

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202093002** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.07.29**

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

(22) Дата подачи заявки  
**2020.12.31**

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-{1-(ЭТИЛСУЛЬФОНИЛ)-3-[4-(7Н-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ИЛ)-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ]АЗЕТИДИН-3-ИЛ}АЦЕТОНИТРИЛА И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ**

(96) **2020000151 (RU) 2020.12.31**

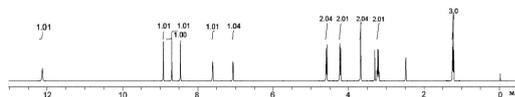
(72) Изобретатель:

(71) Заявитель:  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"АКСЕЛЬФАРМ" (RU)**

**Торчинов Георгий Юрьевич,  
Скорняков Юрий Владимирович,  
Иванов Андрей Сергеевич (RU)**

(74) Представитель:  
**Москалев Е.А. (RU)**

(57) Изобретение относится к химической технологии, а именно к получению 2-{1-(этилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, селективного иммунодепрессанта, обладающего свойствами ингибитора Янус-киназы, а также к продукту, полученному указанным способом. Техническими результатами являются возможность осуществления заявленного способа в одну стадию, масштабируемость, высокий выход (в предпочтительном варианте осуществления изобретения, выше 80%), а также отсутствие необходимости в использовании защитных групп, катализаторов на основе переходных металлов или хроматографической очистки. Способ получения 2-{1-(этилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила заключается в том, что целевой продукт получают взаимодействием 4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина с 2-((1-(этилсульфонил)-3-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрилом в присутствии нитрита натрия и монтмориллонита в качестве гетерогенного катализатора.



**A1**

**202093002**

**202093002**

**A1**

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-{1-(ЭТИЛСУЛЬФОНИЛ)-3-[4-(7Н-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ИЛ)-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ]АЗЕТИДИН-3-ИЛ}АЦЕТОНИТРИЛА И ПРОДУКТ ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

Описание изобретения

**Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к химической технологии, а именно к способу получения 2-{1-(этилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, селективного иммунодепрессанта, обладающего свойствами ингибитора Янус-киназы, а также к продукту, полученному указанным способом.

**Предшествующий уровень техники**

2-{1-(Этилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (международное непатентованное название – барицитиниб) относится к группе селективных иммунодепрессантов. Известен лекарственный препарат «Олумиант» (Olumiant), содержащий барицитиниб в качестве активного ингредиента. Согласно инструкции по медицинскому применению ЛП-005270-201218 «Олумиант» применяется для лечения активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами. Барицитиниб представляет собой селективный и обратимый ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2). Препарат ингибирует активность JAK1, JAK2, тирозинкиназы-2 и, в меньшей степени, JAK3. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют транспортеры сигнала и активаторы транскрипции STAT, которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично

