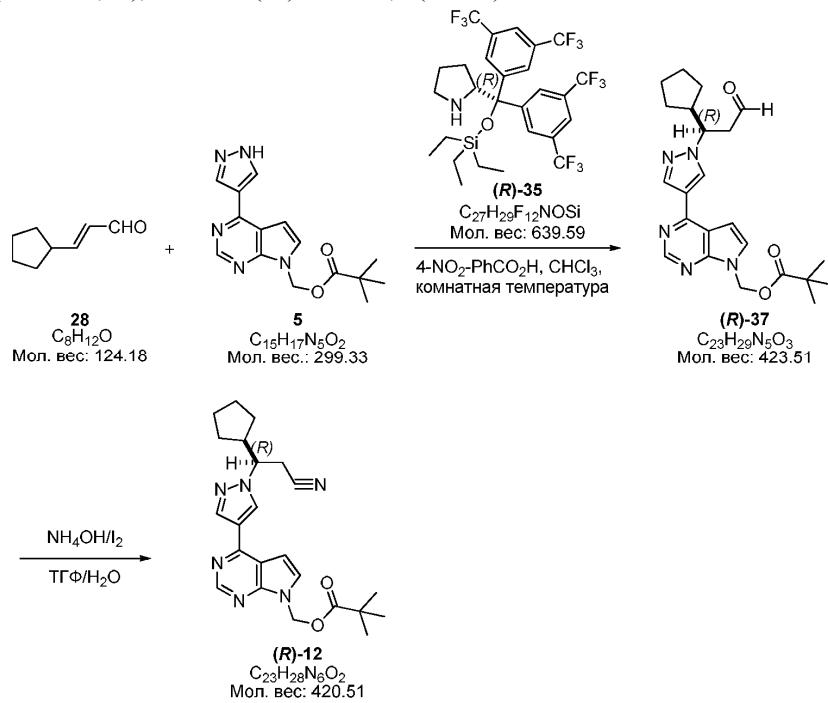
чение 21 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (70 мл), экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом CombiFlash хроматографии (SiO_2) с 0-10% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$, градиентное элюирование, с получением (2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][[(триэтилсilyl)окси]метилпирролидина ((R)-35, 4,575 г, 4,665 г теоретический, 98% выход) в виде очень вязкого бесцветного сиропа.

Для (R)-35: ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д. 8,06 (с, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,76 (с, 2H), 4,29 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 1,83 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 0,85 (т, 9H, $J=7,8$ Гц), 0,34 (кв. 6H, $J=7,8$ Гц); $C_{27}\text{H}_{29}\text{F}_{12}\text{NOSi}$ (М.в. 639,59), ЖХ-МС (EI) m/e 640,0 ($M^+ + \text{H}$).

(2R)-2-(бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][[трет-бутил(диметил)сilyl]оксиметил]пирролидин ((R)-36).

К перемешиваемому раствору (2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)(пирролидин-2-ил)метанола ((R)-33, 1,051 г, 2,0 ммоль) и триэтиламина (TEA, 1,68 мл, 12,0 ммоль, 6,0 экв.) в безводном метиленхлориде (5,0 мл, 78 ммоль) при 0°C добавляли трет-бутилдиметилсilyl трифторметансульфонат (TBDM-SOTf, 1,41 мл, 6,0 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и затем нагревали при 100°C в течение 10-20 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом CombiFlash хроматографии (SiO_2) с 0-10% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$, градиентное элюирование, с получением (2R)-2-(бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][[трет-бутил(диметил)сilyl]оксиметил]пирролидина ((R)-36, 1,167 г, 1,279 г теоретический, 91,2% выход) в виде очень вязкого бесцветного сиропа.

Для (R)-36: ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д. 8,09 (с, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,75 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 0,95 (с, 9H), -0,21 (с, 3H), -0,45 (с, 3H); $C_{27}\text{H}_{29}\text{F}_{12}\text{NOSi}$ (М.в. 639,59), ЖХ-МС (EI) m/e 640,4 ($M^+ + \text{H}$).



(1R)-(4-(1-(1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалат ((R)-37).

Раствор (2E)-3-цикlopентилакрилальдегида (28, 345 мг, 2,50 ммоль, 5,0 экв.), (2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][[(триэтилсilyl)окси]метилпирролидина ((R)-35, 16 мг, 0,025 ммоль, 0,05 экв.) и 4-нитробензойной кислоты (4,3 мг, 0,025 ммоль, 0,05 экв.) в безводном хлороформе (CHCl_3 , 2,0 мл, 25 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем добавляли [4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил]метил пивалат (5, 0,150 г, 0,50 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. После того как ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Данный остаток очищали методом CombiFlash хроматографии с 0-80% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$, градиентное элюирование, с получением (1R)-(4-(1-(1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата ((R)-37, 169 мг, 211,8 мг теоретический, 80% выход) в виде пены бледно-желтого цвета.

Для (R)-37: C₂₃H₂₉N₅O₃ (М.в. 423,51), ЖХ-МС (EI) m/e 424 (M⁺+H).

(R)-(4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалат ((R)-12).

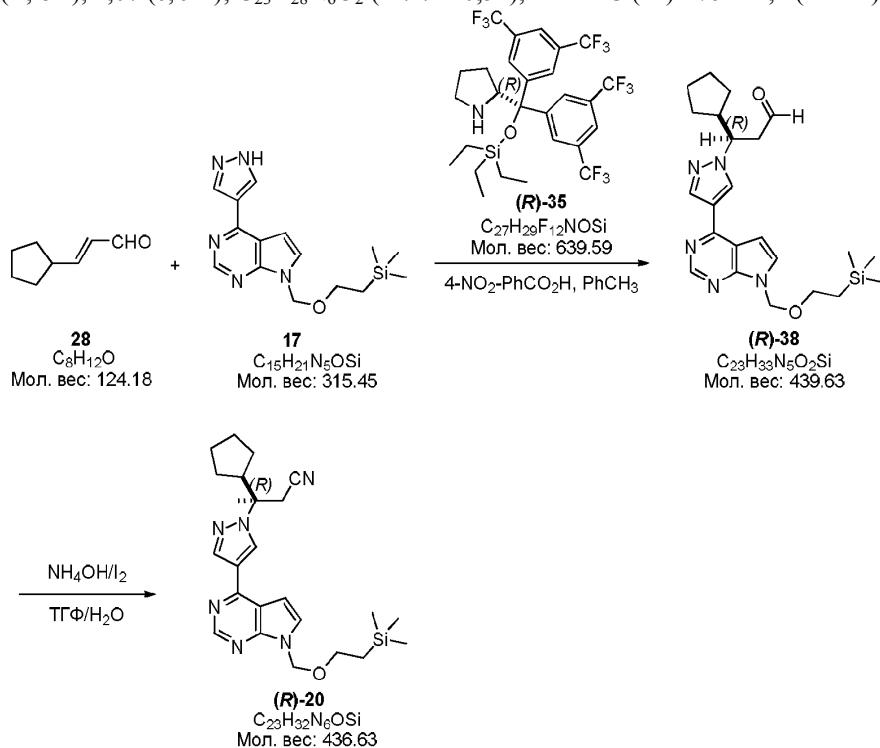
Способ В.

Раствор (1R)-(4-(1-(1-цикlopентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата.

((R)-37, 169 мг, 0,399 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 1,2 мл, 15 ммоль) при комнатной температуре добавляли к 14,3 М раствору гидроксида аммония (NH₄OH) в воде (1,2 мл), с последующим добавлением йода (I₂, 112 мг, 0,439 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили 10% водным Na₂S₂O₃ (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash хроматографии (SiO₂) с 0-60% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (R)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил пивалата ((R)-12, 145,6 мг, 167,8 мг теоретический, 86,8% выход) в виде бесцветной пены.

Был разработан метод хиральной ВЭЖХ для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров (R)-12 и (S)-12 с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм) наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза три(3,5-диметилфенилкарбаматом) (Chiralcel® OD), приобретенными на фирме Chiral Technologies, Inc. Данные два энантиомера ((R)-12 и (S)-12) были расщеплены с разрешением более 3,5 с использованием подвижной фазы, приготовленной из 10% этанола и 90% гексанов, при комнатной температуре со скоростью потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания составляло 14,1 минуты для (S)-12 (первый пик) и 18,7 минуты для (R)-12 (второй пик), соответственно.

Для (R)-12: ахиральная чистота (99,3 площ.%) по методу ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (94,9 площ.%) методом хиральной ВЭЖХ; 89,8% ее); ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,74 (д, 1Н, J=3,7 Гц), 7,11 (д, 1Н, J=3,8 Гц), 6,23 (с, 2Н), 4,53 (дд, 1Н, J=9,9, 9,6, 4,2 Гц), 3,26 (дд, 1Н, J=17,4, 9,9 Гц), 3,19 (дд, 1Н, J=17,2, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,87-1,13 (м, 8Н), 1,07 (с, 9Н); C₂₃H₂₈N₆O₂ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M⁺+H).



(3R)-3-цикlopентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанол ((R)-38).

Раствор (2E)-3-цикlopентилакрилальдегида (28, 327 мг, 2,50 ммоль, 5,0 экв.), (2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][(триэтилсилил)окси]метилпирролидина.

((R)-35, 32 мг, 0,050 ммоль, 0,10 экв.) и 4-нитробензойную кислоту (8,5 мг, 0,050 ммоль, 0,10 экв.) в безводном толуоле (5,0 мл, 47 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем добавляли 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин (17, 158 мг, 0,50 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 2-4 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Данный остаток был подвергнут прямой очистке методом CombiFlash хроматографии (SiO_2) с 0-70% EtOAc /гексан, градиентное элюирование, с получением (*(R)*-3-цикlopентил-3-[4-(7-[2-(триметилсил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанола ((*R*)-38, 184,1 мг, 219,8 мг теоретический, 83,8% выход) в виде вязкого масла бледно-желтого цвета.

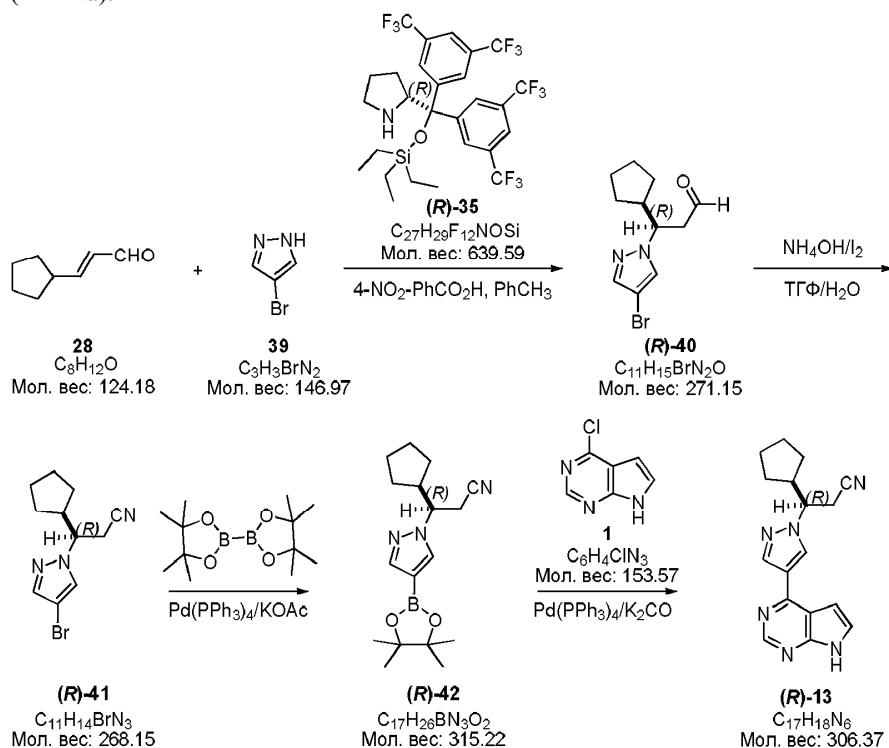
Для (*R*)-38: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$ (М.в. 439,63), ЖХ-МС (EI) m/e 440 (M^++H).

(*(R)*-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсил)этоксиметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил}пиразол-1-ил}пропионитрил ((*R*)-20).

Способ В.

К перемешиваемому раствору (*(R)*-3-цикlopентил-3-[4-(7-[2-(триметилсил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанола ((*R*)-38, 184 мг, 0,418 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 1,2 мл, 15 ммоль) при комнатной температуре добавляли раствор 14,3 М гидроксида аммония (NH_4OH) в воде (1,2 мл), и затем йод (I_2 , 117 мг, 0,460 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили 10% водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток подвергали очистке методом CombiFlash хроматографии (SiO_2) с 0-50% EtOAc /гексан, градиентное элюирование, с получением (*(R)*-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсил)этоксиметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил}пиразол-1-ил}пропионитрила ((*R*)-20, 148,9 мг, 182,5 мг теоретический, 81,6% выход) в виде бесцветного вязкого масла.

Определение энантиомерного избытка (% ee) данного продукта ((*R*)-20) проводилось методом хирального ВЭЖХ анализа. Был разработан способ хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной на фирме Chiral Technologies, Inc., наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза три(3,5-диметилфенил карбаматом) (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера, (*R*)-20 или (*S*)-20, были расщеплены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 10% этанола и 90% гексанов, при комнатной температуре и при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (*S*)-энантиомера ((*S*)-20) и (*R*)-энантиомера ((*R*)-20) составляло 10,3 минуты (первый пик) и 13,1 минуты (второй пик), соответственно. Для (*R*)-20: ахиральная чистота (99,0 площ.% по методу ВЭЖХ, детектирование на волне 220 нм); хиральная чистота (94,4 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 88,8% ee); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,77 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,09 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 5,63 (с, 2Н), 4,53 (тд, 1Н, $J=19,4, 4,0$ Гц), 3,51 (т, 2Н, $J=8,1$ Гц), 3,23 (дкв., 2Н, $J=9,3, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,66-1,13 (м, 7Н), 0,81 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,124 (с, 9Н); $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{OSi}$ (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M^++H) и 459 (M^++Na).



(*(R)*-3-({4-бром-1Н-пиразол-1-ил}-3-цикlopентилпропаналь ((*R*)-40).

Раствор (2E)-3-цикlopентилакрилальдегида (28, 654 мг, 5,0 ммоль, 5,0 экв.), (2R)-2-(бис[3,5-

бис(трифторметил)фенил][трет-бутил(диметил)силил]оксиметил)пирролидина ((R)-35, 64 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) и 4-нитробензойной кислоты (17 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) в безводном толуоле (4,0 мл, 38 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем охлаждали до 0°C и добавляли затем 4-бром-1Н-пиразол (39, 148 мг, 1,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 22 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток был подвергнут прямой очистке методом CombiFlash хроматографии (SiO_2) с 0-30% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (3R)-3-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропаналя ((R)-40, 230,5 мг, 271,2 мг теоретический, 85% выход) в виде бледно-желтого вязкого масла.

Для (R)-40: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ (М.в. 271,15), ЖХ-МС (EI) m/e 271/273 (M^++H).

(3R)-3-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропанитрил ((R)-41).

К перемешиваемому раствору (3R)-3-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропаналя ((R)-40, 230,5 мг, 0,85 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 2,4 мл, 29 ммоль) при комнатной температуре добавляли раствор 14,3 М гидроксида аммония (NH_4OH) в воде (2,4 мл) и затем йод (I_2 , 237 мг, 0,935 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили 10% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом CombiFlash хроматографии (SiO_2) с 0-30% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (3R)-3-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропанитрила ((R)-41, 180,7 мг, 227,9 мг теоретический, 79,3% выход) в виде бесцветного вязкого масла.

Определение энантиомерного избытка (% ee) данного продукта ((R)-41) проводилось методом хирального ВЭЖХ анализа. Был разработан метод хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralcel® OD-H ($4,6\times 250$ мм, 5 мкм), приобретенной на фирме Chiral Technologies, Inc., наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбаматом) (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера, (R)-41 или (S)-41, были расщеплены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-41) и (R)-энантиомера ((R)-41) составляло 12,8 минуты (первый пик) и 16,7 минуты (второй пик), соответственно. Для (R)-41: ахиральная чистота (99,0 площ.% по методу ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (91,7 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 83,4% ee); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д. 7,52 (с, 2Н), 4,10 (м, 1Н), 3,02 (dd, 1Н, $J=17,0, 8,6$ Гц), 2,86 (dd, 1Н, $J=17,0, 3,9$ Гц), 2,47 (м, 1Н), 1,90 (м, 1Н), 1,72-1,46 (м, 5Н), 1,23 (м, 1Н), 1,13 (м, 1Н); $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_3$ (М.в. 268,15), ЖХ-МС (EI) m/e 268/270 (M^++H).

(3R)-3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанитрил ((R)-42).

Обезгаженную смесь (3R)-3-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропанитрила ((R)-41, 363 мг, 1,35 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бис[1,3,2]диоксабороланила] (366 мг, 1,43 ммоль, 1,06 экв.), тетракис(трифенилfosфин)палладия(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 47 мг, 0,041 ммоль, 0,03 экв.) и ацетата калия (KOAc , 402 мг, 4,06 ммоль, 3,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (4,0 мл, 51 ммоль) нагревали при 120°C посредством микроволнового излучения в течение 1 часа. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь, которая содержала неочищенный необходимый продукт, (3R)-3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанитрил ((R)-42), использовали непосредственно для последующей реакции Сузуки без дополнительной обработки.

Для неочищенного (R)-42: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_2$ (М.в. 315,22), ЖХ-МС (EI) m/e 316 (M^++H).

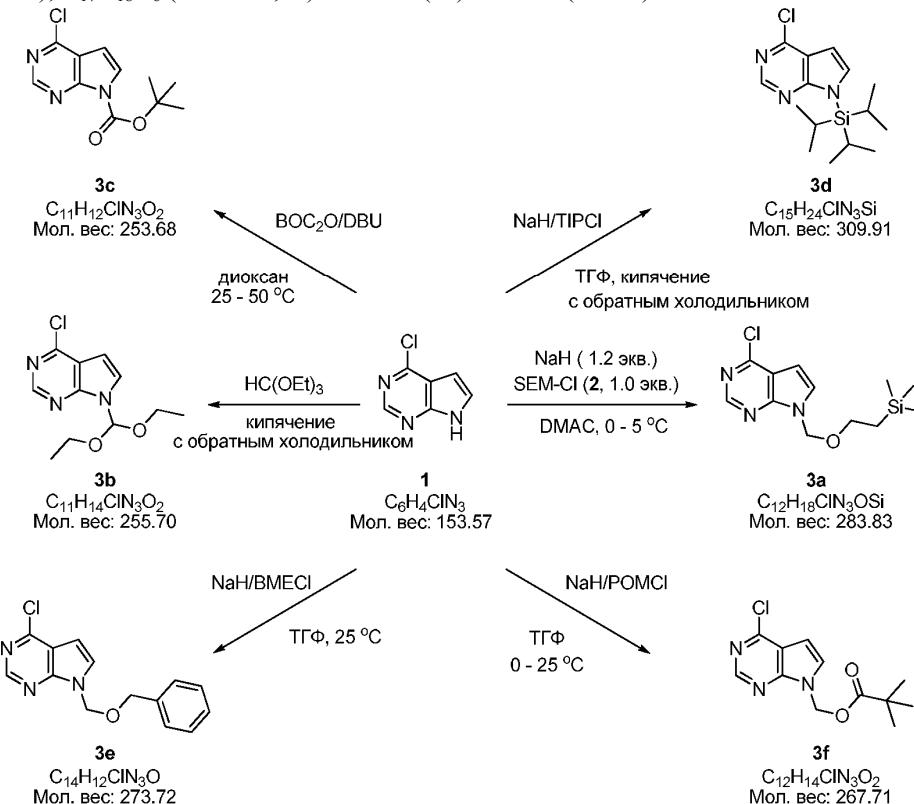
(3R)-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-13, свободное основание).

Способ С.

К перемешиваемому раствору неочищенного (3R)-3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанитрила ((R)-42, 427 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл, 51 ммоль), реакционная смесь, генерированная как описано выше, добавляли 4-хлорпирроло[2,3-d]пиrimидин (1, 0,160 г, 1,04 ммоль, 0,77 экв.), тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 36 мг, 0,031 ммоль, 0,03 экв.) и раствор карбоната калия (K_2CO_3 , 432 мг, 3,13 ммоль, 3,0 экв.) в воде (2,0 мл, 110 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, промывая каждый раз азотом, перед тем как нагревать при 100°C в течение 21 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом CombiFlash хроматографии, (SiO_2) элюирование 0-100% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с последующим элюированием 0-5% MeOH/EtOAc с получением (3R)-цикlopентил-3-[4-

(7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-13, свободное основание, 204,3 мг, 318,6 мг теоретический, 64% выход для 2 стадий) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для (R)-13 (свободное основание): ^1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 12,1 (шир.с, 1H), 8,80 (д, 1H, J=0,42 Гц), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H, J=2,34, 3,51 Гц), 6,98 (дд, 1H, J=1,40, 3,44 Гц), 4,53 (тд, 1H, J=19,5, 4,63 Гц), 3,26 (дд, 1H, J=9,77, 17,2 Гц), 3,18 (дд, 1H, J=4,32, 17,3 Гц), 2,40 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,65-1,13 (м, 7H); C₁₇H₁₈N₆ (М.в. 306,37) ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M⁺+H).



В колбу, снабженную насадкой для ввода азота, капельной воронкой, термопарной гильзой и механической мешалкой, вводили 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин (1, 600 г, 3,91 моль) и диметилацетимид (9,6 л). Данную смесь охлаждали до -5°C на ледяной бане с солевым раствором, и порциями, в виде твердого вещества добавляли гидрид натрия (NaH, 60 вес.%, 174 г, 4,35 моль, 1,1 экв.). В течение 15 минут смесь превращалась в раствор темного цвета, и к нему медленно, через капельную воронку добавляли триметилсилилэтоксиметилхлорид (2,763 мл, 4,31 моль, 1,1 экв.) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, окончание реакции определяли методами ТСХ и ВЭЖХ, и для гашения реакции медленно добавляли воду (1 л). Затем данную смесь разбавляли водой (12 л) и МТВЕ (8 л). Слои разделяли, и водный слой повторно экстрагировали МТВЕ (8 л). Объединенные органические слои промывали водой (2×4 л) и солевым раствором (4 л), высушивали над сульфатом натрия (NaSO₄), и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в гептане (2 л), фильтровали и загружали на силикагелевую (3,5 кг) колонку с элюированием гептаном (приблизительно 6 л), 95% гептан/этилацетат (приблизительно 12 л), 90% гептан/этилацетат (10 л), и окончательно, 80% гептан/этилацетат (10 л). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиридинина (За, 987 г, 1109,8 г теоретический, 88,9% выход) в виде масла бледно-желтого цвета, которое частично затвердевало в маслянистое твердое вещество при выдержке при комнатной температуре.

Для За: ^1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ м.д. 8,67 (с, 1H), 7,87 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,71 (д, 1H, J=3,6 Гц), 5,63 (с, 2H), 3,50 (т, 2H, J=7,9 Гц), 0,80 (т, 2H, J=8,1 Гц), 1,24 (с, 9H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО-d₆, 100 МГц) δ м.д. 151,3, 150,8, 150,7, 131,5, 116,9, 99,3, 72,9, 65,8, 17,1, -1,48; C₁₂H₁₈ClN₃OSi (М.в. 283,83), ЖХ-МС (EI) m/e 284/286 (M⁺+H).

4-хлор-7-(диэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин (3b).

В 1-литровую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и насадкой для ввода азота, загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин (1, 31,0 г, 0,202 моль) и триэтилортормиат (330 мл, 2,00 моль, 10,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с получением прозрачного раствора. Через 63 часа реакцию контролировали методом ВЭЖХ. Когда реакция была завершена, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом силикагелевой колоночной фреш-хроматографии с элюированием 20-25% этилаце-

тат/гексановым (объем/объем) градиентом (TCX условия: 30% этилацетат/гексан) с получением 4-хлор-7-(диэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридинина (3b, 48,56 г, 51,65 г теоретический, 94% выход) в виде масла светло-желтого цвета.

Для 3b: ^1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,68 (с, 1H), 7,79 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,75 (с, 1H), 6,72 (д, 1H, J=3,8 Гц), 3,68 (дд, 2H, J=9,4, 7,2 Гц), 3,54 (дд, 2H, J=9,4, 7,2 Гц), 1,11 (т, 6H, J=7,2 Гц); C₁₁H₁₄ClN₃O₂ (М.в. 255,70), ЖХ-МС (EI) m/e 182/184 (M⁺+H для соответствующего продукта 7-формулирования 1) и 154/156 (M⁺+H для 1).

Трет-бутил 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-карбоксилат (3c).

В 250-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (1, 5,00 г, 0,0326 моль), 1,4-диоксан (40 мл, 0,500 моль), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 24,3 мл, 0,163 моль, 5,0 экв.) и 4-(N,N-диметил)аминопиридин (DMAP, 0,80 г, 0,0065 моль, 0,2 экв.). К этому раствору одной порцией при комнатной температуре добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (BOC₂O, 21,2 г, 0,0976 моль, 3,0 экв.). Полученный реакционный раствор приобретал желто/оранжевую окраску с выделением диоксида углерода. Ход реакции контролировали методом TCX (80% гексан/этилацетат), и она завершилась после перемешивания при комнатной температуре в течение около 24 часов. Затем реакционную смесь разбавляли 20% водным раствором солевого раствора (40 мл) и этилацетата (40 мл). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного необходимого продукта (3c) в виде масла красно-оранжевого цвета. Очистка с помощью колоночной флем-хроматографии (SiO₂, 0-15% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) давала чистый трет-бутил 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-карбоксилат (3c, 6,28 г, 8,27 г теоретический, 75,9% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Для 3c: ^1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,79 (с, 1H), 7,94 (д, 1H, J=4,0 Гц), 6,80 (д, 1H, J=4,2 Гц), 1,60 (с, 9H); C₁₁H₁₂ClN₃O₂ (М.в. 253,68), ЖХ-МС (EI) m/e 276/278 (M⁺+Na).

4-хлор-7-(триизопропилсилил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (3d).

В 250-мл высушеннную в печи трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, холодильником, перегородками, насадкой для ввода азота и термопарой, загружали гидрид натрия (NaN, 60 вес.%, 1,56 г, 0,0391 моль, 1,2 экв.) и безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 26 мл, 0,320 моль). Данную смесь охлаждали до 0-5°C. В высушеннную в печи 100-мл круглодонную колбу загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (1, 5,00 г, 0,0326 моль) и безводный тетрагидрофуран (42 мл, 0,520 моль), и полученную суспензию затем добавляли порциями через канюлю с большим отверстием в течение 15 минут к суспензии гидрида натрия (NaN) в ТГФ. После введения субстрата температура реакционной смеси повышалась до 6,8°C. Данную реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 40 минут, и затем через шприц в течение 5 минут загружали чистый триизопропилсилил хлорид (6,6 г, 7,24 мл, 0,0342 моль, 1,05 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакцию контролировали методом TCX (80% гексан/этилацетат). Когда реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (100 мл) и 20% водным солевым раствором (50 мл). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фракции промывали 1 M водным раствором бикарбоната натрия (NaHCO₃) (100 мл) и 20% водным солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом магния (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флем-хроматографии (SiO₂, 10% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 4-хлор-7-(триизопропилсилил)-7Н-пирроло[2,3-d] пиридин (3d, 10,0 г, 10,10 г теоретический, 99%) в виде янтарного масла.

Для 3d: ^1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 7,67 (д, 1H, J=3,7 Гц), 6,76 (д, 1H, J=3,5 Гц), 1,86 (м, 3H), 1,02 (д, 18 H, J=7,5 Гц); C₁₅H₂₄ClN₃Si (М.в. 309,91), ЖХ-МС (EI) m/e 310/312 (M⁺+H).

7-[(бензилокси)метил]-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (3e).

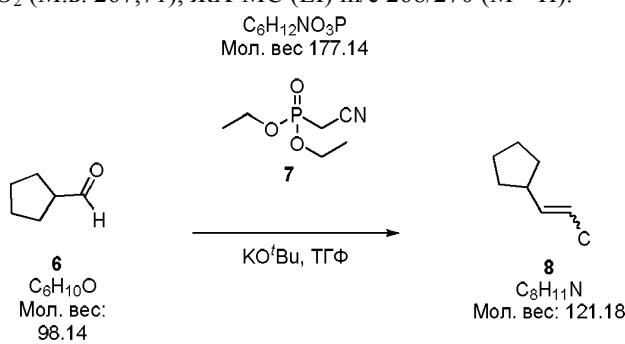
В высушеннную в печи 250-мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термопарой, перегородками и насадкой для ввода азота, загружали гидрид натрия (NaN, 60 вес.%, 1,56 г, 0,0391 моль, 1,2 экв.) и безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 25,0 мл, 0,308 моль), и полученную смесь охлаждали до 0-5°C. В 100-мл высушеннную в печи круглодонную колбу загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (1, 5,00 г, 0,0326 моль) и безводный тетрагидрофуран (50 мл, 0,616 моль), и полученную суспензию добавляли порциями через канюлю с большим отверстием в течение 20 минут к суспензии гидрида натрия (NaN) в ТГФ. После завершения добавления охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После нагревания до 16,5°C суспензия приобрела зеленую окраску. Данную смесь охлаждали до 0-5°C, и затем с помощью шприца в течение 13 минут загружали чистый бензил хлорметиловый эфир (5,28 мл, 0,0342 моль, 1,05 экв.). Холодную баню удаляли, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили 20% водным солевым раствором (50 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл), когда реакция была завершена. Данные два слоя разделяли,

и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали методом флеш-хроматографии (SiO_2 , 10-15% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 7-[(бензилокси)метил]-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (3e, 6,31 г, 8,92 г теоретический, 70,7%) в виде масла зеленого цвета.

Для 3e: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,69 (с, 1Н), 7,90 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,26 (м 5Н), 6,71 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 5,75 (с, 2Н), 4,51 (с, 2Н); $C_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$ (М.в. 273,72), ЖХ-МС (EI) m/e 274/276 ($M^++\text{H}$).

(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат (3f) В высушеннную в печи 2-л 4-горлую круглодонную колбу, снабженную воздушной мешалкой, перегородками, термопарой, 500-мл капельной воронкой и насадкой для ввода азота, загружали гидрид натрия (NaH , 60 вес.%, 29,7 г, 0,742 моль, 1,34 экв.) и безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 400 мл, 5,0 моль), и полученную смесь охлаждали до 0-3°C. В высушеннную в печи 1-л круглодонную колбу загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (1, 85,0 г, 0,553 моль) и тетрагидрофуран (600 мл, 7,0 моль) с образованием, в результате, суспензии. Затем полученную суспензию добавляли порциями к суспензии гидрида натрия в ТГФ через канюлю с большим отверстием в течение 27 минут при 0-5°C. Полученный раствор был гетерогенным и имел зеленую окраску. После добавления холодную баню удаляли, и данную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем охлаждали до 0-5°C. Хлорметил пивалат (пивалоилоксиметилхлорид, РОМ-Cl, 103 мл, 0,692 моль, 1,25 экв.) добавляли порциями в данную реакционную смесь в течение 25 минут через шприц при перемешивании и температуре 0-5°C. Добавление хлорметил пивалата (РОМ-Cl) носило мягкий экзотермический характер, и температура реакционной смеси возросла до 14°C. После введения хлорметил пивалата (РОМ-Cl) охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь повторно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда через приблизительно 16 часов реакция завершилась, реакцию гасили 20% водным солевым раствором (250 мл) и этилацетатом (250 мл) с образованием суспензии. Вводили дополнительное количество воды (250 мл) до тех пор, пока данная смесь не стала гомогенным раствором. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO_2 , 10-15% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением необходимого продукта в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета (155 г). Объединенные твердые вещества обрабатывали гексанами (750 мл), и полученную суспензию нагревали до 55°C с получением гомогенного раствора. Затем полученный раствор постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с последующим охлаждением до 0-5°C в течение 2 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали предварительно охлажденными гексанами (2×30 мл), высушивали в вакууме с получением 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил пивалата (3f, 134,9 г, 148,0 г теоретический, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Для 3f: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,71 (с, 1Н), 7,83 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 6,73 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,23 (с, 2Н), 1,06 (с, 9Н); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц) м.д. 176,9, 151,2, 151,1, 151,0, 131,6, 117,1, 99,9, 66,9, 38,3, 26,5; $C_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (М.в. 267,71), ЖХ-МС (EI) m/e 268/270 ($M^++\text{H}$).

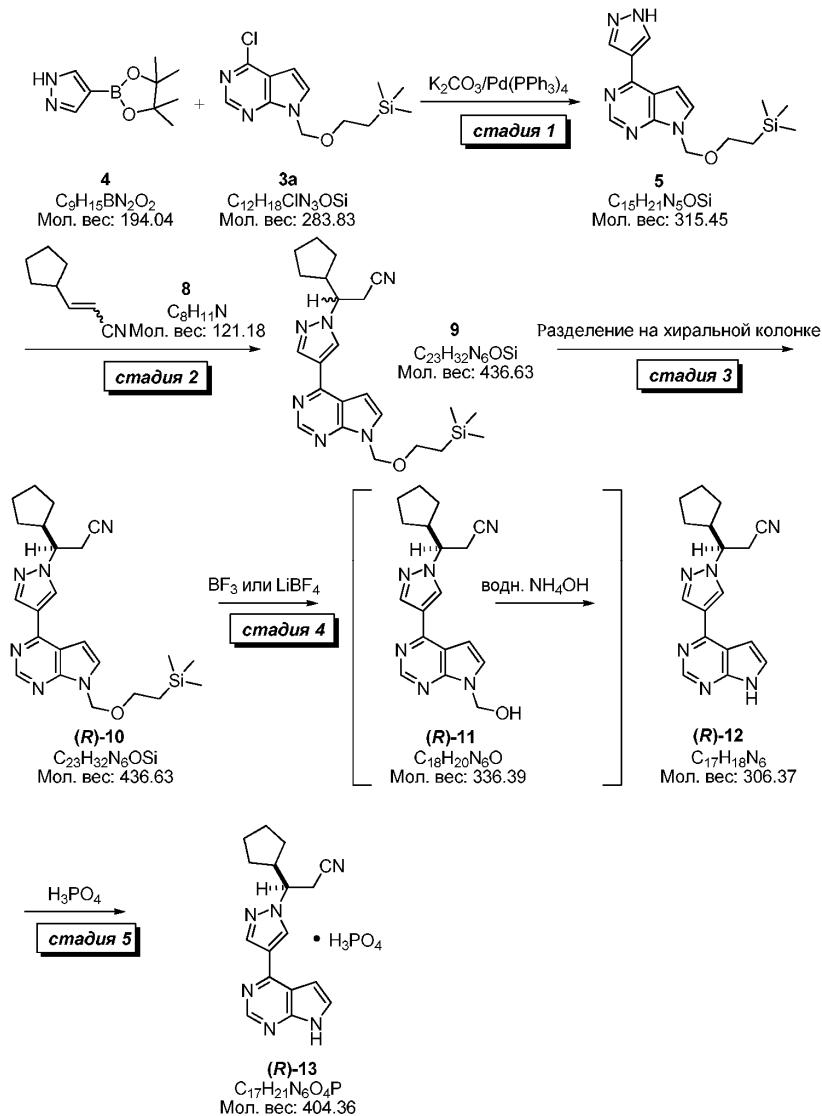


3-цикlopентилацрилонитрил (8).

Раствор диэтил цианометилфосфоната (7, 742,5 г, 4,2 моль, 1,1 экв.) в безводном ТГФ (5,75 л) перемешивали в атмосфере азота на бане из ледяной воды-метанола, и затем добавляли раствор 1 М калий трет-бутилата в ТГФ (4 л, 4,0 моль, 1,05 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась на уровне ниже 0°C. После завершения добавления 1 М калий трет-бутилата в ТГФ, перемешивание было продолжено на холодной бане в течение 1 ч, и раствор цикlopентанкарбальдегида (6, 374 г, 3,81 моль) в безводном ТГФ (290 мл) добавляли с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру на уровне ниже 0°C. Холодную баню удаляли, и реакционную смесь постепенно подогревали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь распределяли между метил трет-бутиловым эфиrom (МТВЕ, 14 л), водой (10 л) и солевым раствором (6 л). Два слоя разделяли, и объединенную органическую fazу промывали солевым

раствором (6 л). Водную фазу экстрагировали МТВЕ (10 л) и промывали солевым раствором (6 л). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении, и остаток перегоняли (65–78°C/6 торр) с получением 3-цикlopентилакрилонитрила (8, 437,8 г, 461,7 г теоретический, 94,8% выход) в виде бесцветного масла, которое, как было найдено, представляло собой смесь E- и Z-изомеров.

Для 8: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц для Z-изомера) δ м.д. 6,58 (т, 1H, $J=10,6$ Гц), 5,55 (дд, 1H, $J=10,8, 0,59$ Гц), 2,85 (м, 1H), 1,90–1,46 (м, 6H), 1,34 (м, 2H) и (для E-изомера) δ м.д. 6,83 (кв., 1H, $J=8,3$ Гц), 5,66 (дд, 1H, $J=16,5, 1,4$ Гц), 2,60 (м, 1H), 1,90–1,46 (м, 6H), 1,34 (м, 2H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц для Z-изомера) δ м.д. 159,8, 116,6, 97,7, 42,3, 32,3, 25,1 и (для E-изомера) δ м.д. 160,4, 118,1, 97,9, 43,2, 31,5, 24,8; $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$ (М.в. 121,18), GCMS (газовая хроматография-масс-спектрометрия) (EI) m/e 120 (M^+-H).



4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин (5).

Способ А.

В колбу, снабженную обратным холодильником, насадкой для ввода азота, механической мешалкой и термопарной гильзой, вводили 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин (3а, 817 г, 2,88 моль) и диоксан (8 л). К этому раствору добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (4, 728 г, 3,75 моль, 1,30 экв.) и затем раствор карбоната калия (K_2CO_3 , 1196 г, 8,67 моль, 3,0 экв.) в воде (4 л). Данный раствор дегазировали путем пропускания через раствор струи азота в течение 15 минут перед обработкой тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (167 г, 0,145 моль, 0,05 экв.), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (приблизительно 90°C) в течение 2 часов. Когда данная реакция, судя по данным ТСХ (1:1 гептан/этилацетат) и ЖХ-МС была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (24 л) и водой (4 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (4 л). Объединенные органические слои промывали водой (2×2 л), солевым раствором (2 л), высушивали над сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспензировали в толуоле (4 л), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток, в конечном счете, растирали

с метил трет-бутиловым эфиром (МТВЕ, 3 л), и твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали МТВЕ (1 л) с получением 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (5, 581,4 г, 908,5 г теоретический, 64% выход) в виде кристаллического вещества белого цвета.

Для 5: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 13,41 (шир,с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,67 (шир,с, 1Н), 8,35 (шир,с, 1Н), 7,72 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,10 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 5,61 (с, 2Н), 3,51 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,81 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,13 (с, 9Н); $C_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OSi}$ (М.в. 315,45), ЖХ-МС (EI) m/e 316 ($M^++\text{H}$).

Рацемический 3-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил (9, рацемическое SEM-защищеное соединение).

Способ А.

3-цикlopентилакрилонитрил (8, 273,5 г, 2,257 моль, 1,20 экв.) и DBU (28 мл, 0,187 моль, 0,10 экв.) добавляли к суспензии 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (5, 591,8 г, 1,876 моль) в ацетонитриле (4,7 л) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 50-60°C в течение 17 часов (примерно в середине нагрева образовывался прозрачный раствор), затем до 70-80°C в течение 8 часов. Когда ЖХ-МС анализ указывал на завершение данной реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем охлажденный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (9) в виде густого масла янтарного цвета. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (DCM) и абсорбировали на силикагеле, и затем загружали в сухом виде на кремнеземную колонку (3 кг), наполненную 33% EtOAc/гептанами. Колонку элюировали 33% EtOAc/гептанами (21 л), 50% EtOAc/гептанами (28 л), 60% EtOAc/гептанами (12 л) и 75% EtOAc/гептанами (8 л). Фракции, содержащие необходимый продукт (9), объединяли и концентрировали при пониженном давлении с генерированием масла желтого цвета, которое переносили в 3-л колбу с EtOAc. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаточный EtOAc - совместным выпариванием с гептанами. Остаток дополнительно высушивали в высоком вакууме в течение ночи с получением рацемического 3-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила (9, рацемическое SEM-защищеное соединение, 800 г, 819,1 г теоретический, 97,7% выход) в виде чрезвычайно вязкого масла желтого цвета.

Для 9: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,77 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,09 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 5,63 (с, 2Н), 4,53 (тд, 1Н, $J=19,4, 4,0$ Гц), 3,51 (т, 2Н, $J=8,1$ Гц), 3,23 (дкв., 2Н, $J=9,3, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,66-1,13 (м, 7Н), 0,81 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 0,124 (с, 9Н); $C_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{OSi}$ (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 ($M^++\text{H}$) и 459 ($M^++\text{Na}$).

(3R)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((R)-10) и (3S)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((S)-10).

Суспензию из 1,5 кг 20-микронного Chiralcel® OD хиальной стационарной фазы (CSP), изготовленной Daicel, в 3,0 л изопропанола (IPA), загружали в колонку PROCHROM Dynamic Axial Compression Column LC110-1 (11 см внутренний диаметр \times 25 см длиной; объем пустой колонки: приблизительно 1,5 л) при давлении заполнения 150 бар. Набитую колонку затем устанавливали в ячейку для ВЭЖХ типа Novasep Hipersep. Колонку и Hipersep ячейку промывали метанолом (17 л), затем подвижной фазой, изготовленной из смеси изопропанола и гексана (2:8 по объему, 17 л). Затем был приготовлен питающий раствор путем растворения 3-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила (9, рацемическое SEM-защищеное соединение, 2795 г, 6,4 моль) в подвижной фазе до концентрации 80 г/л. Затем питающий раствор был последовательно инъецирован в препаративную хиальную колонку для разделения. Каждая инъекция была объемом 120 мл. Хиальную колонку элюировали подвижной фазой при скорости потока 570 мл/мин при комнатной температуре. Мониторинг элюирования колонки проводился УФ методом при длине волн 330 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение двух энантиомеров. Время удерживания составляло 16,4 минуты (пик 1, нежелательный (S)-энантиомер (S)-10) и 21,0 минуты (пик 2, необходимый (R)-энантиомер (R)-10), соответственно. Длительность цикла для каждой инъекции составляла 11 минут, и для данного процесса разделения всего было сделано 317 инъекций. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиомер, (S)-10) и пика 2 (необходимый (R)-энантиомер, (R)-10) собирали отдельно из каждой инъекции. Собранные фракции непрерывно концентрировали на 1-кв.фут ($0,09\text{-м}^2$) и 2-кв.фут ($0,19\text{-м}^2$) испарителях типа ROTOTHERM, соответственно, при 40°C при пониженном давлении (40-120 бар). Остаток из каждого испарителя дополнительно высушивали в высоком вакууме до постоянного веса с получением (3R)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-10, 1307 г, 1397,5 г теоретический, 93,5%) от пика 2 в виде масла светло-желтого цвета и (3S)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((S)-10, 1418 г, 1397,5 г теоретический, 101,5%) от пика 1 в виде масла желтого цвета.

Метод хиальной ВЭЖХ был разработан для оценки хиальной чистоты обоих энантиомеров SEM-

защищенного соединения ((R)-10 и (S)-10) с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной на фирме Chiral Technologies, Inc., заполненной силикагелем, покрытым целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбаматом) (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера SEM-защищенного соединения были разделены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 10% этанола и 90% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-10) и (R)-энантиомера ((R)-10) составляло 10,3 и 13,1 минуты, соответственно.

Качество каждого энантиомера, разделенного методом препаративной хиральной ВЭЖХ, включая химическую чистоту (ВЭЖХ площ.% и вес.%), хиральную чистоту (хиральная ВЭЖХ площ.%), и остаточные растворители (IPA и гексан) анализировалось, и их структуры были подтверждены методами ЯМР и ЖХ-МС.

Для (R)-10: ахиральная чистота (99,0 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм; 100,1 вес.% методом ВЭЖХ весовой процентной пробы); хиральная чистота (99,7 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,4% ее); остаточные растворители (3,7 вес.% для IPA; 0,01 вес.% для гексана); ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,63 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, J=19,4, 4,0 Гц), 3,51 (т, 2H, J=8,1 Гц), 3,23 (дкв., 2H, J=9,3, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,66-1,13 (м, 7H), 0,81 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,124 (с, 9H); C₂₃H₃₂N₆OSi (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M⁺+H) и 459 (M⁺+Na).

Для (S)-10: ахиральная чистота (99,3 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм; 99,9 вес.% методом ВЭЖХ весовой пробы); хиральная чистота (99,7 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,4% ее); остаточные растворители (4,0 вес.% для IPA; 0,01 вес.% для гексана); ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,63 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, J=19,4, 4,0 Гц), 3,51 (т, 2H, J=8,1 Гц), 3,23 (дкв., 2H, J=9,3, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,66-1,13 (м, 7H), 0,81 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,124 (с, 9H); C₂₃H₃₂N₆OSi (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M⁺+H) и 459 (M⁺+Na).

(3R)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((R)-10) и (3S)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((S)-10).

Рацемическая смесь обрабатывалась на установке для хроматографии с псевдодвижущимся слоем (SMB), снабженной 8 колонками. Разделение проводилось при разных масштабах с использованием различных условий, представленных в примерах ниже. Мониторинг чистоты каждого энантиомера осуществлялся методом хиральной ВЭЖХ с использованием той же самой подвижной фазы и той же самой стационарной фазы, которые применялись для разделения, что давало возможность проводить быстрое определение чистоты. В каждом случае оба энантиомера извлекались в виде концентрированных растворов путем выпаривания в вакууме, с использованием либо роторного испарителя либо выпарного аппарата с падающей пленкой жидкости. В примерах 1-3 необходимый энантиомер извлекается как рафинат. В примере 4 необходимый энантиомер извлекается как экстракт. Приведенные данные по хиральной чистоте и выходу получены в результате, по меньшей мере, 10-15 циклов работы ячейки ХПС для гарантии стационарности операций. Были испытаны различные условия работы для обеспечения высокой чистоты и высокого выхода продукта. В примерах 1-3 разделение с использованием одной и той же стационарной фазы и подвижной фазы испытывали на различных ячейках ХПС с разными диаметрами колонок. В примере 4 установка ХПС работала при двух разных рабочих давлениях. В примере 4 конфигурация колонки менялась от классической <2>/<2>/<2>/<2> до <2>/<2>/<3>/<1> с целью повышения чистоты рафината и повышения производительности путем увеличения длины ХПС зоны III.

Пример 1. Масштаб 50 г.

Колонка:	Chiralcel® OD
Подвижная фаза	изопропиловый спирт и н-гептан 20/80 (объем/объем)
Длина колонки	10 см
Внутренний диаметр колонки	10 мм
Число колонок	8
Концентрация питающего раствора	80 г/л
Температура:	25°C.

Параметры	Пример 1
Конфигурация колонки	<2>/<2>/<2>/<2>
Скорость рециркулирующего потока (мл/мин)	18
Скорость потока экстракта (мл/мин)	7,76
Скорость потока питающего раствора (мл/мин)	0,25
Скорость потока рафината (мл/мин)	1,4
Скорость потока элюента (мл/мин)	8,91
Время переключения (мин)	1,52
Чистота необходимого энантиомера	99,15%
Выход необходимого энантиомера	94,8%
Производительность (кг энантиомера/день/кг CSP)	0,41

Пример 2. Масштаб 25 кг.

Колонка:

Chiralcel® OD

Подвижная фаза

изопропиловый спирт и н-гептан 20/80
(объем/объем)

Длина колонки 9,5 см

Внутренний диаметр колонки 49 мм

Число колонок 8

Концентрация питающего раствора 80 г/л

Температура: 25°C.

Параметры	Пример 2
Конфигурация колонки	<2>/<2>/<2>/<2>
Рабочее давление (бар)	25-28
Скорость рециркулирующего потока (мл/мин)	498,9
Скорость потока экстракта (мл/мин)	176,4
Скорость потока питающего раствора (мл/мин)	6,58
Скорость потока рафината (мл/мин)	57,8
Скорость потока элюента (мл/мин)	227,6
Время переключения (мин)	1,11
Чистота необходимого энантиомера	99,3%
Выход необходимого энантиомера	85%
Производительность (кг энантиомера/день/кг CSP)	0,43

Пример 3. Масштаб 100 кг.

Колонка: Chiralcel® OD
 Подвижная фаза изопропиловый спирт и н-гептан 20/80
 (объем/объем)

Длина колонки 9,0 см
 Внутренний диаметр колонки 200 мм
 Число колонок 8
 Концентрация питающего раствора 53,7 г/л
 Температура: 25°C.

Параметры	Пример 3
Конфигурация колонки	<2>/<2>/<2>/<2>
Рабочее давление (бар)	35
Скорость рециркулирующего потока (л/ч)	355,0
Скорость потока экстракта (л/ч)	124,1
Скорость питающего раствора (л/ч)	7,0
Скорость потока рафината (л/ч)	114,0
Скорость потока элюента (л/ч)	231,1
Время переключения (мин)	1,80
Чистота необходимого энантиомера	99,8%
Выход необходимого энантиомера	92%
Производительность (кг энантиомера/день/кг CSP)	0,31

Пример 4. Масштаб 100 г.

Колонка: (S,S) Whelk-O® 1
 Подвижная фаза метил-трет-бутиловый эфир
 Длина колонки 10,0 см
 Внутренний диаметр колонки 10 мм
 Число колонок 8
 Концентрация питающего раствора 90 г/л

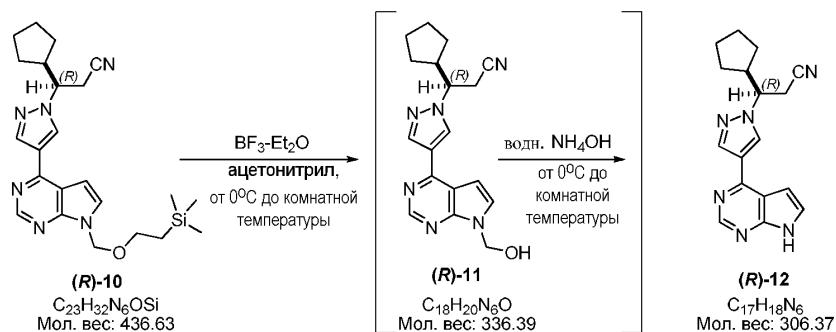
Параметры	Пример 4а	Пример 4в
Конфигурация колонки	<2>/<2>/<2>/<2>	<2>/<2>/<3>/<1>
Рабочее давление (бар)	27	12
Температура	23	22
Скорость рециркулирующего потока (мл/мин)	22,0	9,0
Скорость потока экстракта (мл/мин)	9,6	2,8
Скорость потока питающего раствора (мл/мин)	0,5	0,3
Скорость потока рафината (мл/мин)	5,9	3,0
Скорость потока элюента (мл/мин)	15	5,5
Время переключения (мин)	0,70	1,48
Чистота необходимого энантиомера	99,6%	99,8%
Выход необходимого энантиомера	90%	98%
Производительность (кг энантиомера/день/кг CSP)	0,92	0,55

(3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-12, свободное основание).