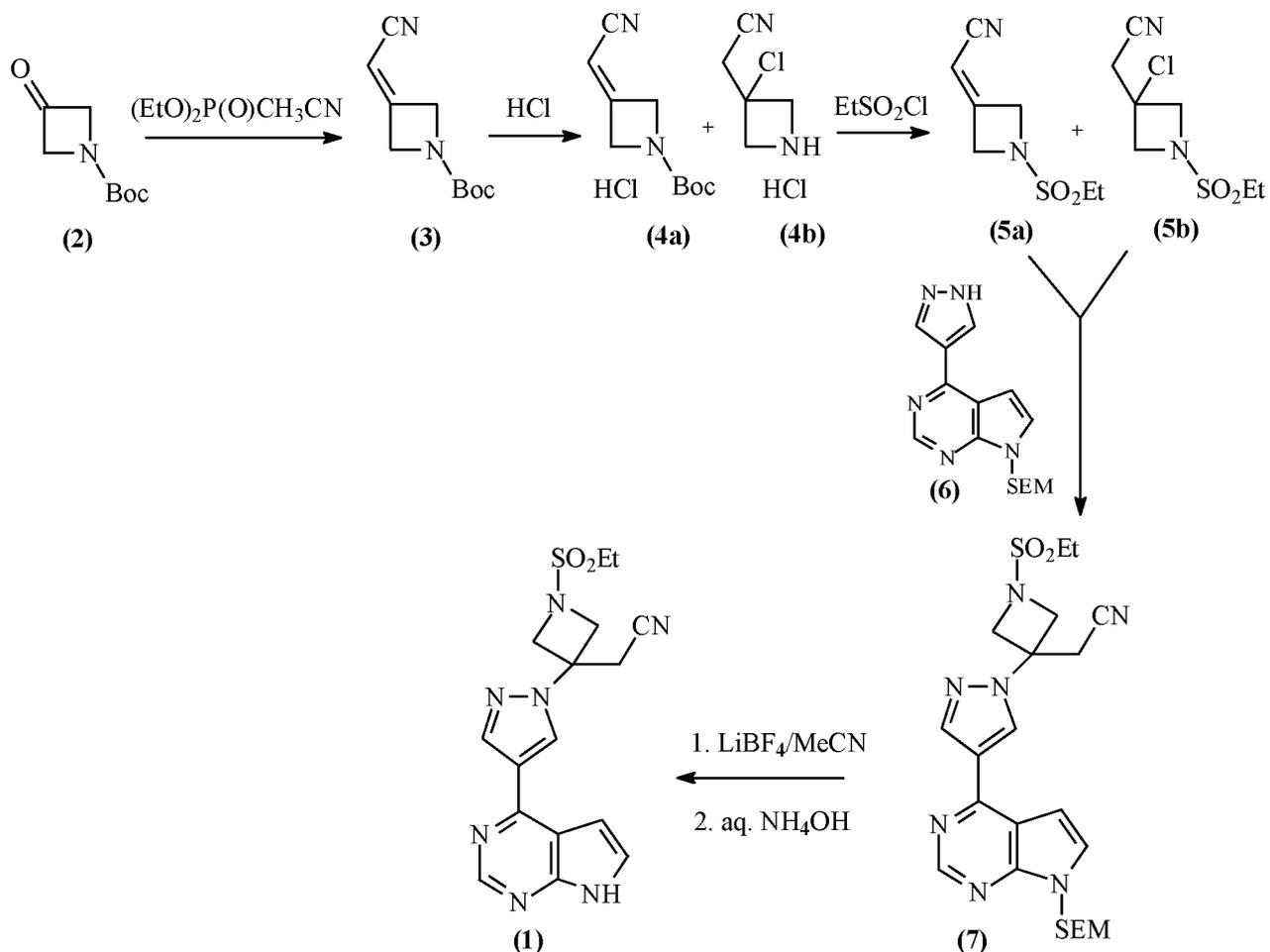
ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT.

Фаза III клинического исследования АСТТ-2 (NCT04401579) показала повышенную эффективность комбинации барицитиниба («Олумиант») и ремдесивира («Веклури») в лечении взрослых пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В частности, было установлено, что указанная комбинация выводит медиану времени выздоровления на уровень 7 дней, тогда как при лечении ремдесивиром это значение составляет 8 дней. Таким образом, использование комбинированной терапии позволяет ускорить выздоровление пациентов на 12,5 %. Также применение данной комбинации в лечении уменьшает численность летальных исходов по сравнению с контрольной группой. [S.C.J. Jorgensen, C.L.Y. Tse, L. Burry, L.D. Dresser «Baricitinib: A review of pharmacology, safety and emerging clinical experience in COVID-19», *Pharmacotherapy*, 2020, 40 (8), 843-856; DOI: 10.1002/PHAR.2438].

Синтез барицитиниба описан в евразийском патенте ЕА 017218 В1 (опубл. 30.10.2012, МПК: C07D 487/04, А61К 31/437, А61Р 35/00). Согласно изобретению, промышленный синтез соли фосфорной кислоты 2-{1-(этилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (схема 1) начинался с 1-*трет*-бутилоксикарбонил-3-азетидинона (**2**). На первой стадии проводили реакцию Хорнера-Вадсворта-Эммонса с использованием 1-*трет*-бутилоксикарбонил-3-азетидинона и диэтилцианометилфосфоната (**2**). Продукт реакции очищали колоночной хроматографией. Полученный *трет*-бутил-3-(цианометилен)азетидин-1-карбоксилат (**3**) деблокировали хлористым водородом. По завершении реакции растворитель отгоняли в вакууме, а твердый осадок суспендировали в ацетонитриле, после чего к суспензии прикапывали диизопропилэтиламин при пониженной температуре до получения гомогенной смеси. Далее в реакционную смесь вносили избыток этансульфонилхлорида. На следующей стадии полученную смесь 2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-илиден)ацетонитрила (**5a**) и 2-(3-хлор-1-