Способ А.

К раствору (3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-10, 463 г, 1,06 моль, 98,6% ее) в ацетонитриле (4,5 л) добавляли воду (400 мл) с последующим немедленным добавлением тетрафторбората лития (LiBF_4 , 987,9 г, 10,5 моль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Как наблюдали, температура реакционной смеси снижалась от комнатной до 12°C после добавления воды и затем повышалась до 33°C в процессе добавления тетрафторбората лития (LiBF_4). Полученную реакционную смесь кипятили с обратным ходильником (около 80°C) в течение ночи. Аликовтное количество гасили в смеси этилацетат/вода и контролировали методами ЖХ-МС и ТСХ (95:5 этилацетат/метанол, объем/объем). Когда ЖХ-МС и ТСХ анализы показывали образование как гидроксиметильного промежуточного соединения ((R)-11), так и полностью депротектированного материала ((R)-12, свободное основание), и отсутствие исходного материала ((R)-10), реакционную смесь постепенно охлаждали до ниже 5°C, и затем постепенно добавляли 2 0% водный раствор гидроксида аммония (NH_4OH , 450 мл) для установления pH реакционной смеси на уровне 9 (проверяли с помощью pH полосок). Холодную баню убирали, и данную реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Аликовтное количество гасили в этилацетат/вода и контролировали методами ЖХ-МС и ТСХ (95:5 этилацетат/метанол, объем/объем) для подтверждения полного депротектирования. Когда ЖХ-МС и ТСХ указывали на завершение реакции, реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали ацетонитрилом (1 л). Объединенные фильтраты затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом (6 л) и полунасыщенным солевым раствором (3 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 л). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным бикарбонатом натрия (NaHCO_3 , 3 л) и солевым раствором (3 л), высушивали над сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла оранжевого цвета. Затем неочищенный материал подвергали очистке методом колоночной фреш-хроматографии (SiO_2 , 40-100% этилацетат/гептан, градиентное элюирование) с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-12, свободное основание, 273 г, 324,9 г теоретический, 84% выход) в виде пены белого цвета. Этот материал контролировали методом ^{19}F -ЯМР, чтобы убедиться в отсутствии тетрафторбората лития (LiBF_4), и методом хиральной ВЭЖХ (Chiralcel® OD-H, 90:10 гексан/этанол) для подтверждения энантиомерной чистоты (98,7% ее), и использовали без дополнительной очистки для получения соответствующей фосфатной соли.

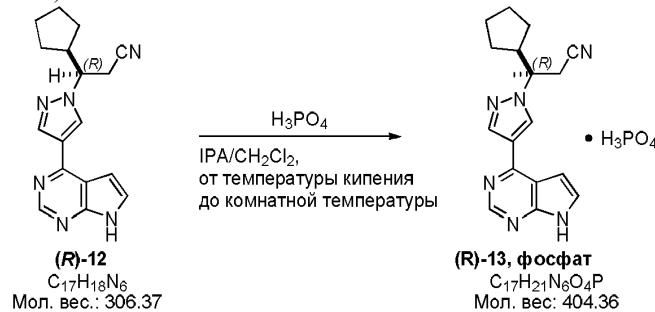
Для (R)-12 (свободное основание): ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 12,1 (шир.с, 1H), 8,80 (д, 1H, $J=0,42$ Гц), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H, $J=2,34, 3,51$ Гц), 6,98 (дд, 1H, $J=1,40, 3,44$ Гц), 4,53 (тд, 1H, $J=19,5, 4,63$ Гц), 3,26 (дд, 1H, $J=9,77, 17,2$ Гц), 3,18 (дд, 1H, $J=4,32, 17,3$ Гц), 2,40 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,65-1,13 (м, 7H); $C_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6$ (М.в. 306,37) ЖХ-МС (EI) m/e 307 ($M^+ + \text{H}$).



(R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропанитрил (R)-10.

Раствор (R)-3-цикlopентил-3-(4-(2-(триметилсilyл)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропанитрила ((R)-10, 75,0 г, 0,172 моль, 98,8% ee) в ацетонитриле (600 мл) охлаждали до 0-5°C. К данному охлажденному раствору добавляли бор трифтогорид диэтилэтерат (54,4 мл, 0,429 моль) в течение 10 минут, поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси на уровне ниже 5°C. После добавления холодную баню убирали, и реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Когда ВЭЖХ анализ показывал, что уровень (R)-10 был ниже 1%, начальную фазу реакции депротектирования считали завершенной. Затем смесь охлаждали до 0-5°C с последующим медленным добавлением воды (155 мл). После добавления воды холодную баню убирали, и полученную реакционную смесь подогревали до 13-17°C, и перемешивали в течение дополнительных 2-3 часов. Полученную реакционную смесь повторно охлаждали до 0-5°C. К охлажденной реакционной смеси медленно добавляли раствор амиака в воде [приготовленный путем смешения водного 28% раствора амиака (104,5 мл) и воды (210,5 мл)], поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси на уровне ниже 5°C. После добавления водного раствора амиака холодную баню удаляли, и реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Гидролиз считался завершенным, когда уровень гидроксиметильного промежуточного соединения был, по данным анализа методом ВЭЖХ, ниже 1%.

Полученную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (315 мл) промывали 20% солевым раствором (315 мл). Водную фракцию подвергали обратному экстрагированию этилацетатом (315 мл). Органические фракции объединяли и концентрировали в вакууме с температурой бани 40°C до объема 380 мл. Концентрированный остаток разбавляли этилацетатом (600 мл) и промывали 1 M NaHCO₃ (2×34 мл) и 20% солевым раствором (345 мл). Водные промывки объединяли и подвергали обратной экстракции этилацетатом (345 мл). Органические фракции объединяли и подвергали отделочной фильтрации в чистую 2-л круглодонную колбу. Органическую фракцию промывали теплой водой (50°C, 2×450 мл) и затем обрабатывали активированным углем при 65°C с перемешиванием в течение 1,5 часа. Сусpenзию фильтровали через целиковый слой. Фильтрат концентрировали в вакууме с температурой бани 40°C. Полученный сироп помещали в высокий вакуум с получением (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропанитрила [(R)-12, 54,2 г, 103% выход] в виде пены светло-желтого цвета. Этот материал контролировали методом ¹⁹F-ЯМР для проверки того, что он не загрязнен какими-либо фторированными примесями. Химическая чистота выделенного свободного основания составляла 96,3%. Хиальная чистота данного свободного основания была 98,8%, по методу хиальной ВЭЖХ (Chiralcel® OD, 90:10 гексан/этанол). Свободное основание было использовано без дополнительной очистки для получения фосфатной соли. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,11 (шир.с, 1H), 8,79 (д, 1H, J=0,43 Гц), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (кв., 1H, J=2,3 Гц), 6,98 (кв., 1H, J=1,6 Гц), 4,53 (тд, 1H, J=19,2, 4,1 Гц), 3,22 (дкв., 2H, J=9,8, 4,3 Гц), 2,40 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,65-1,13 (м, 7H). C₁₇H₁₈N₆ (М.в. 306,37), ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M⁺+H).



(3R)-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил, фосфатная соль ((R)-13, фосфат).

Способ А.

К раствору (3R)-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-12, свободное основание, 572 г, 1,87 моль) в изопропаноле (IPA, 8 л) при 60-65°C

добавляли раствор фосфорной кислоты (186,2 г, 1,9 моль, 1,10 экв.) в изопропаноле (1,6 л). Экзотермической реакции при добавлении раствора фосфорной кислоты не наблюдалось, и осадок образовывался почти сразу. Затем полученную смесь нагревали при 76°C в течение 1,5 часа, затем постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Данную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали смесью гептанов и изопропанола (1/1, объем/объем, 3 л), и затем повторно переносили назад в исходную колбу, и перемешивали в гептанах (8л) в течение одного часа. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали гептанами (1л) и высушивали в конвекционной печи в вакууме при 40°C до постоянного веса с получением (R)-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила, фосфатной соли ((R)-13, фосфат, 634,2 г, 755 г теоретический, 84% выход) в виде кристаллического твердого вещества белого-беловатого цвета.

Для (R)-13, фосфата: Т.пл. 197,6°C; ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ м.д. 12,10 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,36 (с 1H), 7,58 (дд, 1H, J=1,9, 3,5 Гц), 6,97 (д, 1H, J=3,6 Гц), 4,52 (тд, 1H, J=3,9, 9,7 Гц), 3,25 (дд, 1H, J=9,8, 17,2 Гц), 3,16 (дд, 1H, J=4,0, 17,0 Гц), 2,41, (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,42 (м, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,18 (м, 1H); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ м.д. 152,1, 150,8, 149,8, 139,2, 131,0, 126,8, 120,4, 118,1, 112,8, 99,8, 62,5, 44,3, 29,1, 29,0, 24,9, 24,3, 22,5; C₁₇H₂₁N₆ (М.в. 306,37 для свободного основания); ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M⁺+H, базовый пик), 329,1 (M⁺+Na).

Способ В.

К раствору (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропаннитрила ((R)-12, 54,2 г, 177 моль) в дихлорметане (7 82 мл) и 2-пропаноле (104 мл) при кипении добавляли раствор фосфорной кислоты (19,9 г, 0,173 моль, 1,15 экв.) в 2-пропаноле (34,0 мл) в течение 47 минут. После введения кислоты полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительного 1 часа. Данную смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали дихлорметаном (390 мл), затем н-гептаном (390 мл). Твердые вещества частично высушивали в вакууме при комнатной температуре и затем в вакууме при 62°C с получением (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропаннитрил фосфата (60,1 г, 84% выход) в виде кристаллического твердого вещества белого-беловатого цвета.

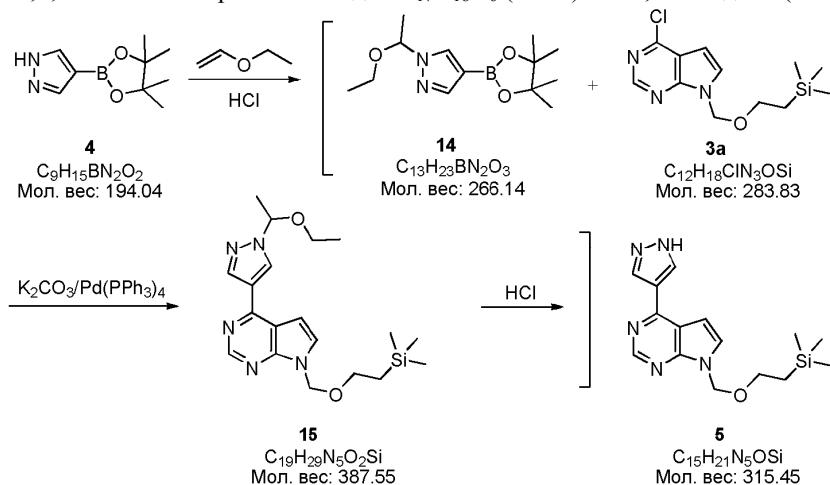
Анализ, проведенный методом хиральной ВЭЖХ (Chiralcel® OD, 90:10 гексан/этанол), давал энантиочистоту 99,2% ee. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,11 (bc, 1H), 8,79 (д, 1H, J=0,59 Гц), 8,67 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,59 (кв, 1H, J=2,3 Гц), 6,98 (кв, 1H, J=1,6 Гц), 4,53 (тд, 1H, J=19,6, 4,4 Гц), 3,22 (дкв, 2H, J=9,6, 4,3 Гц), 2,40 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,65-1,13 (м, 7H). C₁₇H₂₁N₆O₄P (М.в. 404,36), ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M⁺+H) и m/e 329 (M⁺+Na).



(R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропаннитрил фосфат.

В 1-л круглодонную колбу, снабженную мешалкой, дистилляционной насадкой, капельной воронкой и нагревательной оболочкой, загружали метанол (520 мл) и (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-цикlopентилпропаннитрил фосфат ((R)-13, фосфат, 40,0 г, 98,92 ммоль). Данную суспензию нагревали до 55°C с образованием слегка розоватого раствора. Раствор охлаждали до 50°C и фильтровали в 2-л колбу, снабженную воздушной мешалкой, дистилляционной насадкой, капельной воронкой и нагревательной оболочкой. 1-л круглодонную колбу и фильтровальную воронку ополоскивали дополнительным количеством метанола (104,0 мл). Фильтратный раствор кипятили с обратным холодильником для дистилляции метанола (281 мл) в течение 1 часа под атмосферным давлением. Изопропиловый спирт (IPA) (32 0 мл) загружали медленно через капельную воронку в течение 80 минут, поддерживая внутреннюю температуру на уровне приблизительно 65°C. В процессе добавления IPA наблюдалось осаждение фосфатной соли. После завершения введения IPA при той же самой температуре медленно добавляли н-гептан (175 мл). Дистилляция продолжалась при атмосферном давлении. С приблизительно такой же самой скоростью, как и скорость дистилляции, добавляли н-гептан (825 мл), поддерживая внутреннюю температуру на уровне приблизительно 65°C. Дистилляция была завершена, когда объем дистиллята достигал 742 мл (исключая объем 281 мл метанола из предыдущей дистилляции). Данная дистилляция занимала приблизительно 1 час. Температура паров в процессе дистилляции была в области 54-64°C, а внутренняя температура составляла 67°C в конце дистилляции. Данную смесь медленно

охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Влажную фильтрационную лепешку промывали 16,7% (объем/объем) изопропилового спирта в н-гептане (384,0 мл), затем н-гептаном (280,0 мл), и высушивали в вакууме при 55°C с получением 36,1 г необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета с 90% выходом. Химическая чистота, по данным ВЭЖХ анализа, составляла 99,79%. Хиральная чистота, по данным анализа методом хиральной ВЭЖХ, составляла 99,8%. ^1H -ЯМР (499,7 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,21 (с, 1H), 10,71 (с, 3H), 8,80 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,51 (тд, $J=9,75, 4,0$ Гц, 1H), 3,25 (дд, $J=17,3, 9,75$ Гц, 1H), 3,14 (дд, $J=17,0, 4,0$ Гц, 1H), 2,43-2,35 (м, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H), 1,58-1,42 (м, 3H), 1,41-1,33 (м, 1H), 1,30-1,23 (м, 2H), 1,19-1,12 (м, 1H); ^{13}C -ЯМР (125,7 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 152,8, 151,2, 150,3, 140,0, 131,8, 127,7, 120,8, 118,8, 113,5, 100,7, 63,3, 45,0, 29,8, 25,6, 25,0, 23,2; ЖХ-МС m/z: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 307,2. Найдено ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 307,0.



4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (5).

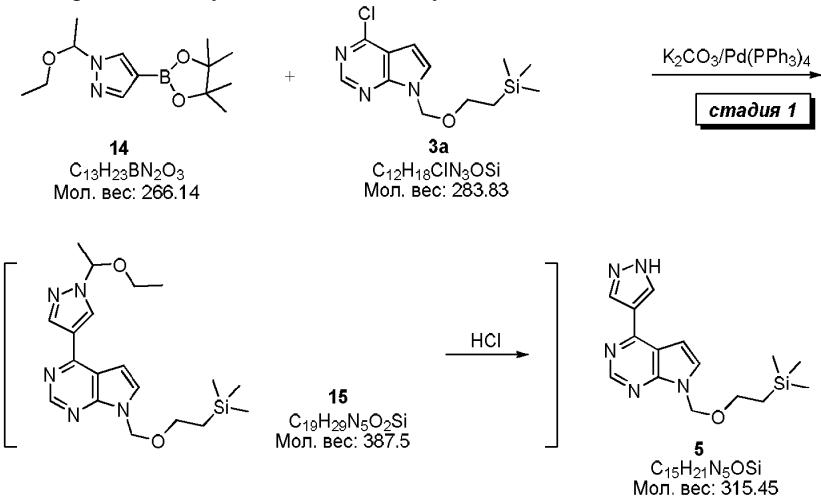
Способ В.

В реактор, снабженный воздушной мешалкой, холодильником, термопарной гильзой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (4, 600 г, 3,09 моль), толуол (4,2 л) и этиловиниловый эфир (334,5 г, 4,64 моль, 0,44 л, 1,50 экв.), и затем вводили по каплям раствор 2 М HCl в диэтиловом эфире (39 мл, 0,078 моль, 0,025 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 35-40°C в течение 4-8 ч. Когда анализ, проведенный методом ВЭЖХ, показывал завершение данной реакции, реакционную смесь охлаждали до 15-25°C и затем обрабатывали водным раствором NaHCO_3 до $\text{pH}>8$. Данные два слоя разделяли, и органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (14), который использовали в последующей реакции сочетания Сузуки без дополнительной очистки.

В реактор, снабженный воздушной мешалкой, холодильником, термопарной гильзой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали воду (H_2O , 1,5 л), карбонат калия (K_2CO_3 , 1047 г, 7,58 моль, 2,45 экв.), 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (3а, 755 г, 2,66 моль), неочищенный 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (14, 822 г, основываясь на 100% превращении, 3,09 моль, 1,16 экв.), полученный как описано выше, и 1-пропанол (6 л). Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой азотом, и затем обрабатывали тетракис(трифенилfosфин)палладием(0) (9,2 г, 0,008 моль, 0,0026 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь осторожно кипятили с обратным холодильником (около 90°C) в течение 1-4 часов. Когда, по данным ВЭЖХ, реакция завершалась, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителей. Затем остаток охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (9 л) и водой (4 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом ($2\times2,5$ л). Объединенные органические слои промывали водой (2×2 л) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (15), который использовали в последующей промотированной кислотой реакции депротектирования без дополнительной очистки.

В реактор, снабженный воздушной мешалкой, холодильником, термопарной гильзой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали неочищенный 4-(1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (15, 1030,9 г, основываясь на 100% превращении, 2,66 моль), тетрагидрофуран (ТГФ, 0,9 л), воду (H_2O , 4,4 л) и 10% водный раствор HCl (2,7 л, 10,64 моль, 3,44 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-5 ч. Когда, согласно результатам анализа, проведенного методом ВЭЖХ, реакция завершалась,

реакционную смесь обрабатывали 30% водным раствором гидроксида натрия (NaOH) (940 мл, 11,70 моль, 3,78 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой ($2 \times 0,75$ л) и высушивали в вакуумной печи при $45-55^{\circ}\text{C}$ до постоянного веса с получением неочищенного 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (5,826,8 г, 839,1 г теоретический, 98,5% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета (94,2 площ.% чистоты, по методу ВЭЖХ). Этот неочищенный материал был впоследствии перекристаллизован в ацетонитриле с получением чистого соединения 5 (738,4 г, 839,1 г теоретический, 88% выход) в виде кристаллов белого цвета (99,5 площ.%, по методу ВЭЖХ), которые, как было найдено, были идентичны по всем сравниваемым параметрам с материалом, полученным по способу А.

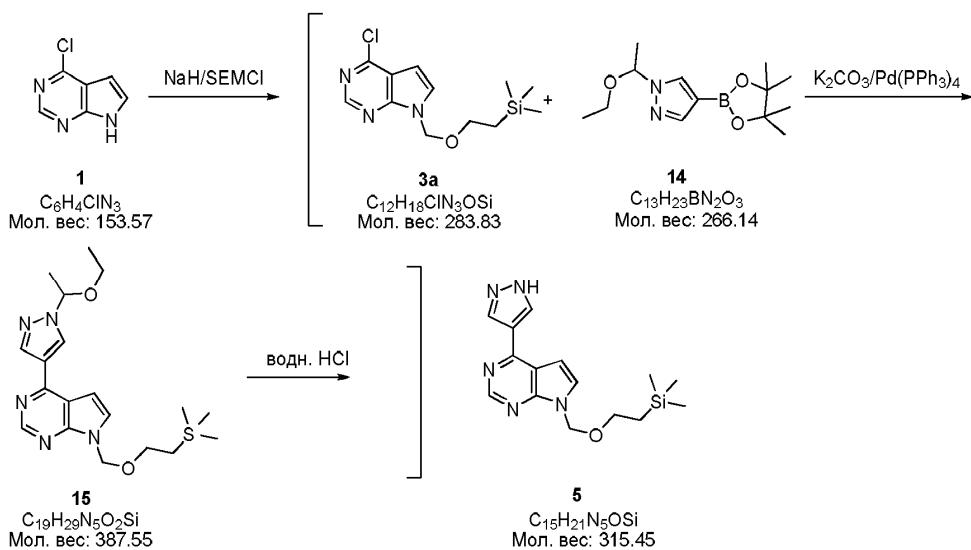


4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин (5).

Способ С.

В реагент, снабженный воздушной мешалкой, холодильником, термопарной гильзой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали воду (H_2O , 9,0 л), карбонат калия (K_2CO_3 , 4461 г, 32,28 моль, 2,42 экв.), 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин (3а, 3597 г, 12,67 моль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (14, 3550 г, 13,34 моль, 1,05 экв.) и 1-бутанол (27 л). Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз промывая азотом, и затем обрабатывали тетракис(трифенилfosфин)палладием(0) (46 г, 0,040 моль, 0,003 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь осторожно кипятили с обратным холодильником (около 90°C) в течение 1-4 часов. Когда реакция, по данным ВЭЖХ, была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через целитовый слой. Целитовый слой промывали этилацетатом (2×2 л), и затем фильтраты и промывной раствор объединяли. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (12 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителей, и неочищенный 4-(1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин (15) загружали обратно в реагент с тетрагидрофураном (ТГФ, 4,2 л) для последующей промотированной кислотой реакции депротектирования без дополнительной очистки.

К суспензии неочищенного 4-(1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (15), полученного как описано выше, в тетрагидрофуране (ТГФ, 4,2 л) в реагенте при комнатной температуре загружали воду (H_2O , 20,8 л) и 10% водный раствор HCl (16,2, 45,89 моль, 3,44 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при $16-30^{\circ}\text{C}$ в течение 2-5 ч. Когда, по данным ВЭЖХ анализа, реакция была завершена, реакционную смесь обрабатывали 30% водным раствором гидроксида натрия (NaOH) (4 л, 50,42 моль, 3,78 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой (2×5 л). Влажную фильтрационную лепешку загружали обратно в реагент с ацетонитрилом (21,6 л), и полученную суспензию осторожно кипятили с обратным холодильником в течение 1-2 ч. Затем прозрачный раствор постепенно охлаждали до комнатной температуры при перемешивании, и твердое вещество выпадало в осадок из раствора при охлаждении. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 1-2 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали ацетонитрилом ($2 \times 3,5$ л) и высушивали в печи при пониженном давлении при $45-55^{\circ}\text{C}$ до постоянного веса с получением 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (5, 3281,7 г, 3996,8 г теоретический, 82,1% выход) в виде кристаллического вещества белого цвета (99,5 площ.%, метод ВЭЖХ), которое, как было найдено, было идентично по всем сравниваемым параметрам с материалом, полученным по способам А и В.



4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (5).

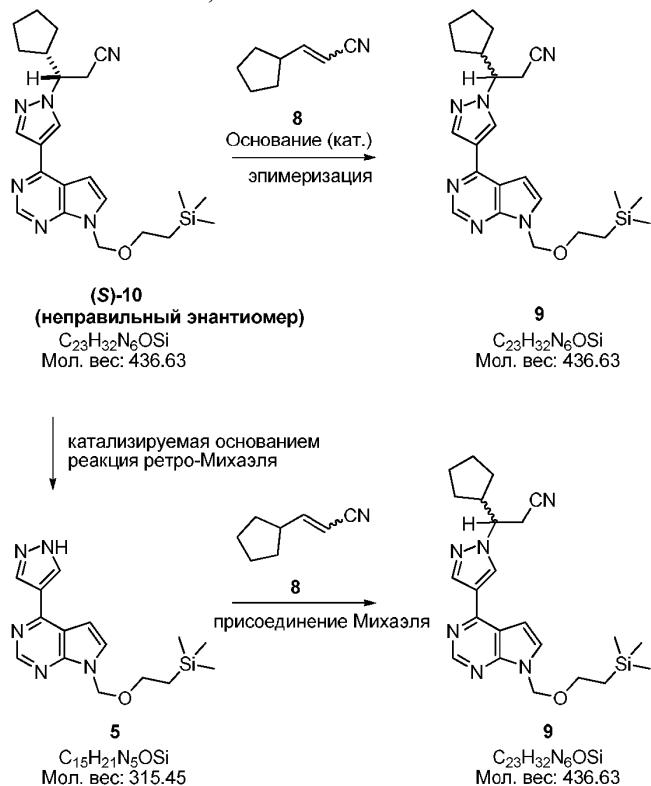
Способ D.