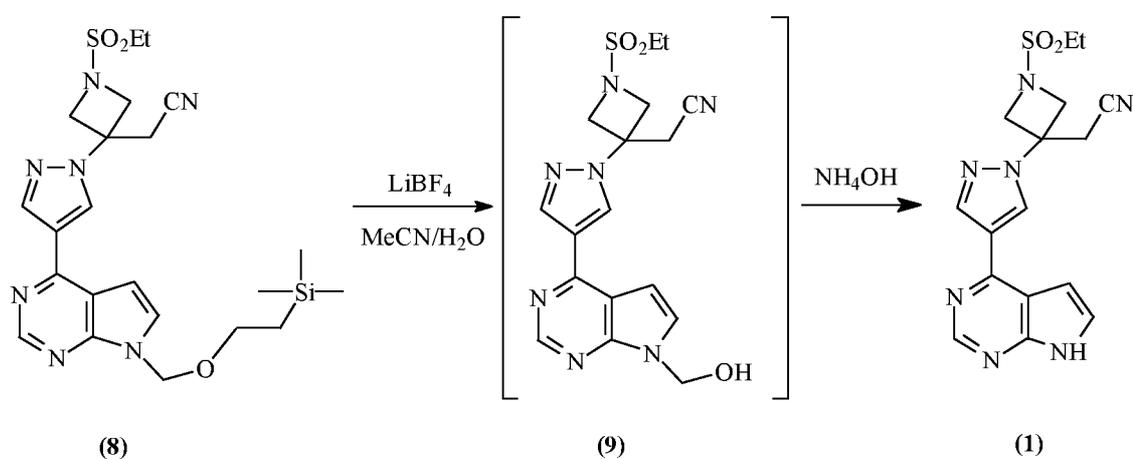
(этилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (**5b**) вводили в реакцию с 4-(1Н-пирозол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидином (**6**) в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7ена (DBU). Полученное соединение (**7**) разбавляли ацетонитрилом и водой и смешивали с тетрафторборатом лития. Реакционную массу сначала нагревали до 75 °С в течение ночи, при дальнейшем охлаждении до 0 °С прибавляли раствор гидроксида аммония при pH 9-10. После разбавления водой образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и гептаном, высушивали. Сырец барицитиниба (**1**) очищали колоночной хроматографией. Суммарный выход барицитиниба (в форме свободного основания) по данному многостадийному синтезу составил 17,3 %. Заключаящим этапом было осуществляли превращение основания барицитиниба в фосфат под действием фосфорной кислоты (на схеме не показано).

Схема 1.



Согласно другому описанному варианту (Схема 2) барицитиниб получали деблокированием 2-(1-этилсульфонил)-3-(4-(7-((2-триметилсилил)этокси)метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (8). Для этого соединение (8) обрабатывали тетрафторборатом лития в водном ацетонитриле при нагревании до 80 °С. Когда по данным ВЭЖХ триметилсилилэтильная часть защитной группы была удалена, в охлажденную до 0 °С реакционную массу, содержащую интермедиат (9), добавляли водный раствор гидроксида аммония до достижения рН 9-10. По окончании реакции добавляли воду, и при интенсивном встряхивании формировался осадок продукта, который фильтровали, промывали водой и гептаном, высушивали и очищали колоночной хроматографией. Выход барицитиниба (1) на данной стадии составил 80,9 %.

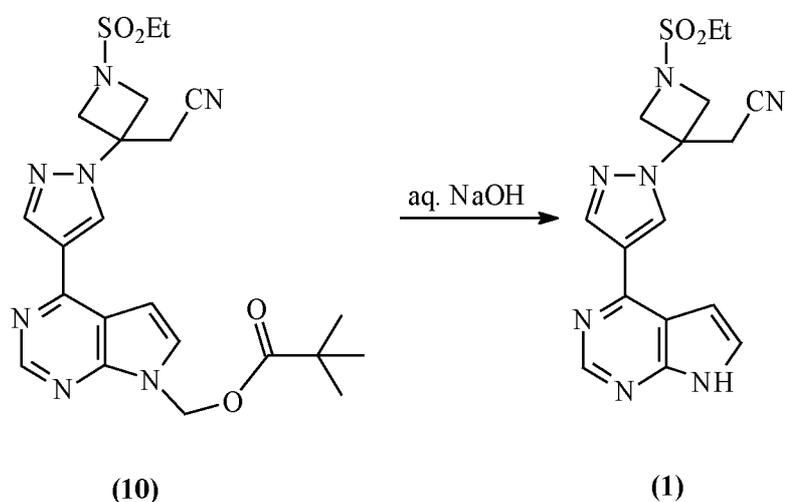
Схема 2.