К суспензии гидрида натрия (NaH , 60 вес.% в масле, 4,05 г, 101,3 ммоль, 1,54 экв.) в 1,2-диметоксиэтане (DME, 20,0 мл, 192,4 ммоль) при 0-5°C (ледяная баня) добавляли 4-хлорпирроло[2,3-d]пиридин (1, 10,08 г, 65,6 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (DME, 80,0 мл, 769,6 ммоль), медленно, таким образом, чтобы температура оставалась ниже 5°C (от -7°C до 5°C). Сразу же выделилось большое количество газа. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 минут, и затем медленно добавляли триметилсиланэтилхлорид (2, 12,56 г, 75,3 ммоль, 1,15 экв.), так, чтобы температура реакционной смеси сохранялась на уровне ниже 5°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем подогревали до комнатной температуры в течение 23 часов. Когда ВЭЖХ и ТСХ указывали на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили водой (46 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь, которая содержала необходимый продукт (3а), переносили в последующую реакцию сочетания Сузуки непосредственно без дополнительной обработки и очистки.

К полученной реакционной смеси, которая содержала неочищенный 4-хлор-7-[2-(триметилсиланэтил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (3а, 18,63 г, 65,64 ммоль) из предыдущей, описанной выше реакции, при комнатной температуре добавляли 1,2-диметоксиэтан (DME, 38 мл), порошковый карбонат калия (K_2CO_3 , 23,56 г, 170,5 ммоль, 2,6 экв.), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (14, 18,60 г, 69,89 ммоль, 1,06 экв.). Полученную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз промывая азотом, и затем обрабатывали тетракис(трифенилfosфин)палладием(0) (244,2 мг, 0,21 ммоль, 0,003 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз промывая азотом, и затем нагревали до 80°C в течение 4-8 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали на завершение данной реакции, реакционную смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через тонкий слой целита (10 г). Целитовый слой промывали этилацетатом (EtOAc , 20 мл). Данные два слоя фильтрата разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), высушивали над сульфатом магния (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток, который содержал неочищенный необходимый продукт реакции сочетания Сузуки (15), переносили затем в 500-мл круглодонную колбу с ТГФ (22 мл) для последующей реакции депротектирования без дополнительной очистки.

Раствор неочищенного продукта сочетания Сузуки (15) в ТГФ (22 мл) обрабатывали водой (108 мл) и раствором 10% водной HCl , полученным путем смешивания 19,6 мл концентрированной HCl с 64 мл H_2O при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4-6 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали на завершение реакции депротектирования, к данной реакционной смеси медленно добавляли 30% водный раствор гидроксида натрия (NaOH), приготовленный путем растворения 10,4 г NaOH в 21,0 мл H_2O , поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25°C. Твердое вещество постепенно растворялось и повторно осаждалось через 10 минут. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч, и затем твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали H_2O (50 мл). Влажную фильтровальную лепешку переносили в 250-мл трехгорлую колбу и обрабатывали ацетонитрилом (MeCN , 112 мл) при комнатной температуре. Данную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и затем постепенно охлаждали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали MeCN (36 мл) и высушивали при 40-45°C в вакуумной печи с получением 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридина (5, 15,3 г, 20,7 г

теоретический, 73,9% выход) в виде кристаллического вещества белого цвета (99,4 площ.% по методу ВЭЖХ), которое, как было найдено, было идентичным по всем сравниваемым параметрам с материалом, полученным с использованием способов А, В и С.



Рацемический 3-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил (9, рацемическое SEM-защищенное соединение).

Способ В.

В четырехгорлую 250 мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термопарой, холодильником и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали (3S)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((S)-10, 13,9 г, 31,5 ммоль), ацетонитрил (84 мл) и 3-цикlopентилакрилонитрил (8, смесь Е- и Z-изомеров, 3,82 г, 31,5 ммоль, 1,0 экв.). Затем полученную смесь обрабатывали карбонатом цезия (Cs_2CO_3 , 2,57 г, 7,88 ммоль, 0,25 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь подогревали до 65°C и контролировали через 12 часов методом хиральной ВЭЖХ для определения энантиомерного отношения соединения (R)-10 к соединению (S)-10. Когда отношение соединения (R)-10 к соединению (S)-10 достигало один к одному, реакционную смесь оставляли для постепенного охлаждения до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 24–48 ч. Реакционную смесь контролировали методом ВЭЖХ для определения уровня 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридинида (5).

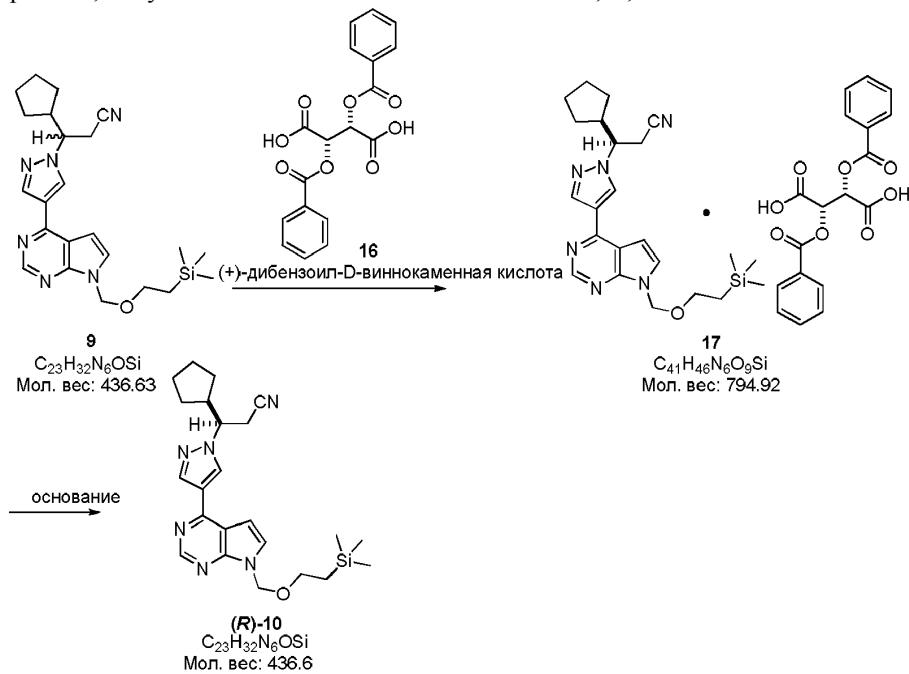
Данная реакция считалась завершенной, когда уровень соединения 5 составлял не более 2% по ВЭЖХ площ.%. Затем реакционную смесь фильтровали через целиковую подушку для удаления нерастворимых твердых веществ, присутствующих в реакционном растворе. Затем фильтраты концентрировали при пониженном давлении с удалением около 40 мл растворителя. Концентрированный раствор разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (40 мл). Данные два слоя разделяли, и водный кислотный промывной раствор подвергали обратной экстракции этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фракции промывали 1 М водным раствором бикарбоната натрия ($NaHCO_3$) (45 мл) и 20% (вес./вес.) раствором солевого раствора (40 мл). Органическую фракцию высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного рацемического 3-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила (9, рацемическое SEM-защищенное соединение, 13,6 г, 13,9 г теоретический, 97,8%) в виде масла янтарного цвета, которое, как было найдено, было идентично материалу, полученному с использованием способа А. Этот неочищенный продукт, как было найдено, был достаточно чистым (более 96 площ.% по методу ВЭЖХ) и был использован в последующем хиральном расщеплении без дополнительной очистки.

4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (5).

Способ Е.

В 22-л четырехгорлую колбу, снабженную воздушной мешалкой, термопарой, 2-л капельной во-

ронкой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали (3S)-3-цикlopентил-3-[4-[7-(2- trimетилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]пиразол-1-ил]пропионитрил ((S)-10, 491 г, 1,11 моль) и ацетонитрил (4,5 л). Данную смесь охлаждали до 0-10°C и затем обрабатывали по каплям 1 М раствором калий трет-бутоксида в ТГФ (КО'Ву, 2,0 л, 2,0 моль, 1,8 экв.) через капельную воронку в течение 1,5 часа. После завершения введения основания реакционную смесь выдерживали для приведения смеси к комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 12-24 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (EtOAc, 6 л) и 50% (вес./вес.) водным раствором хлорида аммония (NH₄Cl, 4 л). Данные два слоя разделяли, и водную фракцию подвергали обратной экстракции этилацетатом (2 л). Объединенные органические фракции промывали водой (2 л) и солевым раствором (3 л), высушивали над сульфатом магния (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2- trimетилсиланил-этоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридинина (5, 354 г, 350,1 г теоретический, 101,1% выход) в виде масла янтарного цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре. Этот неочищенный материал был затем перекристаллизован в ацетонитриле с получением чистого соединения 5 (308 г, 350,1 г теоретический, 88% выход) в виде белых кристаллов (99,5 площ.% по методу ВЭЖХ), которые, как было найдено, были идентичны по всем сравниваемым параметрам с материалом, полученным с использованием способов А, В, С и D.



(2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарная кислота - (3R)-цикlopентил-3-[4-(7-{[2-(trimetilsiliл)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (1:1; 17).

В 250-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали рацемический 3-цикlopентил-3-[4-(7-{[2-(trimetilsiliл)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (9, 6,92 г, 0,0158 моль), ацетонитрил (89,0 мл, 1,70 моль), тетрагидрофуран (15 мл, 0,185 моль) и ацетон (15,0 мл, 0,204 моль). Полученный раствор подогревали до 50°C и затем одной порцией обрабатывали (+)-2,3-дibenzoil-D-виннокаменной кислотой (16, 8,52 г, 0,0238 моль, 1,5 экв.). Затем полученный гомогенный раствор перемешивали при 50°C в течение 10 минут и затем постепенно охлаждали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Твердые вещества собирали путем фильтрации, ополаскивали небольшим объемом гексана и высушивали при пониженном давлении с получением (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарной кислоты - (3R)-цикlopентил-3-[4-(7-{[2-(trimetilsiliл)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (1:1; 17, 6,85 г, 12,6 г теоретический, 54% выход) в виде кристаллов белого цвета. Энантиомерную чистоту выделенной соли анализировали методом хиральной ВЭЖХ, что, как было найдено, составляло 74:26 в пользу необходимого R-энантиомера.

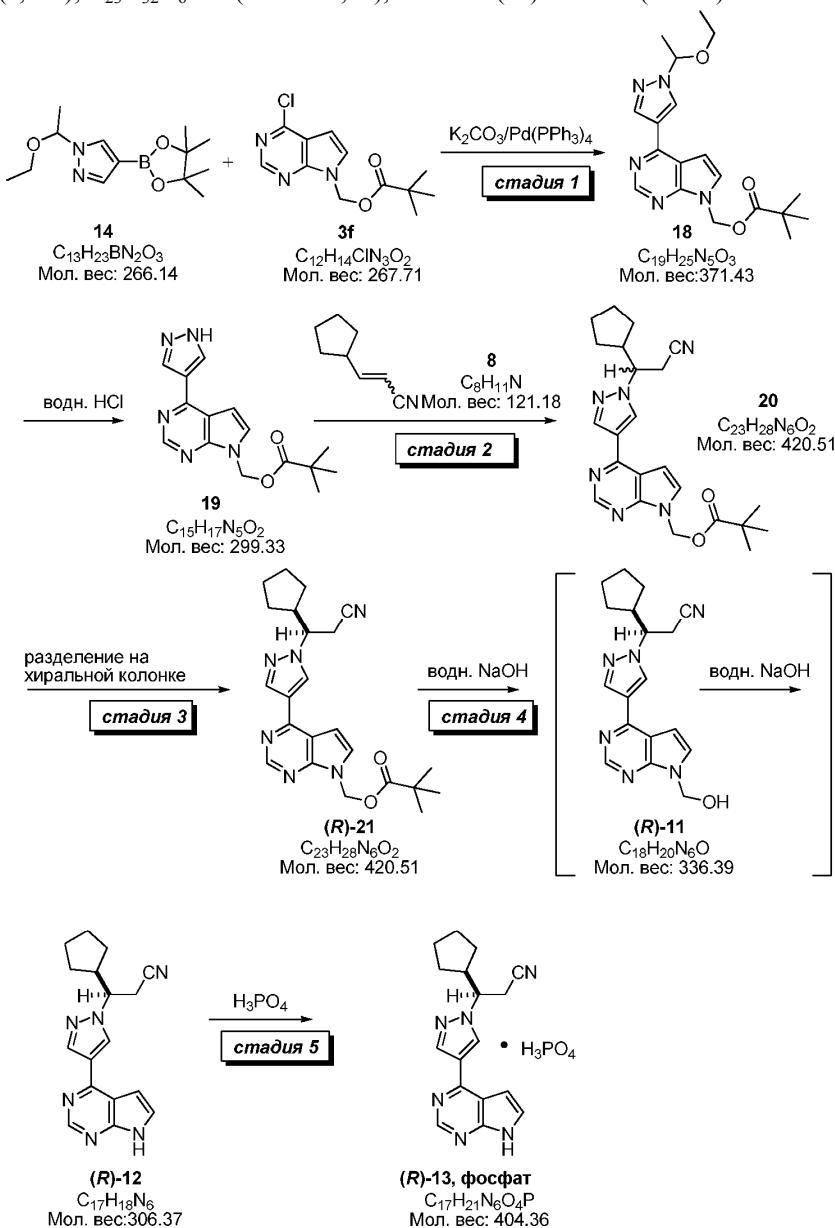
Для 17: ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,86 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,04 (дд, 4Н, J=1,1, 8,4 Гц), 7,80 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,76 (тт, 2Н, J=7,5, 1,3 Гц), 7,73 (дд, 4Н, J=7,9, 7,4 Гц), 7,12 (д, 1Н, J=3,7 Гц), 5,90 (с, 2Н), 5,66 (с, 2Н), 4,55 (тд, 1Н, J=4,2, 9,6 Гц), 3,54 (т, 2Н, J=7,8 Гц), 3,30 (дд, 1Н, J=10,1, 17,6 Гц), 3,22 (дд, 1Н, J=4,2, 16,9 Гц), 2,43 (м, 1Н), 1,82 (м, 1Н), 1,70-1,14 (м, 7Н), 0,85 (т, 2Н, J=7,8 Гц), -0,083 (с, 9Н).

(3R)-цикlopентил-3-{4-[7-(2- trimетилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((R)-10).

Способ В.

В 250-мл круглодонную колбу при комнатной температуре загружали энантиомерно обогащенный (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарная кислота-(3R)-цикlopентил-3-[4-(7-{[2- (тритиометилсиланил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (1:1, 17, 6,85 г, 0,00862 моль), этилацетат (EtOAc, 70 мл, 0,717 моль) и воду (20 мл, 1,11 моль), и полученный раствор охлаждали до 12°C, и затем обрабатывали 3 н. водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 10,7 мл, 0,0321 моль, 3,72 экв.) с установлением величины pH на уровне 8-9. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фракции промывали 20% водным солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением энантиомерно обогащенного (3R)-цикlopентил-3-{4-[7-(2-тритиометилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-10, 3,31 г, 3,76 г теоретический, 88%) в виде бесцветного масла, которое анализировали методом хиральной ВЭЖХ и нашли соотношение 74:26 в пользу необходимого R-энантиомера.

Для (R)-10: ^1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ м.д. 8,77 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 7,06 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 5,7 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, $J=4,5, 10,2$ Гц), 3,62 (дд, 2H, $J=8,0, 16,0$ Гц), 3,26 (дд, 1H, $J=9,7, 17,2$ Гц), 3,17 (дд, 1H, $J=4,0, 17,0$ Гц), 2,59 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,80-1,25 (м, 7H), 0,92 (т, 2H, $J=8,4$ Гц), -0,03 (с, 9H); $C_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{OSi}$ (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 ($M^+ + \text{H}$).



{4-[1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил}метил пивалат (18).

В 250-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и 3-ходовым краном, при

комнатной температуре загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)метил пивалат (3f, 30 г, 0,112 моль), 1,4-диоксан (300 мл, 4,0 моль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (14, 35,8 г, 0,134 моль, 1,2 экв.), воду (150 мл, 8,3 моль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 61,9 г, 0,448 моль, 4,0 экв.).

Полученную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем загружали тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) (5,0 г, 0,00433 моль, 0,039 экв.). Затем реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем нагревали до 85°C. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2-5 ч. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли приблизительно 20% водным солевым раствором (250 мл) и этилацетатом (250 мл). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом колоночной фреш-хроматографии (SiO_2 , 25-40% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением {4-[1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил}метил пивалата (18) в виде масла оранжевого цвета, которое использовали без дополнительной очистки в последующей реакции в предположении теоретического выхода.

Для 18: $C_{19}H_{25}N_5O_3$ (М.в. 371,43), ЖХ-МС (EI) m/e 372 (M^++H).

[4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил]метил пивалат (19).

Способ А.

В 1-л круглодонную колбу с мешалкой и насадкой для ввода азота при комнатной температуре загружали {4-[1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил}метил пивалат (18, теоретическое количество 41,6 г, 0,112 моль), полученный, как описано выше, и тетрагидрофуран (ТГФ, 610 мл, 7,5 моль), и полученную смесь обрабатывали 2,0 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (140 мл, 0,28 моль, 2,5 экв.). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, и величину pH затем доводили до 9-10 с помощью 3 М водного раствора гидроксида натрия ($NaOH$) (95 мл). Данную смесь затем экстрагировали этилацетатом (2×300 мл), и объединенные органические экстракти промывали 20% водным раствором солевого раствора (250 мл), высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества беловатого-светло-желтого цвета. Неочищенный продукт обрабатывали метил трет-бутиловым эфиром (МТВЕ, 200 мл), и суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут, и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали МТВЕ (2×40 мл), высушивали при пониженном давлении с получением [4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил]метил пивалата (19, 30,5 г, 33,52 г теоретический, 91% для двух стадий) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета.

Для 19: 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 300 МГц) δ м.д. 13,40 (шир.с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 7,68 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 7,11 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,21 (с, 2Н), 1,06 (с, 9Н); $C_{15}H_{17}N_5O_2$ (М.в. 299,33), ЖХ-МС (EI) m/e 300 (M^++H).

Рацемический (4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)метил пивалат (20).

Способ А.

3-цикlopентилакрилонитрил (8, 14,6 г, 0,12 моль, 1,20 экв.) и DBU (18,2 мл, 0,12 моль, 1,2 экв.) добавляли к суспензии 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)метил пивалата (19, 30,0 г, 0,1 моль) в ацетонитриле (45 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 50-60°C в течение 17 часов (прозрачный раствор образовался в середине нагрева), затем при комнатной температуре в течение 8 часов. Когда ЖХ-МС анализ указывал на завершение данной реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в 2 л этилацетата. Полученный раствор промывали водой (3×200 мл), высушивали над сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (20) в виде густого масла. Затем неочищенный продукт очищали методом фреш-хроматографии (SiO_2 , 0-50% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением рацемического (4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)метил пивалата (20, 13,0 г, 42,14 г теоретический, 30,8% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Для 20: 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,74 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,11 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,23 (с, 2Н), 4,53 (ddd, 1Н, $J=9,9, 9,6, 4,2$ Гц), 3,26 (dd, 1Н, $J=17,4, 9,9$ Гц), 3,19 (dd, 1Н, $J=17,2, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,87-1,13 (м, 8Н), 1,07 (с, 9Н); $C_{23}H_{28}N_6O_2$ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M^++H).

Способ В.

К перемешиваемой суспензии [4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил]метил пивалата (19, 158 мг, 0,50 ммоль) и 3-цикlopентилакрилонитрила (8, 122 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) в диметилсульфоксиде ($DMCO$, 1,0 мл, 14 ммоль) при комнатной температуре добавляли порошковый карбонат

калия (K_2CO_3 , 10,4 мг, 0,075 моль, 0,15 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционная смесь превращалась в прозрачный раствор через 2 часа. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили водой (H_2O , 5 мл) и экстрагировали этилацетатом ($EtOAc$, 3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaCl$ (10 мл), высушивали над сульфатом магния ($MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Затем данный осадок очищали методом фреш-хроматографии (SiO_2 , 0-50% $EtOAc$ /гексаны, градиентное элюирование) с получением рацемического (4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата (20, 172,6 мг, 210 мг теоретический, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Для 20: 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ м.д. 8,87 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,47 (д, 1Н, $J=3,9$ Гц), 6,75 (д, 1Н, $J=3,9$ Гц), 6,24 (с, 2Н), 4,25 (м, 1Н), 3,12 (дд, 1Н, $J=17,0, 8,7$ Гц), 2,95 (дд, 1Н, $J=17,0, 3,9$ Гц), 2,58 (м, 1Н), 1,95 (м, 1Н), 1,72-1,52 (м, 5Н), 1,25 (м, 2Н), 1,14 (с, 9Н); $C_{23}H_{28}N_6O_2$ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M^++H).

(R)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат ((R)-21).

Раствор рацемического (4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата (20, 5,2 г, 12,36 ммоль) в смеси этанола и гексанов (1:9 по объему) инъецировали в препаративную ВЭЖХ систему, снабженную хиральной колонкой (30×250 мм), заполненной набивкой на основе силикагеля, покрытой целлюлоза трис(3,5-диметилфенил)карбаматом (имеется на фирме Daicel Chemical Industries, Ltd. (Daicel) в виде "Chiralcel® OD-H" (5 мкм)). Хиральную колонку элюировали подвижной фазой, приготовленной путем смешения этанола ($EtOH$) и гексанов в объемном отношении 1 к 9 при скорости потока 32 мл/мин при комнатной температуре. Элюирование колонки контролировали УФ-методом при длине волны 220 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение данных двух энантиомеров, и время удерживания составляло 16,4 минуты (пик 1, нежелательный (S)-энантиомер (S)-21) и 21,0 минуты (пик 2, необходимый (R)-энантиомер (R)-21), соответственно. Каждая инъекция имела объем 1,4 мл питающего раствора при концентрации 50 мг/мл, и каждый рабочий цикл составлял 14 минут при использовании пакета инъекций. Для данного процесса разделения всего было взято 75 инъекций. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиомер, (S)-21) и пика 2 (необходимый (R)-энантиомер, (R)-21) собирали отдельно из каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, концентрировали при пониженном давлении. Остаток из каждого испарителя дополнительного высушивали в высоком вакууме до постоянного веса с получением (R)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата ((R)-21, 2,36 г, 2,6 г теоретический, 90,8% выход) пика 2 в виде твердого вещества беловатого цвета, и (S)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата ((S)-21, 2,4 г, 2,6 г теоретический, 92,3% выход) пика 1 в виде твердого вещества беловатого цвета.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров РОМ-(R)-21 и (S)-21 с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×50 мм, 5 мкм), приобретенной на фирме Chiral Technologies, Inc. Данные два энантиомера ((R)-21 и (S)-21) были расщеплены с разрешением больше 3,5 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 10% этанола и 90% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания составляло 14,1 минуты для (S)-21 и 18,7 минуты для (R)-21, соответственно.

Качество каждого энантиомера, отделенного методом препаративной хиральной ВЭЖХ, включая химическую чистоту (ВЭЖХ площ.%) и хиральную чистоту (хиральная ВЭЖХ площ.%), анализировали, и их структуры были подтверждены методами ЯМР и ЖХ-МС.

Для (R)-21: ахиральная чистота (99,2 площ.% методом HPLC с детектированием при 220 нм); хиральная чистота (99,6 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,2% ee); 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ м.д., 8,84 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,74 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,11 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,23 (с, 2Н), 4,53 (дд, 1Н, $J=9,9, 9,6, 4,2$ Гц), 3,26 (дд, 1Н, $J=17,4, 9,9$ Гц), 3,19 (дд, 1Н, $J=17,2, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,87-1,13 (м, 8Н), 1,07 (с, 9Н); $C_{23}H_{28}N_6O_2$ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M^++H).

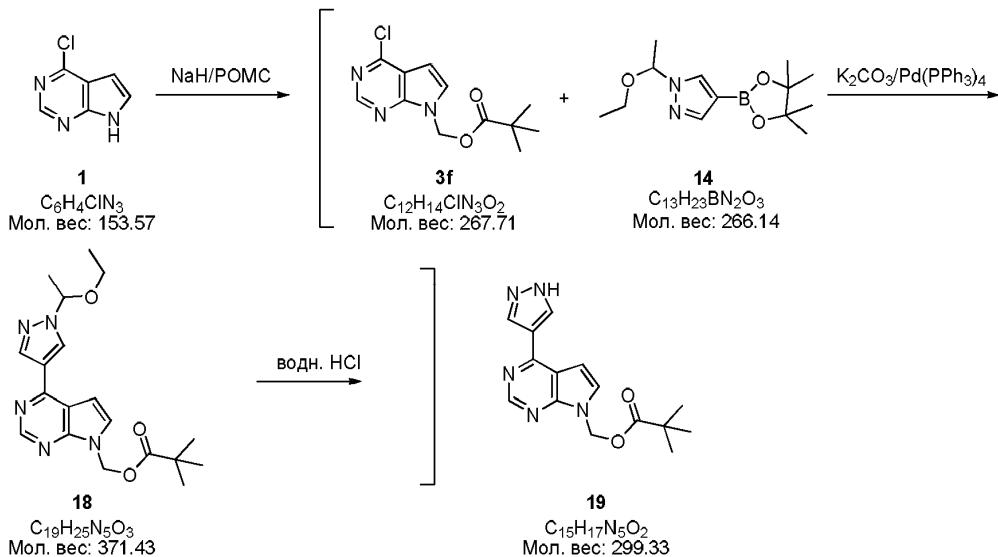
Для (S)-21: ахиральная чистота (99,3 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм); хиральная чистота (99,8 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,6% ee); 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,74 (д, 1Н, $J=3,7$ Гц), 7,11 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,23 (с, 2Н), 4,53 (дд, 1Н, $J=9,9, 9,6, 4,2$ Гц), 3,26 (дд, 1Н, $J=17,4, 9,9$ Гц), 3,19 (дд, 1Н, $J=17,2, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,87-1,13 (м, 8Н), 1,07 (с, 9Н); $C_{23}H_{28}N_6O_2$ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M^++H).