Еще один вариант получения барицитиниба включал обработку суспензии (4-{1-[3-(цианометил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метилпивалата (10) в метаноле и тетрагидрофуране раствором гидроксида натрия (схема 3). После завершения реакции, основываясь на данных ВЭЖХ, смесь разбавляли водой и нейтрализовали раствором соляной кислоты, доводя до рН 7-7,5. Выпавший

осадок фильтровали и сушили в вакууме. Выход барицитиниба без очистки на одну стадию составил 86 %.

Схема 3.

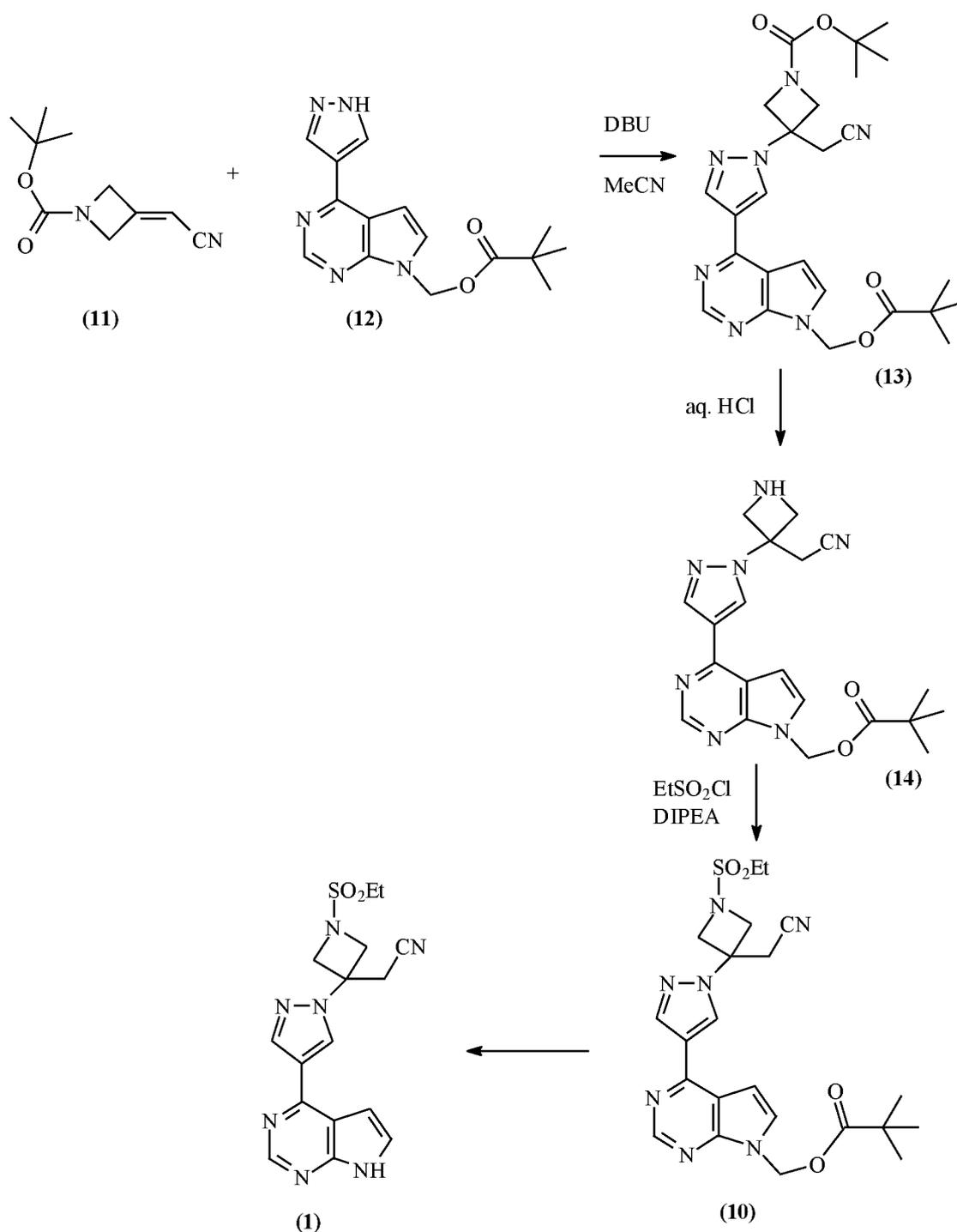


Главными недостатками описанных способов является большое число стадий, необходимость хроматографической очистки полупродуктов на каждой стадии, что подразумевает трудности в масштабировании, а также использование защитных групп. Так, применение [2-(триметилсилил)этокси]метильной (SEM) группы затратно с технологической точки зрения, т. к. для её удаления необходимо проведение двух химических стадий. На первом этапе под действием кислоты Льюиса ( $\text{LiBF}_4$ ) образуется гидроксиметильная группа, которая на втором этапе подвергается обработке водным раствором гидроксида аммония ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ). В другом варианте удаление пивалоилоксиметильной защитной группы (POM) под действием гидроксида натрия включает одну стадию, но для получения 2-(1-этилсульфонил)азетидин-3-илиден)ацетонитрила на более ранних этапах требуется введение, а затем удаление *трет*-бутилоксикарбонильной (Boc) группы. Boc-защитную группу деблокируют кислотным гидролизом, который может приводить к образованию побочных продуктов, в т.ч.  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных нитрилов.