(3R)-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-12, свободное основание).

Способ В.

К перемешиваемому раствору (4-{1-[(1R)-2-циано-1-цикlopентилэтил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата ((R)-21, 376 мг, 0,894 ммоль) в метаноле (4,0 мл, 99 ммоль) при комнатной температуре добавляли 1,0 М раствор гидроксида натрия в воде ($NaOH$, 179 мкл, 0,179 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (15

ч). Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3R)-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-12, свободное основание, 274 мг, 274 мг теоретический, 100% выход) в виде пены бледно-желтого цвета, которая, как было найдено, была идентична материалу, полученному с использованием способа А.



[4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил]метил пивалат (19).

Способ В.

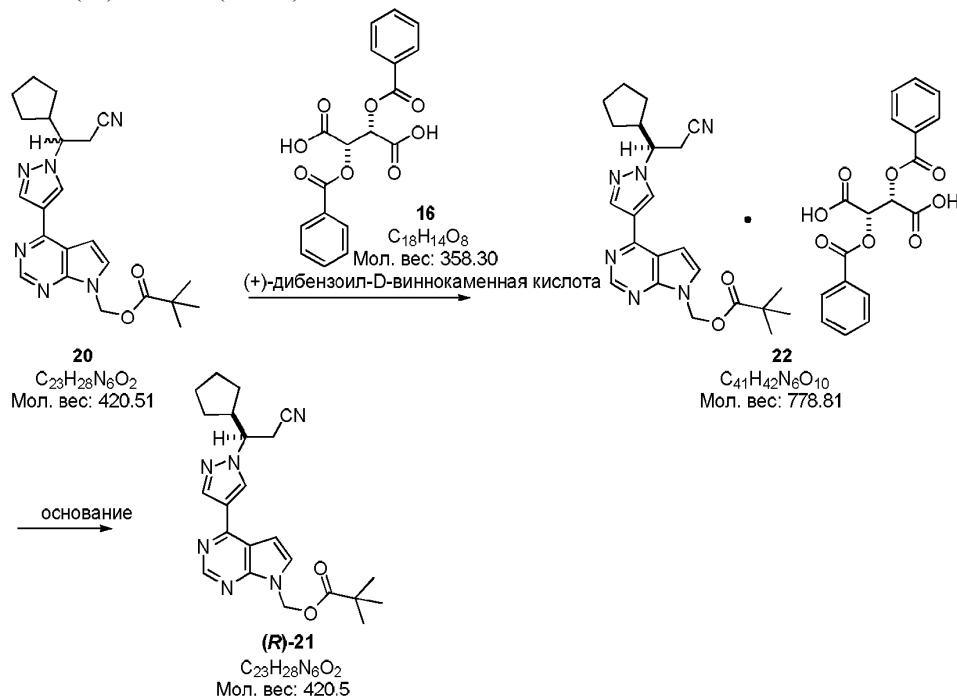
В высушенную в печи 3-л 4-горлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, перегородками, термопарой, 500-мл капельной воронкой и насадкой для ввода азота, загружали гидрид натрия (NaN, 60 вес.% в минеральном масле, 32,82 г, 0,82 моль, 1,20 экв.) и безводный 1,2-диметоксигетан (DME, 500 мл, 4,8 моль), и полученную смесь охлаждали до 0-3°C. В высушенную в печи 1-л круглодонную колбу загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (1, 105,0 г, 0,684 моль) и 1,2-диметоксигетан (DME, 750 мл, 7,2 моль), и затем полученную суспензию порциями добавляли к суспензии гидрида натрия в DME через канюлю с большим отверстием в течение 30 минут при 5-12°C. Полученная реакционная смесь была герогенной. После завершения добавления холодную баню удаляли, и данную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем охлаждали до 0-5°C. Хлорметилпивалат (пивалоилоксиметилхлорид, POM-Cl, 112 мл, 0,752 моль, 1,1 экв.) добавляли по каплям в данную реакционную смесь в течение 30 минут при перемешивании при 0-5°C. Добавление хлорметилпивалата носило мягкий экзотермический характер, и температура реакционной смеси повышалась до 14°C. После добавления хлорметилпивалата охлаждающую баню убирали, и реакционную смесь возвращали к комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Когда данная реакция была завершена, что было подтверждено ВЭЖХ, реакционную смесь осторожно гасили водой (100 мл). И полученная реакционная смесь, которая содержала неочищенный POM-защищенный хлордеазапурин (3f), была использована в последующей реакции сочетания Сузуки без дополнительной обработки и очистки.

К данной загашенной реакционной смеси, которая содержала неочищенный POM-защищенный хлордеазапурин (3f), полученный, как описано выше, при комнатной температуре добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (14, 200 г, 0,75 моль, 1,10 экв.) и карбонат калия (K₂CO₃, 189 г, 1,37 моль, 2,0 экв.). Полученную смесь дегазировали путем пропускания струи азота через раствор в течение 15 минут, и затем обрабатывали тетракис(трифенилfosфин)-палладием(0) (7,9 г, 0,68 ммоль, 0,01 экв.), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (около 82°C) в течение 10 часов. Когда данная реакция, по данным ТСХ (1:1 гексаны/этилацетат) и ЖХ-МС, была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (2 л) и водой (1 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×1 л) и солевым раствором (1 л), и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного {4-[1-(трифенилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил}метил пивалата (18) в виде масла бледно-желтого цвета, которое использовали в последующей реакции депротектирования без дополнительной очистки.

Раствор неочищенного 18 в ТГФ (1 л, 12,3 моль) обрабатывали 4 н. водным раствором HCl (500 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до 0-

5°C, и затем величину pH доводили до 9-10 с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия (NaOH) (2 л). Данную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ТГФ, и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (3×500 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением [4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил]метил пивалата (19, 157,5 г, 204,43 г теоретический, 77% выход для трех стадий) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета, которое, как было найдено, было достаточно чистым (более 98 площ.% методом ВЭЖХ) для проведения последующей реакции без дополнительной очистки.

Для 19: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 13,42 (шир.с, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,68 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 7,11 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,21 (с, 2Н), 1,06 (с, 9Н); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц) δ м.д. 177,74, 152,31, 152,09, 151,91, 139,52, 130,39, 120,51, 113,93, 101,91, 67,26, 38,98, 27,26; $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ (М.в. 299,33), ЖХ-МС (EI) m/e 300 (M^++H).



(2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарная кислота - (R)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат (1:1; 22).

Раствор рацемического (4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата (20, 200 мг, 0,47 ммоль) в смеси ацетонитрила, тетрагидрофурана и ацетона (4 мл, 6:1:1) при комнатной температуре подогревали до 50°C и затем обрабатывали (+)-2,3-дibenzoil-D-vinylcamphennой кислотой (16, 84 мг, 0,235 ммоль, 0,5 экв.) одной порцией. Затем полученный гомогенный раствор перемешивали при 50°C в течение 10 минут, и затем постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Затем твердое вещество собирали путем фильтрации, ополаскивали небольшим объемом гексана и высушивали при пониженном давлении с получением (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарная кислота - (R)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата (1:1; 22, 145 мг, 183 мг теоретический, 79,2% выход) в виде кристаллов белого цвета. Энантиомерную чистоту выделенной соли анализировали методом хиральной ВЭЖХ, что, как было найдено, находилось в отношении 87:13 в пользу необходимого R-энантиомера.

Для 22: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421.4 (M^++H).

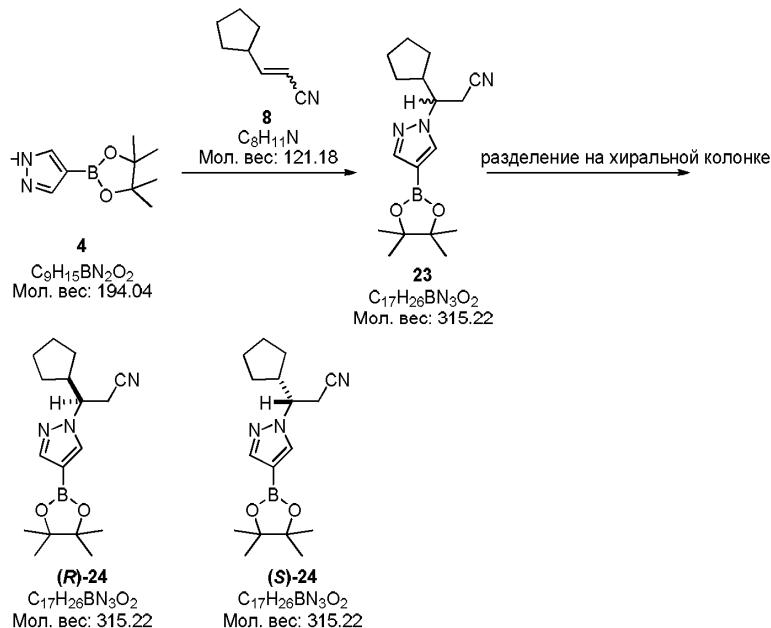
(R)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалат ((R)-21).

Способ В.

Раствор энантиомерно обогащенного (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарная кислота - (R)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата (1:1; 22, 120 мг, 0,154 ммоль) в этилацетате (10 мл) и воде (5,0 мл) при комнатной температуре охлаждали до 12°C, и затем обрабатывали 2 н. водным раствором карбоната калия (K_2CO_3 , 0,39 мл, 0,77 ммоль, 5,0 экв.) с установлением pH на уровне 8-9. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фракции промывали 20% водным солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением энантиомерно обогащенного (R)-(4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил пивалата ((R)-21, 55,7 мг, 64,8 мг теоретический, 86% выход) в

виде твердого вещества белого цвета, которое анализировали методом хиральной ВЭЖХ, и, как было найдено, находилось в отношении 87:13 в пользу необходимого R-энантиомера.

Для ((R)-21: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 7,11 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 6,23 (с, 2H), 4,53 (ddd, 1H, $J=9, 9, 9,6, 4,2$ Гц), 3,26 (дд, 1H, $J=17,4, 9,9$ Гц), 3,19 (дд, 1H, $J=17,2, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1H), 1,87-1,13 (м, 8H), 1,07 (с, 9H); $C_{23}H_{28}N_6O_2$ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M^++H).



Рацемический 3-цикlopентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил (23).

В 500-мл круглодонную колбу с мешалкой, холодильником и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали 3-цикlopентилакрилонитрил (8, смесь Е- и Z-изомеров, 8,46 г, 0,067 моль, 1,3 экв.), ацетонитрил (242 мл, 4,64 моль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (4, 10,0 г, 0,0515 моль) и 1, 8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 16,2 мл, 0,108 моль, 2,1 экв.). Полученный раствор затем нагревали до кипения, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 18 часов. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим концентрированием при пониженном давлении. Остаток подвергали прямой очистке методом колоночной фреш-хроматографии (SiO_2 , 0-30% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (23, 13,1 г, 16,2 г теоретический, 81%) в виде твердого вещества беловатого цвета. Данную рацемическую смесь использовали для последующего разделения на хиральной колонке без дополнительной очистки.

Для 23: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,07 (д, 1H, $J=0,53$ Гц), 7,65 (с, 1H), 4,42 (тд, 1H, $J=19,2, 4,5$ Гц), 3,14 (дд, 1H, $J=9,39, 17,2$ Гц), 3,08 (дд, 1H, $J=4,58, 17,2$ Гц), 2,31 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,62-1,32 (м, 4H), 1,29-1,01 (м, 15H); $C_{17}H_{26}BN_3O_2$ (М.в. 315,22) ЖХ-МС (EI) m/e 316 [M^++H].

(R)-3-цикlopентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((R)-24) и (S)-3-цикlopентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((S)-24).

Раствор рацемического 3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (23, 13,1 г, 41,56 ммоль) в смеси этанола и гексанов (8:2 по объему) инъциировали в препаративную ВЭЖХ систему, снабженную хиральной колонкой (20×250 мм), заполненной амилоза три(3,5-диметилфенил)карбаматом, иммобилизированным на силикагеле (Chiralpak® IA) от фирмы Chiral Technologies Inc. Хиральную колонку элюировали подвижной фазой, приготовленной путем смешения этанола (EtOH) и гексанов в объемном отношении 1 к 9 при скорости потока 18 мл/мин при комнатной температуре. Элюирование колонки контролировали УФ-методом при длине волны 220 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение данных двух энантиомеров, и время удерживания составляло 7,0 минуты (пик 1, нежелательный (S)-энантиомер (S)-24) и 8,3 минуты (пик 2, необходимый (R)-энантиомер (R)-24), соответственно. Каждая инъекция имела объем 0,8 мл питающего раствора при концентрации 100 мг/мл, и каждый рабочий цикл составлял 14 минут при использовании пакетных инъекций. Для данного процесса разделения всего использовалось 164 инъекции. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиомер, (S)-24) и пика 2 (необходимый (R)-энантиомер, (R)-24) собирали отдельно из каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, концентрировали при пониженном давлении. Остаток из каждого испарителя дополнительно высушивали в высоком вакууме до посто-

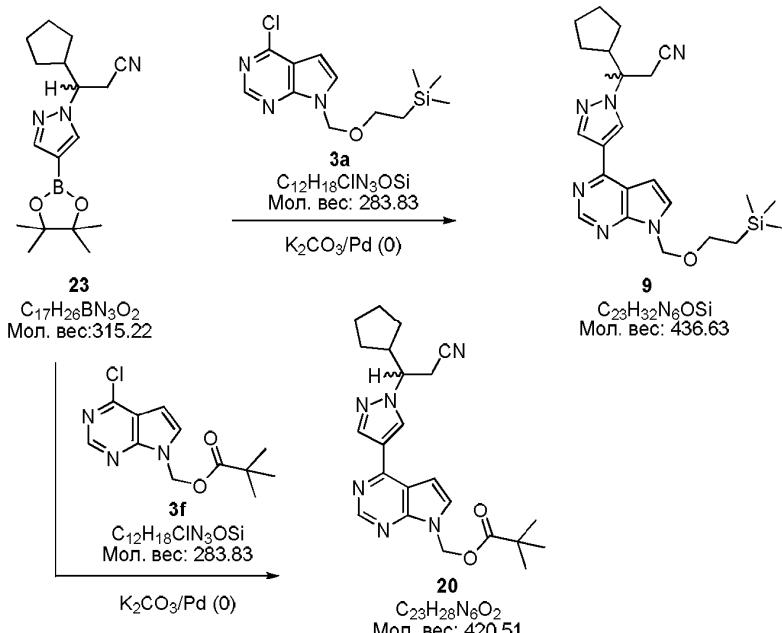
янного веса с получением (R)-3-цикlopентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((R)-24, 6,19 г, 6,55 г теоретический, 94,5% выход) пика 2 в виде твердого вещества беловатого цвета и (S)-3-цикlopентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((S)-24, 6,08 г, 6,55 г теоретический, 92,8% выход) пика 1 в виде твердого вещества беловатого цвета.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров соединения 24 ((R)-24 и (S)-24) с использованием колонки Chiralpak® IA (4,6×50 мм, 5 мкм), приобретенной у фирмы Chiral Technologies, Inc. Два энантиомера ((R)-24 и (S)-24) были расщеплены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания составляло 6,4 минуты для (S)-24 и 7,6 минуты для (R)-24, соответственно.

Качество каждого энантиомера, отделенного методом препаративной хиральной ВЭЖХ, включая химическую чистоту (ВЭЖХ площ.%) и хиральную чистоту (хиральная ВЭЖХ площ.%), анализировали, и их структуры были подтверждены методами ЯМР и ЖХ-МС.

Для (R)-24: ахиральная чистота (98,8 площ.%) методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм; хиральная чистота (99,8 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,6% ee); ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,07 (д, 1H, J=0,53 Гц), 7,65 (с, 1H), 4,42 (тд, 1H, J=19,2, 4,5 Гц), 3,14 (дд, 1H, J=9,39, 17,2 Гц), 3,08 (дд, 1H, J=4,58, 17,2 Гц), 2,31 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,62-1,32 (м, 4H), 1,29-1,01 (м, 15H); C₁₇H₂₆BN₃O₂ (М.в. 315,22); ЖХ-МС (EI) т/e 316 (M⁺+H).

Для (S)-24: ахиральная чистота (98,6 площ.%) методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм; хиральная чистота (99,6 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,2% ee); ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,07 (д, 1H, J=0,53 Гц), 7,65 (с, 1H), 4,42 (тд, 1H, J=19,2, 4,5 Гц), 3,14 (дд, 1H, J=9,39, 17,2 Гц), 3,08 (дд, 1H, J=4,58, 17,2 Гц), 2,31 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,62-1,32 (м, 4H), 1,29-1,01 (м, 15H); C₁₇H₂₆BN₃O₂ (М.в. 315,22); ЖХ-МС (EI) m/e 316 [M⁺+H].



Рацемический 3-цикlopентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил (9, рацемическое SEM-защищенное соединение).

Способ С.

В 25-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником, термопарой и 3-ходовым краном при комнатной температуре загружали 3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (23, 0,697г, 2,21 ммоль, 1,3 экв.), 4-хлор-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (3а, 0,506 г, 1,69 ммоль), 1,4-диоксан (4,44 мл), воду (4,44 мл) и бикарбонат натрия (NaHCO₃, 0,666 г, 7,93 ммоль, 4,7 экв.). Полученную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем добавляли тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) (91,6 мг, 0,079 ммоль, 0,047 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом. Затем реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2-6 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали, что данная реакция сочетания завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим разбавлением водой (5 мл) и этилацетатом (10 мл). Данные два слоя разделяли, и водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), высушивали над сульфатом магния (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении

с получением неочищенного продукта (9) в виде масла янтарного цвета. Неочищенный продукт очищали методом колоночной фреш-хроматографии (SiO_2 , 0-40% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением рацемического 3-цикlopентил-3-[4-(7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]пиразол-1-ил]пропионитрила (9, рацемическое SEM-защищеное соединение, 617 мг, 737,9 мг теоретический, 83,6% выход) в виде масла желтого цвета.

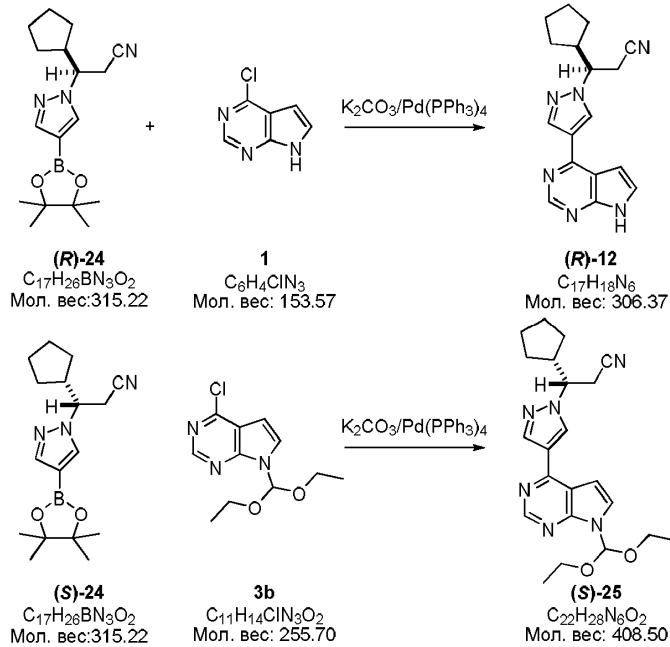
Для 9: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 7,09 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 5,63 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, $J=19,4, 4,0$ Гц), 3,51 (т, 2H, $J=8,1$ Гц), 3,23 (дкв., 2H, $J=9,3, 4,3$ Гц), 2,41 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,66-1,13 (м, 7H), 0,81 (т, 2H, $J=8,2$ Гц), 0,124 (с, 9H); $C_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{OSi}$ (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 ($M^++\text{H}$) и т/е 459 ($M^++\text{Na}$).

Рацемический (4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)метил пивалат (20).

Способ В.

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и 3-ходовым краном, присоединенным к азоту и вакууму, при комнатной температуре загружали (4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)метил пивалат (3f, 700 мг, 2,61 ммоль), 3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропионитрил (23, 935 мг, 2,97 ммоль, 1,13 экв.), 1,2-диметоксиэтан (DME, 10 мл, 96 ммоль), воду (5 мл, 0,28 моль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 1,82 г, 7,84 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой азотом, и затем загружали тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (30 мг, 0,026 ммоль, 0,010 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем нагревали до 82°C. Реакционную смесь перемешивали при 82°C в течение 6 часов. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (45 мл) и водой (10 мл). Полученную смесь перемешивали до перехода в раствор большей части твердых веществ. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (1×25 мл). Объединенные органические фракции промывали водным солевым раствором (2×25 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом фреш-хроматографии (SiO_2 , 0-50% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением рацемического 4-(1-(2-циано-1-цикlopентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)метил пивалата (20, 0,97 г, 1,1 г теоретический, 88,6% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для 20: ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 8,85 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,45 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 6,73 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 6,22 (с, 2H), 4,23 (ддд, 1H, $J=10,0, 8,6, 4,0$ Гц), 3,10 (дд, 1H, $J=17,0, 8,6$ Гц), 2,92 (дд, 1H, $J=17,0, 4,0$ Гц), 2,56 (м, 1H), 2,00-1,25 (м, 8H), 1,12 (с, 9H); $C_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421 ($M^++\text{H}$).



(3R)-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-12, свободное основание).

Способ С.

В 25-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и 3-ходовым краном, соединенным с азотом и вакуумом, при комнатной температуре загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин (1, 154 мг, 1,00 ммоль), (3R)-3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

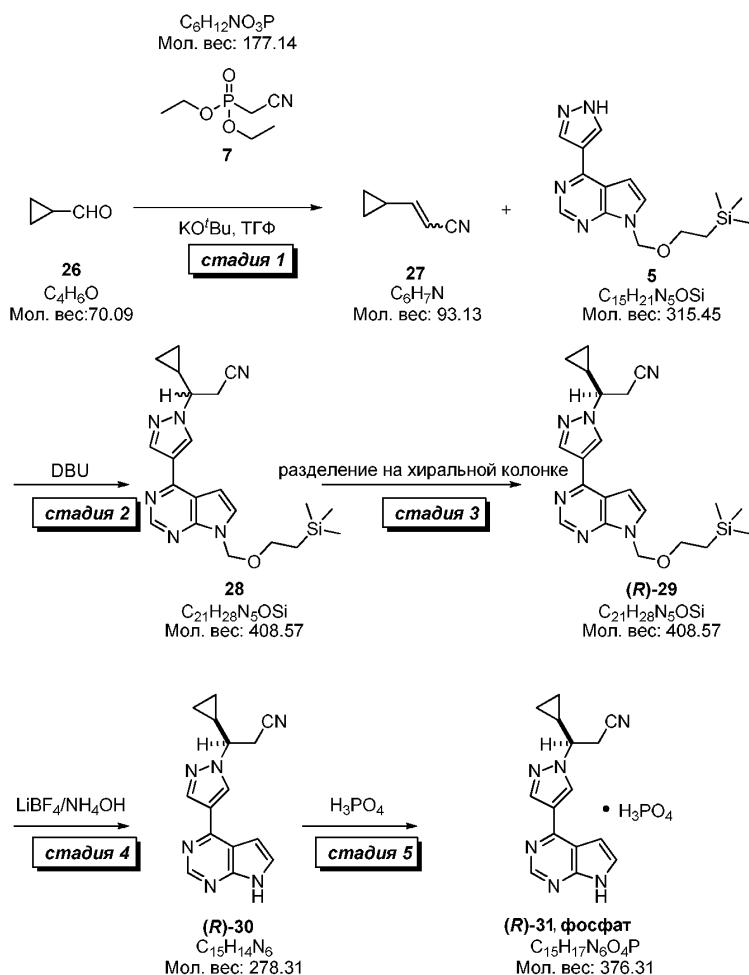
2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил ((R)-24, 445 мг, 1,41 ммоль, 1,41 экв.), 1,4-диоксан (2,78 мл, 35,6 ммоль), воду (1,39 мл, 77,2 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 693 мг, 5,02 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой азотом, и затем загружали тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) (2 07 мг, 0,180 ммоль, 0,18 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем нагревали до 95°C. Данную реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 17 часов. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и 20% водным солевым раствором (11 мл). Данную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре до перехода большинства твердых веществ в раствор. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали методом флеш-хроматографии (SiO_2 , 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением (3R)-3-цикlopентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила ((R)-12, 197 мг, 306,4 мг теоретический, 64,3% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке при комнатной температуре.

Для (R)-12: 1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 12,1 (шир.с, 1Н), 8,80 (д, 1Н, $J=0,42$ Гц), 8,67 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 7,59 (дд, 1Н, $J=2,34, 3,51$ Гц), 6,98 (дд, 1Н, $J=1,40, 3,44$ Гц), 4,53 (тд, 1Н, $J=19,5, 4,63$ Гц), 3,26 (дд, 1Н, $J=9,77, 17,2$ Гц), 3,18 (дд, 1Н, $J=4,32, 17,3$ Гц), 2,40 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,65-1,13 (м, 7Н); $C_{17}H_{18}N_6$ (М.в. 306,37) ЖХ-МС (EI) m/e 307 [M⁺+H].