В международной патентной заявке WO 201709524 A1 (опубл. 29.06.2017, МПК C07D 487/04) описан синтез промежуточных соединений для получения барицитиниба. Авторы заявляют синтез барицитиниба (схема 4), исходя из *трет*-бутил 3-(цианометилиден)азетидин-1-карбоксилата (**11**) и 4-

(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил 2,2-диметилпропионата (**12**). Указанные соединения вступали в реакцию присоединения по Михаэлю в присутствии DBU в качестве ненуклеофильного основания при комнатной температуре с образованием *трет*-бутил-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2,2-(диметилпропил)окси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (**13**). Выход продукта составил 90 %, чистота по ВЭЖХ 99,8 %. Далее соединение (**13**) обрабатывали раствором соляной кислоты и получали гидрохлорид (**14**). (4-{1-[3-(цианометил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил метилпивалат (**10**) синтезировали из соединения (**14**) с этансульфохлаоридом и добавлением N,N-диизопропилэтиламина по каплям. Выход продукта - 95,7 %, а чистота по ВЭЖХ 97,2 %. Барицитиниб (**1**) получали щелочным гидролизом предыдущего соединения, однако, методика синтеза, выход и чистота продукта не указаны.

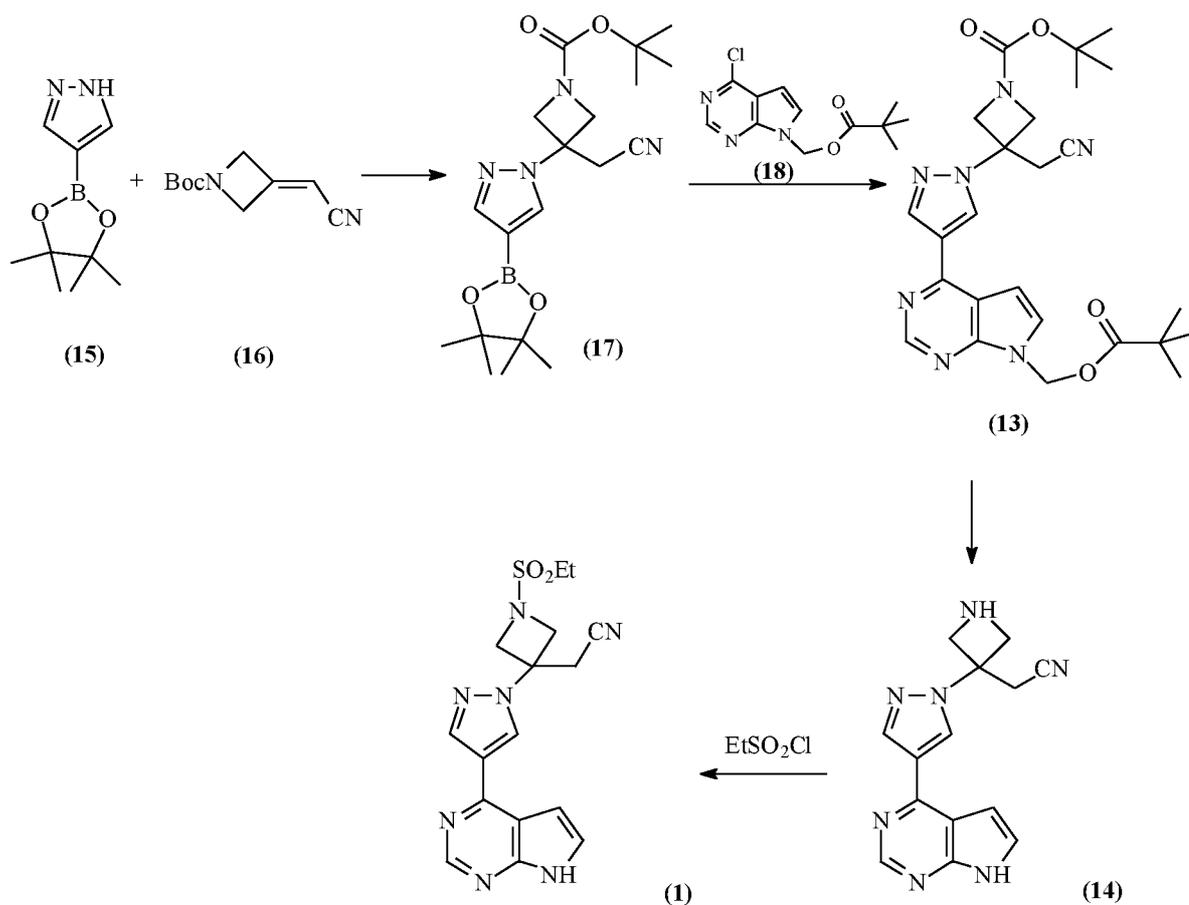
Схема 4.