(S)-3-цикlopентил-3-[4-(7-(диэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил ((S)-25).

В 100-мл круглодонную колбу с мешалкой, холодильником и 3-ходовым краном, присоединенным к азоту и вакууму, при комнатной температуре загружали 4-хлор-7-(диэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин (3b, 3,30 г, 0,0129 моль), (3S)-3-цикlopентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил ((S)-24, 5,12 г, 0,0146 моль, 1,13 экв.), 1,4-диоксан (33,4 мл, 0,428 моль), воду (16,7 мл, 0,929 моль) карбонат калия (K_2CO_3 , 8,03 г, 0,0581 моль, 4,5 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой азотом, и затем загружали тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) (1,49 г, 0,00129 моль, 0,10 экв.). Данную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем нагревали до 95°C. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 21 часа. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (45 мл) и водой (20 мл). Полученную смесь перемешивали до перехода большей части твердых веществ в раствор. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фракции промывали 20% водным солевым раствором (50 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом флеш-хроматографии (SiO_2 , 0-50% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением (3S)-3-цикlopентил-3-[4-(7-(диэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила ((S)-25, 4,11 г, 5,27 г теоретический, 7 8% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке при комнатной температуре.

Для (S)-25: 1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 7,71 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 7,12 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,76 (с, 1Н), 4,53 (тд, 1Н, $J=19,4, 4,3$ Гц), 3,68 (м, 2Н), 3,52 (м, 2Н), 3,26 (дд, 1Н, $J=9, 6, 17,3$ Гц), 3,19 (дд, 1Н, $J=4,3, 17,2$ Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,80 (м, 1Н), 1,63-1,09 (м, 13Н); $C_{22}H_{28}N_6O_2$ (М.в. 408,50) ЖХ-МС (EI) m/e 409 (M⁺+H).



3-циклогексилакрилонитрил (27).

Раствор диэтил цианометилфосфоната (7, 779,5 г, 4,4 моль, 1,1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ, 5,75 л) перемешивали в атмосфере азота на бане ледяная вода-метанол, и затем добавляли раствор 1 М калий трет-бутилоксида в ТГФ (КО^tBu, 4,2 л, 4,2 моль, 1,05 экв.) с такой скоростью, чтобы температура держалась на уровне ниже 0°C. После завершения введения раствора калий трет-бутилоксида перемешивание продолжалось при 0-5°C в течение 1 часа, и затем добавляли раствор циклопентанкарбальдегида (26, 280 г, 4,0 моль) в безводном ТГФ (290 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру на уровне ниже 0°C. Холодную баню убирали, и данную реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь распределяли между МТВЕ (14 л), водой (10 л) и солевым раствором (6 л). Органическую фазу промывали солевым раствором (6 л). Водную фазу экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (МТВЕ, 10 л) и промывали солевым раствором (6 л). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении, и остаток перегоняли с получением 3-циклогексилакрилонитрила (27, 342,7 г, 372,5 г теоретический, 92% выход) в виде бесцветного масла, которое, как было найдено, являлось смесью Е- и Z-изомеров.

Для 27: ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц для Е-изомера) δ м.д. 6,33 (дд, 1Н, J=16,3, 10,3 Гц), 5,69 (д, 1Н, J=16,4 Гц), 1,66 (м, 1Н), 1,02 (м, 1Н), 0,93 (м, 1Н), 0,69 (м, 2Н) и (для Z-изомера) δ м.д. 6,05 (т, 1Н, J=10,8 Гц), 5,45 (д, 1Н, J=9,7 Гц), 1,82 (м, 1Н), 1,02 (м, 1Н), 0,93 (м, 1Н), 0,69 (м, 2Н); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 100 МГц, для Е-изомера) δ м.д. 160,9, 118,4, 95,4, 15,4, 8,64 и (для Z-изомера) δ м.д. 160,0, 117,3 95,2, 14,8 8,4; C₆H₇N (М.в. 93,13), GCMS (EI) m/e 92 (M⁺-H).

Рацемический 3-циклогексил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-
d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил (28, рацемическое SEM-защищенное соединение).

К суспензии 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-
d]пиримидина (5, 1,115 кг, 3,54 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (11 л) добавляли 3-
циклогексилакрилонитрил (27, 428,7 г, 4,60 моль, 1,3 экв.) и 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 55
мл, 0,37 моль, 0,105 экв.). Полученную реакционную смесь осторожно кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 18 часов. Когда ВЭЖХ и ТСХ указывали на завершение данной реакции, реакционную смесь, которая представляла собой прозрачный раствор, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта

присоединения Михаэла (28) в виде масла темно-красного цвета. Затем неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном, делили на три порции и абсорбировали на силикагеле (3×2 кг). Абсорбированный на силикагеле неочищенный продукт подвергали очистке методом колоночной хроматографии на трех 2-кг силикагелевых колонках (заполненных в пропорции 87,5:12,5 гептаны/EtOAc и элюируемых 87,5:12,5-25:75 гептаны/EtOAc). Фракции, содержащие чистый необходимый продукт (28), объединяли и концентрировали при пониженном давлении, с получением рацемического 3-циклопропил-3-[4-(7-(2- trimetilsilanilэтоксигруппы)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-пропионитрила (28, рацемическое SEM-защищенное соединение, 1,310 кг, 1,446 кг теоретический, 90,6% выход) в виде сиропа янтарного цвета, который использовали для разделения на хиральной колонке без дополнительной очистки.

Для 28: $C_{21}H_{28}N_5OSi$ (М.в. 408,57), ЖХ-МС (EI) m/e 409 ($M^+ + H$).

(3R)-3-циклопропил-3-[4-(7-(2-(trimetilsilil)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-пропионитрил ((R)-29) и (3S)-3-циклопропил-3-[4-(7-(2-(trimetilsilil)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-пропионитрил ((S)-29).

Суспензию из 1,5 кг 20-микронного Chiralcel® OD хиральной стационарной фазы (CSP), приготовленной Daicel в 3,0 л изопропанола (IPA), вводили в колонку PROCHROM Dynamic Axial Compression Column LC110-1 (11 см внутренний диаметр \times 25 см длиной; объем пустой колонки: приблизительно 1,5 л) при давлении заполнения 150 бар. Затем набитую колонку устанавливали в хроматографическую ячейку Novasep Hipersep ВЭЖХ. Колонку и ВЭЖХ систему промывали метанолом (17 л) и подвижной фазой, приготовленной путем смешения изопропанола и гексана (2:8 по объему, 17 л). Затем был приготовлен питающий раствор путем растворения 3-циклопропил-3-[4-(7-(2-(trimetilsilil)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-пропионитрила (28, рацемическое SEM-защищенное соединение, 2500 г, 6,119 моль) в данной подвижной фазе до концентрации 80 г/л. Затем питающий раствор (120 мл на инъекцию) последовательно инъектировали в препаративную ВЭЖХ хиральную колонку для разделения. Хиральную колонку элюировали подвижной фазой при скорости потока 570 мл/мин при комнатной температуре. Элюирование колонки контролировали УФ-методом при длине волны 330 нм. При таких условиях было достигнуто базовое расщепление двух указанных энантиомеров. Для данного процесса разделения время цикла для каждой инъекции составляло 11 минут, и всего была сделана 2 61 инъекция. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиomer, (S)-29) и пика 2 (необходимый (R)-энантиomer, (R)-29) собирали отдельно из каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, непрерывно концентрировали при 40°C при пониженном давлении (40-120 бар). Остаток из каждого испарителя дополнительно высушивали в высоком вакууме до постоянного веса с получением (3R)-3-циклопропил-3-[4-(7-(2-(trimetilsilil)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-пропионитрила ((R)-29, 1150 г, 1250 г теоретический, 92%) пика 2 в виде масла светло-желтого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре, и (3S)-цикlopропил-3-[4-(7-(2-(trimetilsilil)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-пропионитрила ((S)-29, 1200 г, 1250 г теоретический, 96%) пика 1 в виде масла желтого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров SEM-защищенного соединения ((R)-29 и (S)-29) с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6 \times 250 мм, 5 мкм), приобретенной у фирмы Chiral Technologies, Inc. Данные два энантиомера SEM-защищенного соединения были расщеплены с разрешением больше 4,0 путем использования подвижной фазы из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-29) и (R)-энантиомера ((R)-29) составляет 9,4 минуты и 12,4 минуты, соответственно.

Качество каждого энантиомера, отделенного методом препаративной хиральной ВЭЖХ, включая химическую чистоту (ВЭЖХ площ.%) и хиральную чистоту (хиральная ВЭЖХ площ.%), анализировали, и их структуры были подтверждены методами ЯМР и ЖХ-МС.

Для (R)-29: ахиальная чистота (99,1 площ.% по методу ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,4 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 98,8% ее); $C_{21}H_{28}N_5OSi$ (М.в. 408,57), ЖХ-МС (EI) m/e 409 ($M^+ + H$).

Для (S)-29: ахиальная чистота (98,5 площ.% по методу ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,2 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 98,4% ее); $C_{21}H_{28}N_5OSi$ (М.в. 408,57), ЖХ-МС (EI) m/e 409 ($M^+ + H$).

(3R)-3-циклопропил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-пропионитрил ((R)-30).

Раствор (3R)-3-циклопропил-3-[4-(7-(2-trimetilsilanil-этоксигруппы)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-пропионитрила ((R)-29, 102 г, 0,25 моль, 1,0 экв.) в MeCN (900 мл) и H_2O (75 мл) порционно обрабатывали твердым литий тетрафторборатом ($LiBF_4$, 186,0 г, 2,0 моль, 8,0 экв.) (при добавлении реакционная температура повысилась от 15 до 38°). Полученную реакционную смесь затем осторожно кипятили с обратным холодильником (образовалась светлая суспензия) в течение 2 0 ч. Когда ЖХ-МС показывала, что отщепление группы SEM было завершено, реакционную смесь ох-

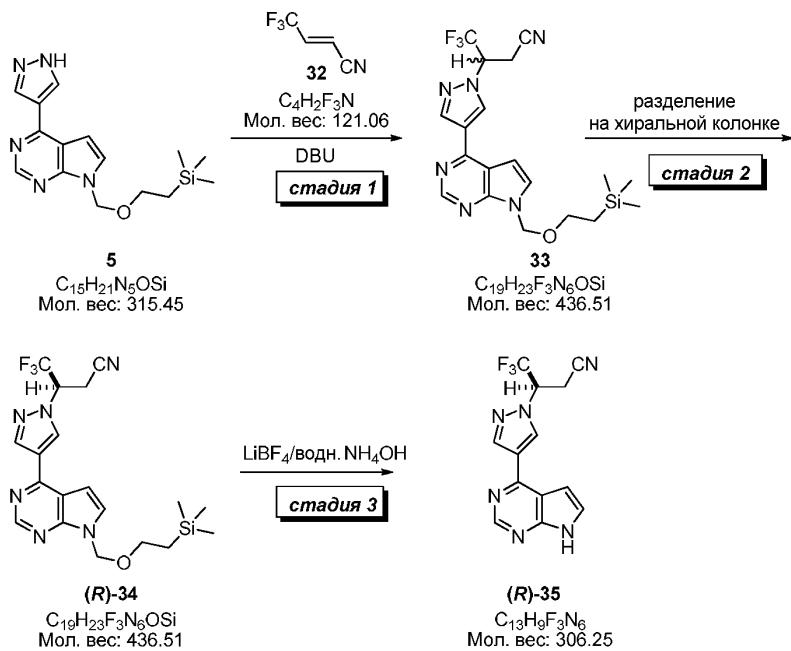
лаждали до комнатной температуры, затем до 12°, и затем величину pH доводили до 9-10 путем добавления водного раствора NH₄OH (20%, 80 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХ-МС не показывала отсутствие N-гидроксиметильного промежуточного соединения (M⁺+H=309), обычно в течение 24-36 ч. За этот период величина pH данной реакционной смеси падала до 7-8, и для восстановления pH смеси до 9-10 вводили дополнительный водный раствор NH₄OH (20%). Затем смесь разбавляли ацетонитрилом (300 мл), фильтровали, промывали твердое вещество ацетонитрилом (500 мл). Мутный фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части MeCN с получением густого масла, которое содержало некоторое количество твердых веществ. Данную смесь медленно разбавляли H₂O (500 мл), и мутный раствор был затравлен. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре до образования густой суспензии. Данную суспензию дополнительно разбавляли H₂O (1 л), и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали H₂O (2×500 мл) и подвергали вакуум-сушке на воронке в течение 1,5 ч. ¹⁹F-ЯМР выявлял присутствие малых количеств неорганического фторида, и ТСХ (5% MeOH/EtOAc) указывала на существование малого количества базового материала. Поэтому данное неочищенное твердое вещество повторно суспендировали в H₂O (1 л) путем механического перемешивания в течение 1 часа и затем собирали путем фильтрации и промывали H₂O (500 мл). Влажную фильтрационную лепешку подвергали вакуум-сушке на воронке в течение 1,5 часа, затем высушивали в вакуумной печи при 45-50°C в течение 16 ч с получением (3R)-3-циклогексил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-30, 60,8 г, 69,6 г теоретический, 87,4% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Для (R)-30: C₁₅H₁₄N₆ (М.в. 278,31), ЖХ-МС (EI) m/e 279 (M⁺+H).

(3R)-3-циклогексил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил, фосфатная соль ((R)-31, фосфат).

Суспензию (3R)-3-циклогексил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-30, 60,0 г, 0,2158 моль, 1,0 экв.) в изопропаноле (IPA, 900 мл) нагревали до 77°C с получением прозрачного раствора бледно-желтого цвета. Раствор кристаллической H₃PO₄ (23,3 г, 0,2374 моль, 1,1 экв.) в IPA (200 мл) вводили непрерывной струей из капельной воронки при 77-79°C, ополаскивая капельную воронку IPA (25 мл). Сразу же проявлялось помутнение раствора с последующим образованием суспензии белого цвета. После введения приблизительно половины количества раствора H₃PO₄ данная суспензия стала чрезвычайно густой. Для облегчения перемешивания было введено дополнительное количество IPA (100 мл). Когда введение было завершено, суспензию нагревали при 75°C в течение 1 ч, и суспензия становилась более подвижной, но оставалась очень густой. Суспензию охлаждали до комнатной температуры в течение 1 ч, и твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали 50% IPA/гептан (750 мл), и высушивали. Твердое вещество растирали с гептаном (1,2 л) при перемешивании в течение ночи, и затем собирали путем фильтрации и промывали гептаном (300 мл), и высушивали в вакуумной печи при 40-50°C до постоянного веса с получением (3R)-3-циклогексил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила, фосфатной соли ((R)-31, фосфат, 76,7 г, 81,2 г теоретический, 94,5% выход) в виде тонкого кристаллического твердого вещества белого цвета.

Для (R)-31: ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 12,2 (шир.с, 1Н), 9,62 (шир.с, 3Н, H₃PO₄), 8,77 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,59 (кв., 1Н, J=2,0 Гц), 6,98 (д, 1Н, J=2,7 Гц), 4,04 (м, 1Н), 3,37 (дд, 1Н, J=16,8, 8,0 Гц), 3,28 (дд, 1Н, J=16,8, 5,1 Гц), 1,43 (м, 1Н), 0,68 (м, 1Н), 0,49 (м, 3Н); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 100 МГц) δ м.д. 152,2, 150,9, 149,9, 139,3, 130,4, 127,0, 120,8, 118,1, 112,9, 100,0, 62,6, 23,3, 15,7, 4,3, 3,8; C₁₅H₁₄N₆ (М.в. 278,31), ЖХ-МС (EI) m/e 279,1 (M⁺+H).



Рацемический 4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил (33, рацемическое SEM-защищеннное соединение).

В колбу, снабженную механической мешалкой, насадкой для ввода азота и термопарной гильзой, вводили соединение 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (5, 1424 г, 4,52 моль) и ацетонитрил (14 л). К полученной суспензии добавляли 4,4,4-трифторкротонитрил (32, 601,6 г, 4,97 моль, 1,1 экв.) и затем 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 67 мл, 0,452 моль, 0,1 экв.). При добавлении DBU отмечалась слабая экзотерма (5°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, когда ТСХ и ЖХ-МС указывали на завершение данной реакции. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя, и остаток очищали с помощью двух силикагелевых колонок (на 3 кг каждая) для хроматографической очистки. Колонку элюировали 2:1 гептан/этилацетат (30 л), затем 1:1 гептан/этилацетат (30 л). Фракции, содержащие чистый необходимый продукт (33), объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением рацемического 4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрила (33, рацемическое SEM-защищеннное соединение, 1802 г, 1973 г теоретический, 91,3% выход) в виде густого масла, которое использовали в последующем разделении на хиральной колонке без дополнительной очистки.

Для 33: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,99 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,80 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 7,09 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 6,05 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,82 (дд, 1H, $J=17,5, 10,6$ Гц), 3,66 (дд, 1H, $J=17,0, 4,9$ Гц), 3,50 (т, 2H, $J=7,9$ Гц), 0,80 (т, 2H, $J=8,2$ Гц), -0,145 (с, 9H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц) δ м.д. 151,7, 151,3, 149,5, 140,8, 132,9, 130,4, 123,2 ($J_{CF}=282$ Гц), 121,9, 116,2, 113,5, 100,2, 72,3, 65,7, 57,8 ($J_{CF}=32,4$ Гц), 17,1, -1,46; $C_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{OSi}$ (M.в. 436,51), ЖХ-МС (EI) m/e 437 ($M^++\text{H}$).

(R)-4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил ((R)-34) и (S)-4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил ((S)-34).

Суспензию из 1,5 кг 20-микронного Chiralcel® OD хиральной стационарной фазы (CSP), приготовленной Daicel в 3,0 л изопропанола (IPA), вводили в колонку PROCHROM Dynamic Axial Compression Column LC110-1 (11 см внутренний диаметр \times 25 см длиной; объем пустой колонки: приблизительно 1,5 л) при давлении заполнения 150 бар. Набитую колонку затем устанавливали на хроматографическую ячейку Novasep Hipersep ВЭЖХ. Колонку и ВЭЖХ систему промывали метанолом (17 л) и подвижной фазой, приготовленной путем смешения изопропанола и гексана (2:8 по объему, 17 л). Затем был приготовлен питающий раствор путем растворения 4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрила (33, рацемическое SEM-защищеннное соединение, 3100 г, 7,1 моль) в подвижной фазе до концентрации 120 г/л. Затем питающий раствор (120 мл на инъекцию) последовательно инъектировали в препаративную ВЭЖХ хиральную колонку для разделения. Хиральную колонку элюировали данной подвижной фазой при скорости потока 570 мл/мин при комнатной температуре. Элюирование колонки контролировали УФ-методом на длине волны 330 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение двух указанных энантиомеров. Время цикла для каждой инъекции составляло 11 минут, и всего для данного процесса разделения было сделано 210 инъекций. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиомер, (S)-34) и пика 2 (необходимый (R)-

энантиомер (R)-34), собирали отдельно от каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, непрерывно концентрировали при 40°C при пониженном давлении (40-120 бар). Остаток из каждого испарителя дополнительного высушивали в высоком вакууме до постоянного веса с получением (3R)-3-циклогексил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((R)-34, 1457 г, 1550 г теоретический, 94%) пика 2 в виде масла светло-желтого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре, и (3S)-циклогексил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((S)-34, 1488 г, 1550 г теоретический, 96%) пика 1 в виде масла желтого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров SEM-(R)-34 и (S)-34 с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной у фирмы Chiral Technologies, Inc. Данные два энантиомера SEM-защищенного соединения были расщеплены с разрешением более 9,0 путем использования подвижной фазы из 15% этанола и 85% гексанов при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-34) и (R)-энантиомера ((R)-34) составляло 11,2 минуты и 22,2 минуты, соответственно.

Качество каждого энантиомера, отделенного методом препаративной хиральной ВЭЖХ, включая химическую чистоту (ВЭЖХ площ.%) и хиральную чистоту (хиральная ВЭЖХ площ.%), анализировали, и их структуры были подтверждены методами ЯМР и ЖХ-МС.

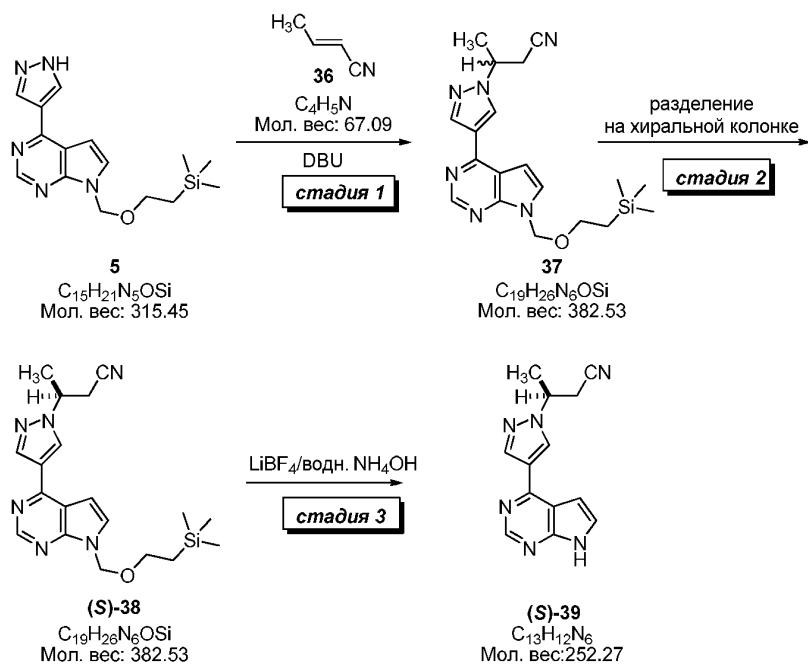
Для (R)-34: ахиральная чистота (99,2 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,4 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 98,8% ее); ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,99 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1Н, J=3,7 Гц), 6,05 (м, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 3,82 (дд, 1Н, J=17,5, 10,6 Гц), 3,66 (дд, 1Н, J=17,0, 4,9 Гц), 3,50 (т, 2Н, J=7,9 Гц), 0,80 (т, 2Н, J=8,2 Гц), -0,145 (с, 9Н); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆, 100 МГц) δ м.д. 151,7, 151,3, 149,5, 140,8, 132,9, 130,4, 123,2 (J_{CF}=282 Гц), 121,9, 116,2, 113,5, 100,2, 72,3, 65,7, 57,8 (J_{CF}=32,4 Гц), 17,1, -1,46; C₁₉H₂₃F₃N₆OSi (М.в. 436,51), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M⁺+H).

Для (S)-34: ахиральная чистота (99,1 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,2 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 98,4% ее); ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,99 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1Н, J=3,7 Гц), 6,05 (м, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 3,82 (дд, 1Н, J=17,5, 10,6 Гц), 3,66 (дд, 1Н, J=17,0, 4,9 Гц), 3,50 (т, 2Н, J=7,9 Гц), 0,80 (т, 2Н, J=8,2 Гц), -0,145 (с, 9Н); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆, 100 МГц) δ м.д. 151,7, 151,3, 149,5, 140,8, 132,9, 130,4, 123,2 (J_{CF}=282 Гц), 121,9, 116,2, 113,5, 100,2, 72,3, 65,7, 57,8 (J_{CF}=32,4 Гц), 17,1, -1,46; C₁₉H₂₃F₃N₆OSi (М.в. 436,51), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M⁺+H).

4,4,4-трифтор-3(R)-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-пиразол-1-ил]-бутиронитрил ((R)-35).

В колбу, снабженную термопарной гильзой, обратным холодильником, механической мешалкой и насадкой для ввода азота, вводили 4,4,4-трифтор-3(R)-{4-[7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил]-пиразол-1-ил}-бутиронитрил ((R)-34, 312 г, 0,716 моль), ацетонитрил (4,5 л) и воду (376 мл). Полученную смесь затем обрабатывали порциями твердого литий тетрафторбората (LiBF₄, 697 г, 7,16 моль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 13 часов. Когда ТСХ указывала на отсутствие исходного материала и образование двух продуктов (полностью дегидратированного и гидроксиметильного аналога), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до 0°C на бане лед/вода и затем обрабатывали капельно водным раствором гидроксида аммония (NH₄OH, 20%, 245 мл) при 0-5°C для установления величины pH в пределах 9-9,5, как было определено с помощью pH полосок для области 5-10. Ледянную баню удаляли, и данную густую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда ВЭЖХ указывала на завершение реакции, реакционную смесь обрабатывали водой (1 л), солевым раствором (500 мл) и этилацетатом (7 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×2 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате (4 л) и промывали солевым раствором (2×2 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, и растворители удаляли при пониженном давлении с получением густой суспензии. К данной густой суспензии добавляли гептан, и удаление растворителя продолжалось до удаления большей части этилацетата. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме с получением неочищенного продукта ((R)-35, 206 г, 219,3 г теоретический, 94% выход, 98% чистота по методу ВЭЖХ) в виде порошка белого цвета. Неочищенный продукт перекристаллизовали из этанола (700 мл) с получением чистого 4,4,4-трифтор-3(R)-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-пиразол-1-ил]-бутиронитрила ((R)-35, 188,6 г, 219,3 г теоретический, 86% выход, более 99,5% чистота по методу ВЭЖХ) в виде тонкого кристаллического вещества белого цвета.