В патенте Китая CN 105294699 В (опубл. 03.02.2016, МПК C07D 487/04) представлена схема синтеза барицитиниба (схема 5), начиная с взаимодействия пинаколового эфира 4-пиразолбороновой кислоты (15) и третбутилового эфира 3-(цианометил)азетидин-1-карбоновой кислоты (16) и мочевины. Промежуточный продукт, 1-(трет-бутилоксикарбонил)-3-[4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборалан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил **(17)**, вводили в реакцию Сузуки с 4-хлор-7-(1-третбутилформиат)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидином **(18)** в присутствии ацетата палладия, трифенилфосфина и карбоната калия. После завершения реакции, экстракции водой и упаривания органического растворителя продукт кристаллизовали из этанола. Выпавший осадок фильтровали и высушивали. В работе приведены еще два варианта проведения реакции Сузуки с различными катализаторами и лигандами, выход продукта в каждом случае находился в диапазоне 86-89 %. Удаление Вос-защитной группы выполняли действием 15 %-ого раствора соляной кислоты на субстрат. Целевой барицитиниб получали реакцией между 3-(цианометилен)-3-((7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетонитрилом **(14)** и этансульфохлоридом в ацетонитриле при охлаждении до 5-10 °С. После завершения реакции и обработки реакционной смеси сырьевой барицитиниб **(1)** кристаллизовали из этанола. Общий выход барицитиниба на все стадии составил 73,7 %.

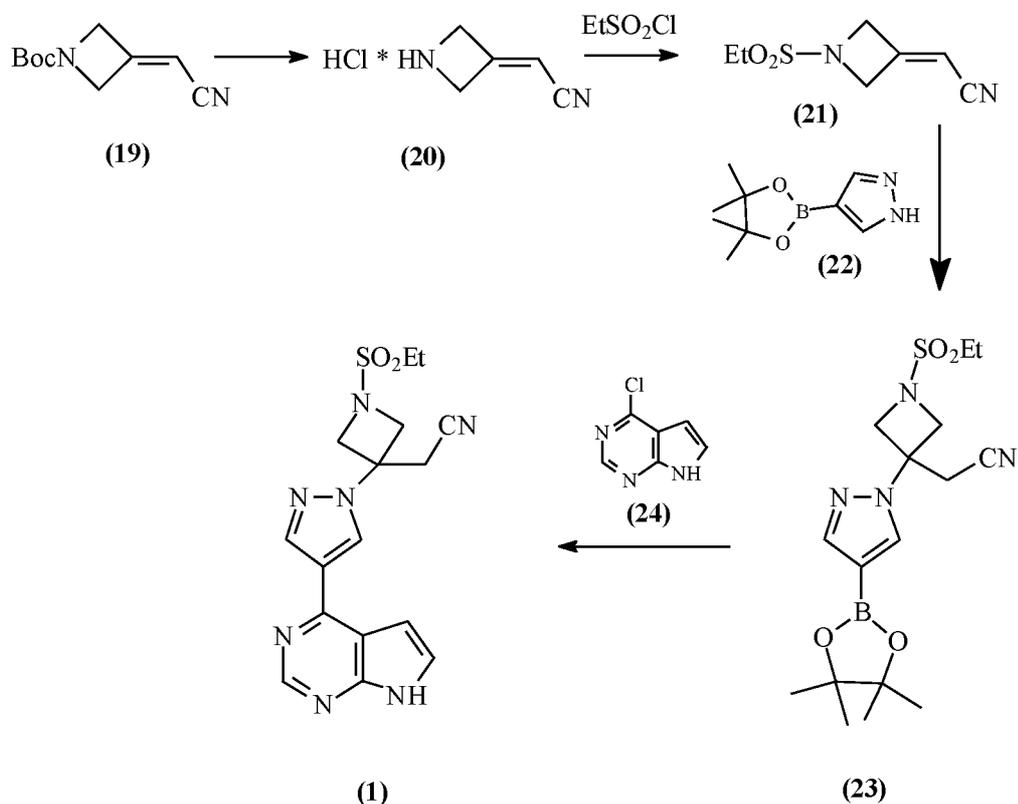
Схема 5.



В патенте США US 10526350 B2 (опубл. 07.01.2020, МПК C07F 5/04, C07D 487/04, C07D 403/06, C07D 205/06) заявлены способы получения {1-(этилсульфонил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-азетидин-3-ил}ацетонитрила и барицитиниба (схема 6). В одном варианте на первом этапе *tert*-бутил-3-(цианометилен)азетидин-1-карбоксилат (19) превращали в 3-(цианометилиден)азетидин гидрохлорид (20) действием соляной кислоты на цеолите (Montmorillonite K-10). Деблокированный продукт (20) вводили в реакцию с этансульфохлоридом с образованием 2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-илиден)ацетонитрила (21). {1-(этилсульфонил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (23) получали взаимодействием соединения (21) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1H-пиразола (22) в 1,4-диоксане с использованием водного раствора карбоната калия в качестве основания. Барицитиниб синтезировали реакцией Сузуки

между соединением **(23)** и 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидином **(24)** в среде 1,4-диоксана с добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (0). После завершения реакции продукт экстрагировали этилацетатом и высушивали на вакууме. Выход барицитиниба на все стадии синтеза – 62,8 %.

Схема 6.

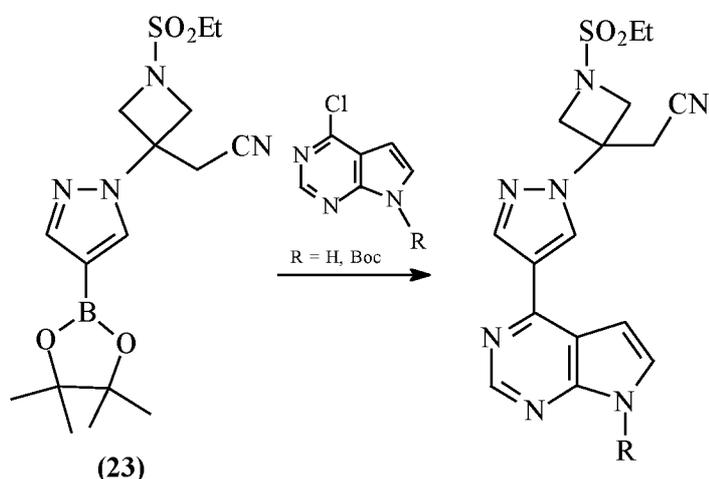


В патенте Китая CN 106946917 В (опубл. 14.07.2017, МПК С07F 5/02, С07D 487/04) заявлена схема синтеза барицитиниба, начиная с 1-амино-3-хлорпропил-2-ол гидрохлорида. В патенте приведено несколько способов получения исходных соединений для барицитиниба с разными защитными группами – *tert*-бутилоксикарбонильной (Boc) и тозильной (Ts). Деблокирование проводили действием соляной кислоты в случае Boc-защиты и тетрабутиламмоний фторидом для тозильной группировки.

Используя реакцию Сузуки, барицитиниб получали в патенте Китая CN 105541891 В (опубл. 04.05.2016, МПК С07F 5/02, С07D 487/04) и международной патентной заявке WO 2016205487 А (опубл. 22.12.2016, МПК С07D 487/04, С07F 5/02) (схема 7). В патенте Китая CN 105541891 В {1-(этилсульфонил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборалан-2-ил)-1Н-

пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (23) и 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин взаимодействовали в присутствии фторида цезия, карбоната калия и тетракис(трифенилфосфин) палладия. В патенте описаны способы получения исходных компонентов для этой реакции. В патентной заявке WO 2016205487 А проводили кросс-сочетание между {1-(этилсульфонил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборалан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрилом (23) и 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидином или *трет*-бутил 4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилатом, используя палладиевый катализатор и основание.

Схема 7.