Для (R)-35: ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ м.д. 12,2 (шир.с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,63 (д, 1Н, J=3,7 Гц), 6,97 (д, 1Н, J=3,8 Гц), 6,04 (м, 1Н), 3,81 (дд, 1Н, J=17,1, 10,1 Гц), 3,65 (дд, 1Н, J=17,1, 5,0 Гц); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ м.д. 152,3, 151,0, 149,0, 140,7, 132,7, 127,2, 123,1 (J_{CF}=284 Гц), 122,2, 116,2, 113,1, 99,5, 57,7 (J_{CF}=33,0 Гц), 17,3; C₁₃H₉F₃N₆ (М.в. 306,25), ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M⁺+H).



3-[4-(7-{[2-(trimетилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил (37).

В 250-мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником, термопарой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(trimетилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (5, 10,3 г, 0,033 моль), 2-бутеннитрил (36, 3,0 мл, 0,037 ммоль, 1,12 экв.) и ацетонитрил (100 мл, 2,0 моль). Полученную смесь обрабатывали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU, 2,0 мл, 0,013 моль, 0,4 экв.) и затем нагревали до 55°C. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 15-20 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до получения масла оранжевого цвета. Затем неочищенный продукт подвергали очистке методом колоночной фреш-хроматографии (SiO_2 , 40-80% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 3-[4-(7-{[2-(trimетилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрила (37, 12,3 г, 12,62 г теоретический, 97,5% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для 37: ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,39 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 6,79 (д, 1H, $J=3,8$ Гц), 5,67 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 3,53 (т, 2H, $J=8,2$ Гц), 3,05 (дд, 1H, $J=16,8, 6,2$ Гц), 2,98 (дд, 1H, $J=16,8, 6,3$ Гц), 1,79 (д, 3H, $J=6,5$ Гц), 0,91 (т, 2H, $J=8,3$ Гц), -0,068 (с, 9H); $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OSi}$ (М.в. 382,53), ЖХ-МС (EI) m/e 383 (M^++H).

(S)-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил ((S)-38) и (R)-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил ((R)-38).

Раствор рацемического 3-[4-(7-{[2-(trimетилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрила (37, 38,3 г, 0,1 ммоль) в смеси этанола и гексанов (15:85 по объему) инъецировали в препаративную ВЭЖХ систему, снабженную ахиральной колонкой (30×250 мм), заполненной силикагелем с покрытием из целлюлоза три(3,5-диметилфенил карбамата) (имеется на фирме Chiral technologies Inc. в виде Chiralcel® OD-H, 5 мкм). Данную колонку элюировали подвижной фазой, приготовленной путем смешения этанола (EtOH) и гексанов в объемном отношении 15 к 85 при скорости потока 32 мл/мин при комнатной температуре. Элюирование колонки контролировали методом УФ-детектирования при длине волн 220 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение указанных двух энантиомеров, и время удерживания составляло 15,1 минуты (пик 1, нежелательный (R)-энантиомер (R)-38) и 19,6 минуты (пик 2, необходимый (S)-энантиомер (S)-38), соответственно. Каждая инъекция представляла собой 0,5 мл питающего раствора при концентрации 200 мг/мл, и время цикла для каждой инъекции составляло 14 минут с использованием пакетных инъекций. Для этого процесса разделения было использовано всего 384 инъекции. Фракции для пика 1 (нежелательный (R)-энантиомер, (S)-38) и пика 2 (необходимый (S)-энантиомер, (S)-38) собирали отдельно из каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, концентрировали при пониженном давлении. Остаток из каждого испарителя дополнительного высушивался в высоком вакууме до постоянного веса с получением ((S)-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрила ((S)-38, 17,43 г, 19,15 г теоретический, 91% выход) пика 2 в виде твердого вещества беловатого цвета и (R)-3-(4-(7-((2-(trimетилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-

ил)бутаннитрила ((R)-38, 17,8 г, 19,15 г теоретический, 93% выход) пика 1 в виде твердого вещества беловатого цвета.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров SEM-(R)-38 и (S)-38 с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной у фирмы Chiral Technologies, Inc., заполненной силикагелем с покрытием из целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамата (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера ((R)-38 и (S)-38) были расщеплены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волн УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания составляло 17,8 минуты для (R)-38 и 21,5 минуты для (S)-38, соответственно.

Качество каждого энантиомера, отделенного методом препаративной хиральной ВЭЖХ, включая химическую чистоту (ВЭЖХ площ.%) и хиральную чистоту (хиральная ВЭЖХ площ.%), анализировали, и их структуры были подтверждены методами ЯМР и ЖХ-МС.

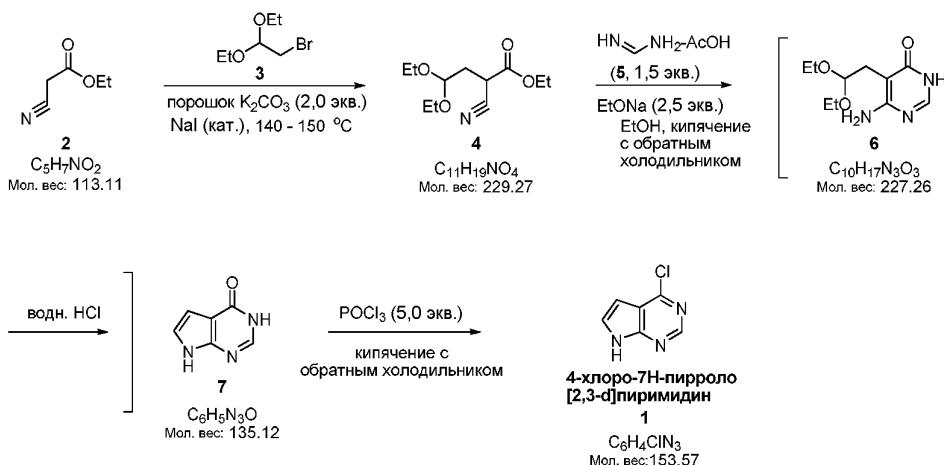
Для (S)-38: ахиральная чистота (99,3 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,5 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,0% ее); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,39 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,79 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 5,67 (с, 2Н), 4,77 (м, 1Н), 3,53 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 3,05 (дд, 1Н, $J=16,8, 6,2$ Гц), 2,98 (дд, 1Н, $J=16,8, 6,3$ Гц), 1,79 (д, 3Н, $J=6,5$ Гц), 0,91 (т, 2Н, $J=8,3$ Гц), -0,068 (с, 9Н); $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OSi}$ (М.в. 382,53), ЖХ-МС (EI) m/e 383 (M^++H).

Для (R)-38: ахиральная чистота (99,1 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,4 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 98,8% ее); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д. 8,84 (s, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,39 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 6,79 (д, 1Н, $J=3,8$ Гц), 5,67 (с, 2Н), 4,77 (м, 1Н), 3,53 (т, 2Н, $J=8,2$ Гц), 3,05 (дд, 1Н, $J=16,8, 6,2$ Гц), 2,98 (дд, 1Н, $J=16,8, 6,3$ Гц), 1,79 (д, 3Н, $J=6,5$ Гц), 0,91 (т, 2Н, $J=8,3$ Гц), -0,068 (с, 9Н); $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OSi}$ (М.в. 382,53), ЖХ-МС (EI) m/e 383 (M^++H).

(3S)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил ((S)-39).

В 5-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную воздушной мешалкой, холодильником, термопарой и насадкой для ввода азота, загружали (3S)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил ((S)-38, 82,3 г, 0,215 моль), ацетонитрил (1510 мл), воду (135 мл) и твердый литий тетрафторборат (LiBF_4 , 206 г, 2,15 моль, 10,0 экв.). Полученную реакционную смесь подогревали до кипения и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 24-36 ч. Когда ВЭЖХ и ТСХ указывали на завершение данной реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли водный раствор гидроксида аммония (NH_4OH) (20% объем/объем) для установления pH 9-10. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15-24 ч. Когда ВЭЖХ и ТСХ указывали на завершение реакции депротектирования, реакционную смесь фильтровали через целиковую подушку для удаления нерастворимых материалов. Целиковую подушку промывали этилацетатом (500 мл). Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (1 л) и затем промывали 20% водным раствором хлорида натрия (NaCl) (1 л). Водную фракцию подвергали обратной экстракции этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические фракции затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителей с образованием густой суспензии белого цвета. Суспензию обрабатывали водой (2 л), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации, и влажную фильтрационную лепешку промывали метил трет-бутиловым эфиром (MTBE, 500 мл) и гептаном (500 мл), и затем высушивали при 50°C в вакуумной печи до постоянного веса. Затем высушенный, неочищенный продукт (45 г) перекристаллизовывали в этаноле (500 мл) и гептане (350 мл) с получением (3S)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрила ((S)-39, 42,8 г, 54,2 г теоретический, 79% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Для (S)-39: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 12,1 (шир.с, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,59 (д, 1Н, $J=3,5$ Гц), 6,98 (д, 1Н, $J=3,5$ Гц), 4,98 (м, 1Н), 3,19 (д, 2Н, $J=6,6$ Гц), 1,57 (д, 3Н, $J=6,6$ Гц); $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6$ (М.в. 252,27), ЖХ-МС (EI) m/e 253 (M^++H).



2-циано-4,4-диэтилокси-масляная кислота, этиловый эфир (4).

Бромоацетальдегид диэтилацеталь (3, 541 г, 2,75 моль) добавляли к суспензии порошкового карбоната калия (379,6 г, 2,75 моль, 1,0 экв.) и йодида натрия (33 г, 0,22 моль, 0,08 экв.) в этилцианоацетате (2, 1,55 кг, 13,75 моль, 5,0 экв.). После добавления альдегида к реакционной смеси полученный раствор приобретал желтую окраску. Данную реакционную смесь медленно нагревали до 140-150°C, собирая летучий материал в ловушку Дина-Старка. Этот материал отбрасывали. При 140°C наблюдали довольно энергичное выделение газа. Реакцию контролировали методом газовой хроматографии, и как было найдено, она была практически завершена в течение 90 минут. Нагревание было продолжено в течение дополнительных 45 минут, когда выделение газа, как наблюдали, прекратилось. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между 4 л воды и 2 л метил трет-бутилового эфира (МТВЕ). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительными 2 л МТВЕ. Водный слой контролировали на наличие продукта методом газовой хроматографии и затем отбрасывали. Органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем фракционной перегонки (91-105°C при 0,53-0,65 мм/Гг) с получением 2-циано-4,4-диэтилокси-масляной кислоты, этиловый эфир (4, 359,4 г, 630,5 г теоретический, 57%) в виде масла.

Для 4: ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ м.д. 4,60 (т, 1Н, J=5, 6 Гц), 4,15 (м, 3Н), 3,59 (м, 2Н), 3,45 (м, 1Н), 2,11 (т, 2Н, J=6,2 Гц), 1,22 (т, 3Н, J=6,9 Гц), 1,10 (дт, 6Н, J=7,1, 6,9 Гц).

7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-ол (7).

Формамидин ацетат (5, 1,04 кг, 10 моль, 1,25 экв.) добавляли к 7,52 л (21 вес.%) этоксида натрия (EtONa) в этаноле (EtOH, 62,5 экв.), и полученный раствор перемешивали в течение 60 минут. Затем добавляли 2-циано-4,4-диэтилокси-масляную кислоту, этиловый эфир (4, 1,8 кг, 8,0 моль), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение семи часов. Перемешивание прекращали, когда данный раствор охлаждался, и твердые вещества оседали. Супернатантный этанольный раствор удаляли, оставляя твердое вещество на дне реакционной колбы. Этанол выпаривали, и остаток добавляли к твердому веществу, оставшемуся в реакционной колбе, с водой и льдом в соотношении 600 мл/моль. К полученному раствору добавляли 6 н. водный раствор HCl при соотношении 500 мл/моль при 15°C. Затем полученный раствор нагревали при 45°C в течение 45 минут. Данный раствор повторно охлаждали до 15°C, и величина pH была установлена на уровне 8,0 путем добавления водного гидроксида аммония. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (2×225 мл/моль) и извлекали сухим. Твердое вещество дополнительно промывали смесью 1:1 этилацетат/гептан (500 мл/моль), затем гептаном (2×250 мл/моль) и высушивали в вакууме с получением 7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-ола (7, 738,6 г, 1081 г теоретический, 68,3%) в виде кристаллического материала желто-коричневого-желтого цвета.

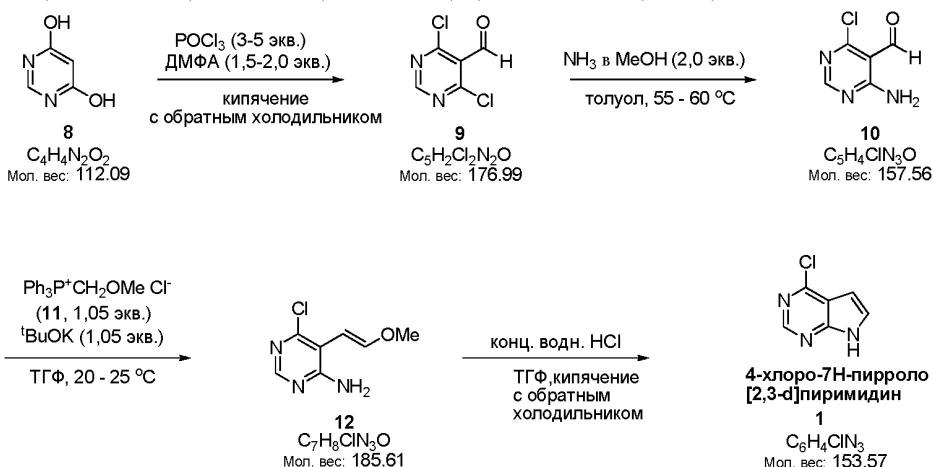
Для 7: ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ м.д. 11,88 (шир.с, 1Н), 11,80 (шир.с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,02 (дд, 1Н, J=3,2, 2,3 Гц), 6,42 (дд, 1Н, J=3,5, 2,3 Гц); C₆H₅N₃O (М.в. 135,12), ЖХ-МС (EI) t/e 136 (M⁺+H) и (M⁺+Na) m/e 158.

4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин (1).

4-гидрокси-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин (7, 306 г, 2,25 моль) добавляли порциями в течение 20 мин к оксихлориду фосфора (1050 мл, 1727 г, 11,26 моль, 5,0 экв.). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем эту суспензию медленно нагревали до кипения, и выделяющуюся хлористоводородную кислоту очищали путем пропускания через 20% раствор гидроксида натрия. Кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 30 мин после перехода всего материала в раствор. Реакционную смесь охлаждали до 60°C и затем выливали на лед (5 кг) при перемешивании. Перемешивание продолжали в течение 20 мин, и затем медленно, порциями добавляли карбонат калия с установлением pH 7,5. Для поддержания температуры на уровне ниже 20°C необязательно добавляли лед. Осадок собирали путем фильтрации, хорошо промывали водой и высушивали в вакуумной

печи (30°C). Неочищенный материал растворяли в этилацетате и перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа. Этот раствор обрабатывали древесным углем, перемешивали при 50°C в течение дополнительных 20 минут и фильтровали в горячем состоянии через целинит. Полученный раствор концентрировали до 900 мл и охлаждали на ледяной бане при перемешивании. Осадок собирали путем фильтрации, промывали небольшим объемом холодного этилацетата и сушили в вакуумной печи (40°C) с получением 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (1, 227 г, 334,8 г теоретический, 67,8%) в виде кристаллического твердого вещества желтого-коричневого цвета. Дополнительное концентрирование маточного раствора дало добавочное количество необходимого продукта (5-10%) в виде кристаллов желтого-коричневого цвета меньшей чистоты.

Для 1: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 12,58 (шир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 6,59 (д, 1H, $J=3,5$ Гц); $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_3$ (М.в. 153,57), ЖХ-МС (EI) m/e 154/156 (M^++H).



4,6-дихлорпирамидин-5-карбальдегид (9).

В 5-л 4-горлой колбе, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой, холодильником, термопарой и системой очистки N_2 в водном NaOH очистительном растворе, оксихлорид фосфора (1 л, 10,572 моль, 4,82 экв.) охлаждали на бане лед/соль. По каплям добавляли N,N -диметилформамид (ДМФА, 320 мл, 4,138 моль, 1,85 экв.) при $0\pm 2^{\circ}\text{C}$. После добавления приблизительно 100 мл ДМФА (приблизительно 0,5 ч) происходила кристаллизация, и температура реакционной смеси повышалась от 0 до 10°C . Введение прекращали, и данную смесь повторно охлаждали до приблизительно 2°C . Оставшийся ДМФА вводили в течение 2,5 часа при менее 8°C . Сuspensia становилась очень густой, что делало перемешивание затруднительным. Когда добавление ДМФА было завершено, смесь перемешивали в течение 0,5 часа при $3\text{-}5^{\circ}\text{C}$. Порционно, в виде твердого вещества добавляли 4,6-дигидроксипирамидин (8, 250 г, 2,232 моль). После того, как была добавлена примерно одна треть 4,6-дигидроксипирамидина, реакционная смесь становилась более подвижной, и имела место медленное экзотермическое явление с повышением температуры реакции до приблизительно 12°C в течение 0,5 ч. Оставшийся 4,6-дигидроксипирамидин добавляли порционно в течение 0,25 ч при повышении температуры реакции от 12 до 27°C . Температуру реакционной смеси поддерживали на уровне $25\text{-}27^{\circ}\text{C}$ путем периодического охлаждения, во время которого супензия желтого цвета разрежалась, затем снова загустевала. После затухания экзотермического явления в течение приблизительно 1 часа, реакционную смесь медленно нагревали. Приблизительно при 55°C данная реакционная смесь становилась чрезвычайно густой, и имело место второе мягкое экзотермическое явление. Нагревательную оболочку удаляли, хотя температура реакции продолжала повышаться до приблизительно 63°C и оставалась такой в течение нескольких минут перед ее падением. Нагревание смеси было возобновлено до достижения слабого кипения (около 100°C). Приблизительно при 95°C начиналось устойчивое, довольно быстрое выделение HCl , и данная реакционная смесь постепенно разрежалась и темнела. Через приблизительно 0,5 ч образовывался прозрачный, раствор коричневого цвета с температурой кипения, медленно повышающейся до 115°C в течение 1,25 часа. После кипения в течение 2,5 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Избыток POCl_3 (насколько возможно) удаляли при пониженном давлении (температура бани $45\text{-}50^{\circ}\text{C}$). Густое остаточное масло коричневого цвета очень медленно выливали в холодную H_2O (5 л) в 20-л делительной воронке, добавляя лед необязательно для поддержания водной смеси приблизительно при комнатной температуре. Водную смесь экстрагировали EtOAc (2×3 л, 1×2 л). Объединенные EtOAc экстракты промывали H_2O ($2\times 2,5$ л), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1 л), солевым раствором (1 л), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (при температуре бани 35°C) с получением неочищенного 4,6-дихлорпирамидин-5-карбальдегида (9, 270 г, 395 г теоретический, 68,4%) в виде твердого вещества желто-оранжевого цвета. 20-г порция данного неочищенного материала была подвергнута очистке методом дистилляции Кугель-

ропа (Kugelrohr) (при температуре печи 90-100°C, 225 мторр) с получением 15,3 г чистого 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (9) в виде твердого вещества белого цвета, которое приобрело желтую окраску при выдержке при комнатной температуре. (При выдержке неочищенный 9 подвергается медленному гидролизу с образованием HCl. Перед использованием на последующей стадии неочищенный 9 растворяли в смеси EtOAc и толуола и фильтровали для удаления нерастворимого материала. Фильтрат промывали H₂O, насыщенным раствором NaHCO₃, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество желтого цвета использовали на следующий день.)

Для 9: ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ м.д. 10,46 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н).

4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (10).

Раствор 7 М NH₃ в MeOH (265 мл, 1,8602 моль, 2,0 экв.) добавляли в течение 1,25 ч к раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (9, 163,7 г, 0,9301 моль) в толуоле (3 л). Температуру реакционной смеси медленно повышали от 2 0 до 26°C, и образовывалась суспензия желтого цвета. Для поддержания температуры реакции на уровне не выше 26°C применяли слабое охлаждение. Данную суспензию перемешивали в течение 3,5 ч при комнатной температуре, и затем твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали EtOAc (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и твердое вещество растирали со смесью толуол/гептан (2:1 объем/объем, 600 мл), фильтровали и высушивали с получением 71,1 г 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида (10) в виде твердого вещества желтого цвета. Исходное твердое вещество, отфильтрованное из реакционной смеси, содержало дополнительный 10. Данный продукт экстрагировали из отфильтрованного твердого вещества путем размешивания в EtOAc (1,25 л) в течение 1,5 ч, фильтрации, затем размешивания в ТГФ (750 мл) в течение 1 ч и фильтрования. EtOAc и ТГФ фильтраты концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество растирали со смесью толуол/гептан (2:1 объем/объем, 450 мл), фильтровали и высушивали с получением дополнительных 44,1 г 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида (10) в виде твердого вещества желтого цвета. Объединенный выход 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида (10, 115,2 г, 146,5 г теоретический) составлял 78,6%.

Для 10: ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ м.д. 10,23 (с, 1Н), 8,71 (шир.с., 1Н), 8,55 (шир.с., 1Н), 8,39 (с, 1Н); C₅H₄CIN₃O (М.в. 157,56), ЖХ-МС (EI) m/e 158 (M⁺+H).

6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламин (12).

Суспензию (метоксиметил)трифенил-фосфоний хлорида (11, 276,0 г, 0,807 моль, 1,1 экв.) в ТГФ (1,5 л) охлаждали на бане лед/соль до -2°C, и добавляли 1 М KO⁺Vn в ТГФ (807 мл, 0,807 моль, 1,1 экв.) в течение 1,5 ч при температуре от -2 до -3°C. Смесь глубокого красно-оранжевого цвета перемешивали в течение 1 ч при температуре от -2 до -3°C. Затем к реакционной смеси порционно добавляли 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (10, 115,2 г, 0,7338 моль, 1,0 экв.) в виде твердого вещества с использованием ТГФ (200 мл) для ополаскивания контейнера и воронки. При добавлении температура реакционной смеси повышалась от -3 до 13°C, и появлялась коричневая окраска.

Когда температура реакции падала до 10°C, охлаждающую баню убирали, и данную реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 42 ч. Реакционную смесь охлаждали до -2°C и затем гасили путем медленного добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (750 мл). Данную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части ТГФ. Остаток распределяли между EtOAc (3 л) и H₂O (1 л). Органическую фазу фильтровали для удаления нерастворимого материала с поверхности раздела, затем экстрагировали 2 н. HCl (4×250 мл) и затем 3 н. HCl (2×250 мл). Объединенные HCl экстракты подвергали обратной экстракции EtOAc (500 мл), затем фильтровали через целик для удаления нерастворимого материала. Фильтрат охлаждали на бане лед/солевой раствор, доводили до pH 8 с помощью 6 н. водного раствора NaOH и экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенные EtOAc экстракты промывали солевым раствором (1 л), высушивали над Na₂SO₄, перемешивали с древесным углем (10 г) и силикагелем (10 г) в течение 1 ч. Данную смесь фильтровали через целик, промывая целиковую подушку EtOAc (1 л). Фильтрат концентрировали путем совместного выпаривания остаточного EtOAc с гептаном (500 мл). Полученное твердое вещество желто-коричневого цвета откачивали в высоком вакууме в течение 2 ч с получением неочищенного 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина (12, 72,3 г, 136,2 г теоретический, 53,1%). Неочищенный 12 использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Пробу неочищенного 12 (2,3 г) подвергали очистке методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-35% EtOAc/гептан, с получением 1,7 г чистого 12 в виде твердого вещества белого цвета, которое являлось 1:2 смесью Е/Z-изомеров.

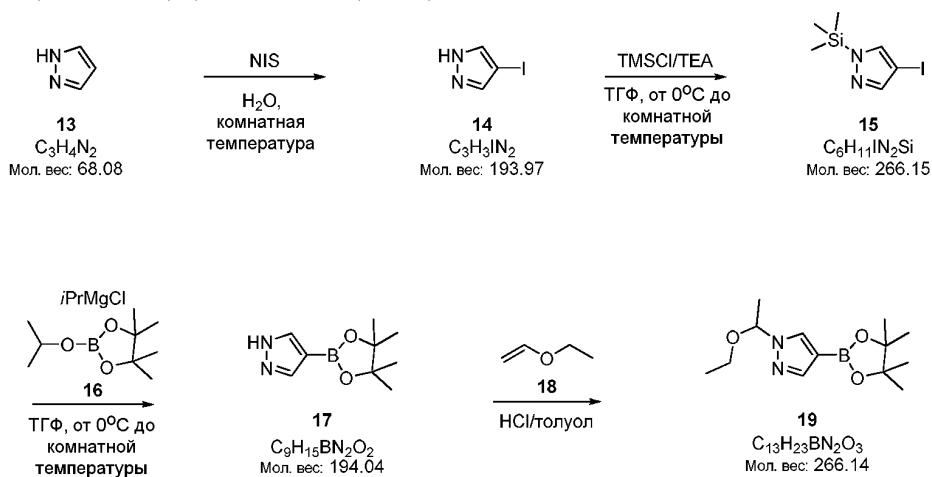
Для 12: ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) для Е-изомера: δ м.д. 8,02 (с, 1Н), 7,08 (шир.с., 2Н), 6,92 (д, 1Н, J=13,1), 5,35 (д, 1Н, J=13,0 Гц), 3,68 (с, 3Н) и для Z-изомера: δ м.д. 8,06 (с, 1Н), 7,08 (шир.с., 2Н), 6,37 (д, 1Н, J=6, 8 Гц), 5,02 (д, 1Н, J=6,7 Гц), 3,69 (с, 3Н); C₇H₈CIN₃O (М.в. 185,61), ЖХ-МС (EI) m/e 186/188 (M⁺+H).

4-хлор-7Н-[пирроло[2,3-d]пиримидин (1).

Концентрированную HCl (5 мл) добавляли к раствору неочищенного 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина (12, 70,0 г, 0,3784 моль) в ТГФ (700 мл), и полученную реакцион-

ную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7,5 ч. При нагревании образовалась суспензия светлого цвета, которая постепенно повторно растворялась. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли твердый NaHCO₃ (15 г), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли древесный уголь (7 г), силикагель (7 г) и Na₂SO₄ (20 г), и смесь нагревали до 40°C. Данную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целинит, промывая целиновую подушку ТГФ (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-хлор-7Н-[пирроло[2,3-д]пирамидина (1, 58,1 г, 58,1 г теоретический, 100%) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета. Этот неочищенный продукт растворяли в EtOAc (1 л) при 50-55°C и обрабатывали активированным древесным углем (3 г). Данную смесь фильтровали в теплом состоянии через целинит, промывая целиновую подушку теплым EtOAc (250 мл). Данный фильтрат концентрировали до приблизительно 500 мл, и суспензию оставляли на ночь. Суспензию охлаждали до 0-5°C в течение 2 ч, и затем твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество высушивали с получением чистого 4-хлор-7Н-[пирроло[2,3-д]пирамидина (1, 54,5 г, 58,1 г теоретический, 94%) в виде кристаллов желто-коричневого цвета.

Для 1: ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 12,58 (шир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=3,5 Гц), 6,59 (д, 1H, J=3,5 Гц); ЖХ-МС (EI) m/e 154/156 (M⁺+H).



4-йодпиразол (14).

Колбу, снабженную насадкой для ввода азота, капельной воронкой, термопарной гильзой и механической мешалкой, загружали пиразолом (13, 450 г, 6,62 моль) и тетрагидрофураном (5 л). Смесь охлаждали до 10°C, и порциями добавляли N-йодсукцинимид (NIS, 1490 г, 6,62 моль, 1,0 экв.) в виде твердого вещества. Реакционную смесь (тонкая суспензия) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа (в зависимости от температуры окружающей среды может потребоваться большее время реакции). Затем данную смесь фильтровали, и ТГФ удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в этилацетате (6 л), и нерастворимые материалы отфильтровывали. Фильтрат темного цвета последовательно промывали водным насыщенным раствором тиосульфата натрия (2×3 л) (органический слой светлел до бледно-желтого цвета), водой (2×3 л) и солевым раствором (2 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-йодпиразола (14, 1138 г, 1284,1 г теоретический, 88,6%) в виде твердого вещества белого-бледно-желтого цвета после высушивания в вакуумной печи при 30°C в течение ночи.

Для 14: ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 13,17 (шир.с, 1H), 7,93 (шир.с, 1H), 7,55 (шир.с, 1H); C₃H₃IN₂ (М.в. 193,97), ЖХ-МС (EI) m/e 195 (M⁺+H).

1-триметилсилил-4-йодпиразол (15).

В колбу, снабженную обратным холодильником, насадкой для ввода азота, механической мешалкой и термопарной гильзой, загружали 4-йодпиразол (14, 200 г, 1,03 моль) и ТГФ (2 л). К этому раствору добавляли триэтиламин (TEA, 158 мл, 1,13 моль, 1,1 экв.), и полученный раствор охлаждали до 0°C на бане лед/солевой раствор. К этому раствору добавляли хлортриметилсилан (TMS-Cl, 137 мл, 1,08 моль, 1,05 экв.) при быстром перемешивании, позволяющем достигать температуры 18°C.

(Реакционная смесь становилась очень густой и трудноперемешиваемой, но со временем становилась управляемой). Когда экзотерма затухала, холодную баню удаляли, и реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Данную реакцию контролировали методом газовой хроматографии, и, как было найдено, она практически завершалась приблизительно через 1 час (отбор проб реакционной смеси должен проводиться в условиях отсутствия воздуха, и проба должна разбавляться безводным растворителем для предупреждения TMS гидролиза). Затем реакционную смесь разбавляли гептаном (2 л) и затем фильтровали в среде азота. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении, продувая ро-

торный испаритель азотом. Остаточное масло разбавляли гептаном (1л) и повторно концентрировали. Если твердое вещество образовывалось при добавлении гептана, необходимо было второе фильтрование. Затем остаток дистиллировали при пониженном давлении (70-90°C приблизительно при 0,5 торр) с использованием Кугельбора (Kugelohr) с получением 1-триметилсилил-4-йодпиразола (15, 263 г, 274,1 г теоретический, 96%) в виде бесцветного масла. (Этот материал следует все время держать в атмосфере азота, поскольку TMS группа быстро гидролизуется.) Впоследствии заявителями было найдено, что 1-триметилсилил-4-йодпиразол может быть получен путем нагревания йодпиразола (14) с 2 эквивалентами гексаметилдисилазана в течение 1 ч.

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (17).

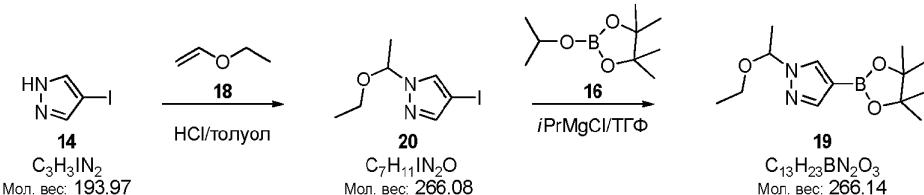
Колбу, снабженную механической мешалкой, насадкой для ввода азота, капельной воронкой и термопарной гильзой, загружали 1-триметилсилил-4-йодпиразолом (15, 225,1 г, 0,85 моль) и ТГФ (2200 мл). Эту смесь охлаждали до -6°C на бане лед/соль/солевой раствор, и добавляли изопропил магний хлорид (2М в ТГФ, 510 мл, 1,02 моль, 1,2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 0°C. Степень обмена металла/галоген контролировали методом газовой хроматографии, и, как было найдено, реакция завершалась через приблизительно 10 минут. К раствору оранжево-коричневого цвета медленно добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (изопропилпинаконборат, 16, 347 мл, 1,7 моль, 2,0 экв.), сначала поддерживая температуру ниже 0°C, и затем довольно быстро после введения примерно 1/2 соединения, позволяя температуре подняться до 5°C (реакционная смесь стала очень густой и затем медленно разрежалась). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, и затем подогревали до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 6°C, и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2,2 л) с повышением температуры до 25°C. Данную смесь перемешивали в течение 5 минут, и затем разбавляли толуолом (10 л). Слои разделяли (большое количество твердого вещества присутствует в водном слое), и органический слой последовательно промывали водой (6×2,2 л), солевым раствором (2×2,2 л), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаточный толуол выпаривали совместно с гептаном с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (17, 90,3 г, 164,9 г теоретический, 54,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

Для 17: ^1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 13,08 (шир.c, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 1,23 (с, 12H); C₉H₁₅BN₂O₂ (М.в. 194,04), ЖХ-МС (EI) m/e 195 (M⁺+H).

1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (19).

22-л 4-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, термопарной гильзой, капельной воронкой, холодильником и насадкой для ввода азота, загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (17, 1,42 кг, 7,32 моль), толуолом (9,5 л) и этилвиниловым эфиром (18, 790,5 г, 1050 мл, 10,98 моль, 1,50 экв.). Через капельную воронку добавляли в течение 10 минут 4 М HCl в диоксане (50 мл), и полученную реакционную смесь нагревали при 35-40°C в течение 7 ч с получением прозрачного гомогенного раствора. Когда, согласно газово-хроматографическому анализу, данная реакция была завершена, добавляли твердый NaHCO₃ (130 г), и смесь перемешивали в течение 1 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли гептан (200 мл), чтобы вызвать кристаллизацию. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакуумной печи с получением 1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (19, 1,896 кг, 1,948 кг теоретический, 97,3%) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета.

Для 19: ^1H -ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,09 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,55 (кв., 1H, J=6, 1 Гц), 3,37 (дкв., 1H, J=7,1, 9,6 Гц), 3,12 (дкв., 1H, J=7,0, 9,7 Гц), 1,56 (д, 3H, J=6,0 Гц), 1,24 (с, 12H), 1,00 (т, 3H, J=7,0 Гц); C₁₃H₂₃BN₂O₃ (М.в. 266,14), ЖХ-МС (EI) m/e 267 (M⁺+H).



1-(этоксиэтил)-4-йод-1Н-пиразол (20).

22-л 4-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, термопарной гильзой, насадкой для ввода N₂ и холодильником, загружали 4-йод-1Н-пиразолом (14, 1,00 кг, 5,16 моль) и толуолом (10 л), и добавляли этилвиниловый эфир (18, 557 г, 740 мл, 7,73 моль, 1,5 экв.). К данной суспензии в течение 5 минут добавляли 4 М HCl в диоксане (32 мл, 0,128 моль, 0,025 экв.) с образованием несколько более густой суспензии белого цвета. Смесь осторожно нагревали до 35-40°C, и приблизительно при 40°C имела место мягкая экзотермическая реакция с быстрым растворением всех твердых веществ и образованием прозрачного раствора светло-желтого цвета. Данную реакционную смесь нагревали до приблизительно 40°C в течение дополнительных 0,5 ч, пока анализ, проведенный методом газовой хроматографии, не

указывал на завершение реакции. Раствор охлаждали до 25–30°C, и добавляли твердый NaHCO₃ (108 г, 1,29 моль, 0,25 экв.). Данную суспензию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре для обеспечения полной нейтрализации HCl. Затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаточную жидкость подвергали фракционной перегонке с получением 1-(этоксиэтил)-4-йод-1Н-пиразола (20, 1,346 кг, 1,373 кг теоретический, 98%) в виде жидкости бледно-желтого цвета (Т.кип. 89–93° при приблизительно 1 торр).

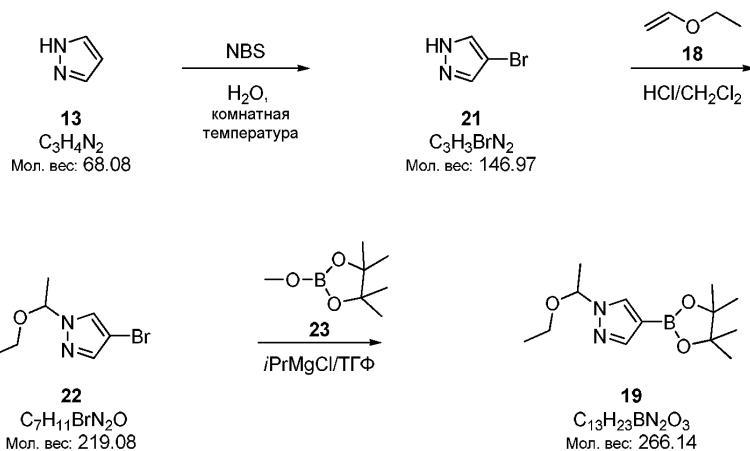
Для 20: ¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц) δ м.д. 7,61 (с, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 5,46 (кв., 1Н, J=6,0 Гц), 3,48-3,23 (м, 2Н), 1,60 (д, 3Н, J=6,0 Гц), 1,11 (т, 3Н, J=7,0 Гц); C₇H₁₁IN₂O (М.в. 266,08), ЖХ-МС (EI) m/e 267 (M⁺+H).

2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (16) 5-л 4-горлую колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой, насадкой для ввода N₂ и термопарной гильзой, хорошо промывали N₂ и загружали изопропил боратом (2,673 л, 11,5 моль, 1,15 экв.) и пинаконом (1,179 кг, 10 моль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником (80–85°) в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, переносили в 5-л 4-горлую колбу, снабженную 24-дюймовой (0,61-м) колонкой Vigreux, магнитной мешалкой и термопарной гильзой. Данную смесь перегоняли при атмосферном давлении в атмосфере азота. После удаления низкокипящей фракции (Т.кип. 90–180°), которая содержала, главным образом, 2-пропанол и изопропилборат (анализ методом газовой хроматографии), завершающая перегонка давала 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (10, 1,628 кг, 1,86 кг теоретический, 87,5%) в виде бесцветной жидкости (Т.пл. 180–185°C с чистотой, определенной методом газовой хроматографии, более 97,5%). Данный материал хранили в надежно герметизированных сосудах для минимизации гидролиза.

1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (19).

22-л 4-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, термопарной гильзой, капельной воронкой и насадкой для ввода N₂, загружали 1-(этоксиэтил)-4-йод-1Н-пиразолом (20, 700,0 г, 2,63 моль) и ТГФ (5,5 л). Полученный раствор охлаждали до температуры в области -12–15°C. Через капельную воронку в течение 30 минут добавляли раствор 2 M i-PrMgCl в ТГФ (1513 мл, 3,03 моль, 1,15 экв.), поддерживая температуру реакции на уровне ниже -5°C, и суспензию желто-коричневого цвета перемешивали при ниже -5°C в течение 0,75 ч. Полученную реакционную смесь дополнительно охлаждали до -15°C, и через капельную воронку быстро вводили 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (16, 734 г, 805 мл, 3,95 моль, 1,5 экв.) при повышении температуры реакции до приблизительно -5°. [Замечание: предыдущее исследование с аналогичным TMS-защищенным пиразолом показало, что медленное добавление 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолана приводило к меньшему выходу.] Образовывался почти прозрачный раствор светло-коричневого цвета с последующим повторным образованием светлой суспензии сероватого цвета. Затем охлаждающую баню убирали, и реакционную смесь подогревали до 16°C в течение 0,75 ч. Данную смесь выливали в 50-л делительную воронку, содержащую перемешиваемый насыщенный водный раствор NH₄Cl (4 л). Смесь разбавляли толуолом (8 л), гептаном (8 л) и H₂O (2 л). Водную фазу удаляли, и органическую фазу промывали теплой (30°C) H₂O (4×3 л) и насыщенным солевым раствором (2×3 л). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаточный толуол дополнительно удаляли путем совместного выпаривания с гептаном (2 л). Остаточное масло переносили в 4-л лабораторный стакан с использованием минимального количества гептана (100 мл) и посредством царапания стенок инициировали кристаллизацию. Твердое вещество отфильтровывали, промывали гептаном (200 мл) и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при 30–40°C. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток выдерживали в течение ночи. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали гептаном (100 мл) и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при 30–40°C. Две собранные порции объединяли с получением 1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (19, 596 г, 700 г теоретический, 85,1%) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета.

Для 19: ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,09 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 5,55 (кв., 1Н, J=6,1 Гц), 3,37 (дкв., 1Н, J=7,1, 9,6 Гц), 3,12 (дкв., 1Н, J=7,0, 9,7 Гц), 1,56 (д, 3Н, J=6,0 Гц), 1,24 (с, 12Н), 1,00 (т, 3Н, J=7,0 Гц); C₁₃H₂₃BN₂O₃ (М.в. 266,14), ЖХ-МС (EI) m/e 267 (M⁺+H).



4-бромпиразол (21).

Пиразол (13, 34,0 г, 0,5 моль) и NBS (89,0 г, 0,5 моль, 1,0 экв.) суспензировали в воде (625 мл). Полученную супензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бромпиразола (21, 72,0 г, 73,5 г теоретический, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета (чистота, определенная методом газовой хроматографии, составляла более 98%).

4-бром-1-(этоксиэтил)-1Н-пиразол (22).

К раствору 4-бромпиразола (21, 70,0 г, 0,476 моль) в CH_2Cl_2 (600 мл) добавляли раствор 3,1 М HCl в диоксане (4 мл) и этиловиниловом эфире (18, 41 г, 0,569 моль, 1,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Данную реакцию гасили водным NaHCO_3 , и два слоя разделяли. Органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 4-бром-1-(этоксиэтил)-1Н-пиразола (22, 113 г, 104,3 г теоретический, 97% выход) в виде маслянистого продукта (чистота, определенная методом газовой хроматографии: 89%), который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (19).

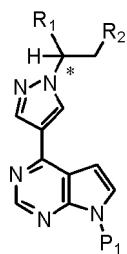
К 100 мл раствора $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (50 ммоль, 1,8 экв.) при комнатной температуре добавляли 4-бром-1-(этоксиэтил)-1Н-пиразол (22, 6,15 г, 28 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и затем охлаждали до -20°C . Затем к реакционной смеси добавляли метоксипинаконборат (23, 10,6 г, 67 ммоль, 2,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при $0-10^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Для гашения данной реакции добавляли водный NH_4Cl . Затем смесь экстрагировали петролейным эфиром (PE). Объединенные PE экстракты промывали насыщенным NaHCO_3 , высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Данный неочищенный продукт кристаллизовали в PE с получением 1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (19, 4,2 г, 7,45 г теоретический, 56,4% выход) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета (чистота, определенная методом газовой хроматографии: приблизительно 99%).

Для 19: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,09 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,55 (кв., 1H, $J=6,1$ Гц), 3,37 (дкв., 1H $J=7,1, 9,6$ Гц), 3,12 (дкв., 1H, $J=7,0, 9,7$ Гц), 1,56 (д, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,24 (с, 12H), 1,00 (т, 3H, $J=7,0$ Гц); $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$ (М.в. 266,14), ЖХ-МС (EI) m/e 267 (M^++H).

Был описан ряд вариантов данного изобретения. Тем не менее, понятно, что могут быть сделаны различные модификации без отхода от сути и объема данного изобретения. Соответственно, другие варианты находятся в пределах последующей формулы изобретения.

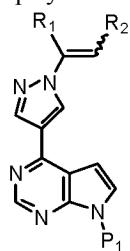
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы I



I

который включает реакцию соединения формулы II



II

с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования;

где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила;R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂, -C(=O)O-R₃ и циано;R₃ выбирают из C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-фторалкила;

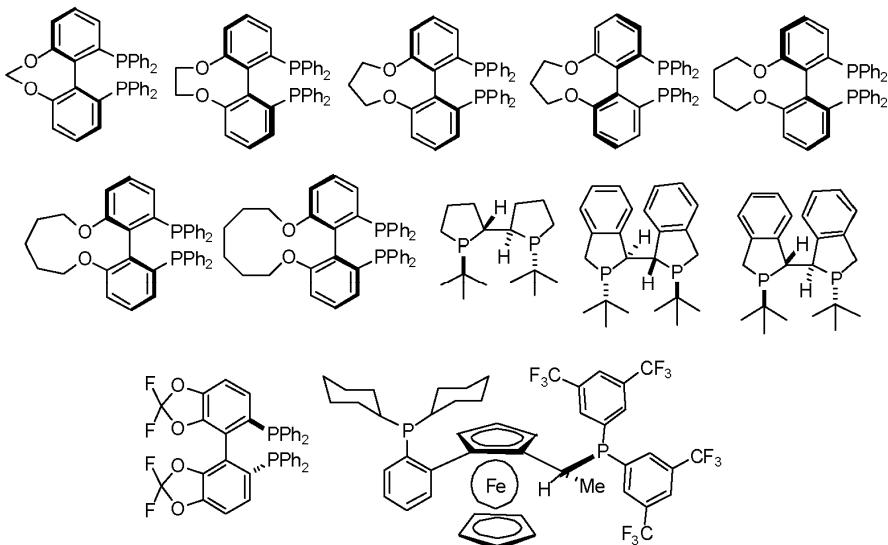
и P₁ представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилилметил, N,N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиридинил (THP), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM) или N-пивалоилоксиметил (POM).

2. Способ по п.1, где указанная композиция содержит энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы I; и указанным катализатором гидрирования является рутениевый или родиевый катализатор, имеющий L₁; где L₁ представляет собой хиральный фосфиновый лиганд.

3. Способ по п.2, где указанный энантиомерный избыток равняется или превышает 90%.

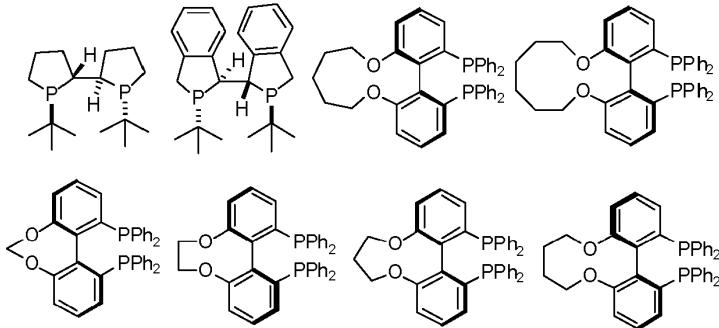
4. Способ по п.2, где указанный энантиомерный избыток равняется или превышает 99%.

5. Способ по п.2, где указанный хиральный фосфиновый лиганд выбирают из одного из следующих:



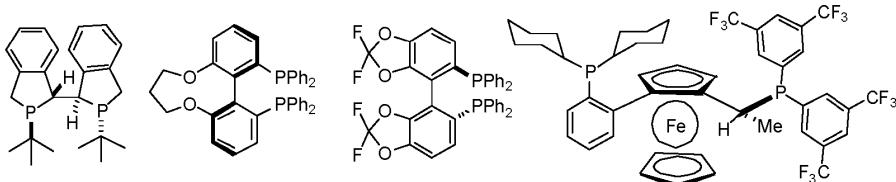
6. Способ по п.2, где указанная композиция содержит энантиомерный избыток (S)-энантиомера соединения формулы I.

7. Способ по п.6, где L_1 выбирают из одного из следующих лигандов:

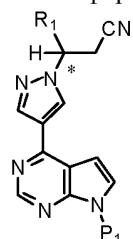


8. Способ по п.2, где указанная композиция содержит энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы I.

9. Способ по п.8, где L_1 выбирают из одного из следующих лигандов:



10. Способ по любому из пп.2-9, где соединение формулы I является соединением формулы Ia



Ia

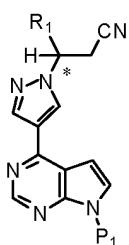
где * указывает на хиральный углерод;

R_1 выбирают из C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -фторалкила; и

P_1 представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(trimетилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилиметил, N,N' -диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксимиетил (BOM), 2-тетрагидропиридинил (THP), 2-(trimетилсилил)этоксимиетил (SEM) или N -пивалоилоксимиетил (POM).

11. Способ по любому из пп.2-9, где R_2 является $-C(=O)-NH_2$.

12. Способ по п.11, включающий реакцию дегидратации соединения формулы I, где R_2 является $-C(=O)-NH_2$, с получением соединения формулы Ia



Ia

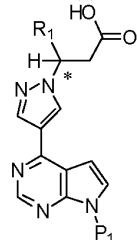
где R_1 и P_1 имеют значения, определенные в п.1.

13. Способ по п.12, где указанные условия дегидратации включают трихлорацетил хлорид в присутствии триэтиламина.

14. Способ по любому одному из пп.2-9, где R_2 является $-C(=O)O-R_3$, где R_3 выбирают из C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -фторалкила.

15. Способ по любому одному из пп.2-9, где R_2 является $-C(=O)OCH_3$.

16. Способ по п.14 или 15, включающий реакцию соединения формулы I, где R₂ является -C(=O)OCH₃, с металлгидроксидом с получением соединения формулы Ic



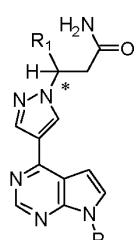
Ic

где R₁ и P₁ имеют значения, определенные в п.1.

17. Способ по п.16, где указанный металл гидроксид представляет собой гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла.

18. Способ по п.16, где указанный металл гидроксид представляет собой гидроксид лития.

19. Способ по любому одному из пп.16-18, включающий реакцию указанного соединения формулы Ic с аммиаком или гидроксидом аммония в присутствии связывающего реагента с получением соединения формулы Ib



Ib

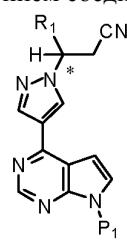
где * указывает на хиральный углерод;

R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илюксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилиметил, N,N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиринил (THP), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM) или N-пивалоилоксиметил (POM).

20. Способ по п.19, где указанный связывающий агент является N,N-карбонилдиimidазолом.

21. Способ по любому из пп.19-20, дополнительно включающий реакцию указанного соединения формулы Ib в условиях дегидратации с получением соединения формулы Ia



Ia

где * указывает на хиральный углерод;

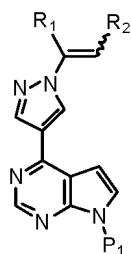
R₁ выбирают из C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-фторалкила; и

P₁ имеет значения, определенные в п.19.

22. Способ по любому одному из пп.2-21, где P₁ является -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃ или -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃.

23. Способ по любому одному из пп.2-22, где R₁ является циклопентилом.

24. Соединение формулы II



II

где R₁ выбирают из C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆фторалкила;

R₂ выбирают из -C(=O)-NH₂ и -C(=O)O-R₃;

R₃ выбирают из C₁₋₄алкила или C₁₋₄фторалкила; и

P₁ представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(trimетилсилил)этоксикарбонил (Teoc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилиметил, N,N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиринил (THP), 2-(trimетилсилил)этоксиметил (SEM) или N-пивалоилоксиметил (POM).

25. Соединение по п.24, где P₁ является -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃ или -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃.

26. Соединение по п.24 или 25, где R₁ является циклопентилом.