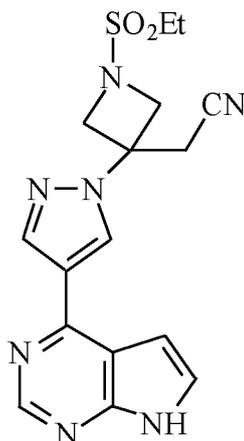


Получение дейтерированного барицитиниба и его фармацевтически приемлемой соли приведено в Евразийском патенте ЕА 031716 В1 (опубл. 28.02.2019; МПК: С07D 487/04, А61К 31/519, А61Р 19/02, А61Р 17/06). Стадия синтеза барицитиниба не отличается от синтеза барицитиниба, приведенного в патенте ЕА 017218 В1. Различия заключаются лишь в том, что несколько атомов водорода замещены на дейтерий. Однако, конкретных методик, выходов и чистоты полученных соединений не приведено.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения 2-{1-(этилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (международное непатентованное название –

барицитиниб; LY3009104; INCB028050; CAS 1187594-09-7), которое характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формулой:  $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ ; молекулярной массой: 371,42.

Анализ уровня техники, относящегося к способам получения барицитиниба, позволяет прийти к выводу, что независимо от варианта синтеза ключевой стадией является образование С-С связи между пиразольным и пиримидиновым циклами. Учитывая прогресс, достигнутый в последние два десятилетия в области методологии реакций кросс-сочетания, дающих доступ к широкому спектру биариллов и бигетариллов, данная задача является безусловно выполнимой. В то же время реакции кросс-сочетания требуют обязательного использования дорогостоящих катализаторов на основе переходных металлов (в основном, палладия) и фосфиновых лигандов. Кроме того, реакция Сузуки требует введения в ароматический цикл одного из участвующих веществ остатка бороновой кислоты или её производного, что требует дополнительных стадий. Для этой цели наиболее часто используется реакция Мияуры, позволяющая получать арил- и гетарилбороновые эфиры, которая основана на взаимодействии арил- или гетарилгалогенидов с бис(пинаколато)дибором. При этом во всех случаях в синтезе барицитиниба используются те или иные защитные или вспомогательные (пинаколовый эфир) группы, обеспечивающие возможность проведения ключевых стадий синтеза. Следствием применения этой общей методологии является довольно большое число стадий и большое количество отходов. Последние являются прямым следствием использования защитных и вспомогательных групп,

катализаторов и фосфиновых лигандов, а также больших объёмов органических растворителей, необходимых для хроматографической очистки. Следует также отметить, что регенерация и реактивация использованных в синтезе барицитиниба дорогостоящих палладиевых катализаторов не исследовалась. Таким образом, задачей настоящего изобретения является разработка нового способа получения 2-{1-(этилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (барицитиниба), лишённого вышеуказанных недостатков.

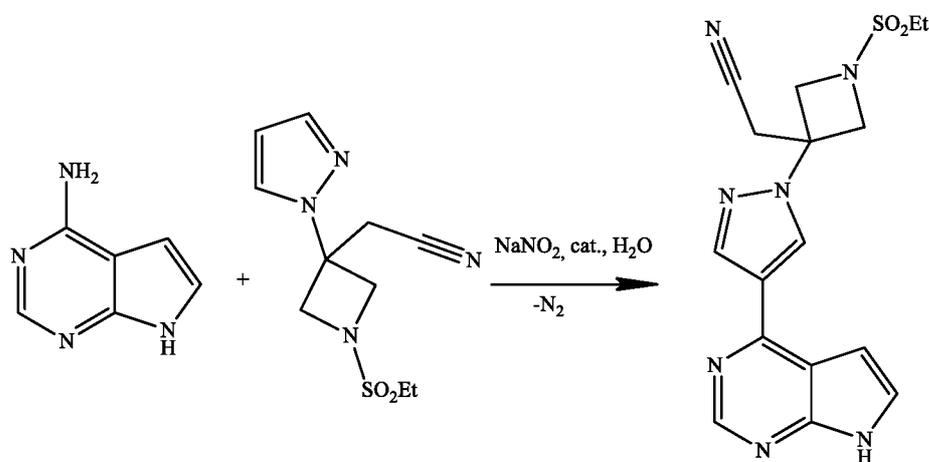
### **Перечень фигур чертежей**

Для пояснения сущности заявляемого технического решения к описанию приложена Фиг. 1, на которой представлен <sup>1</sup>Н ЯМР спектр барицитиниба, полученного в соответствии с примером 1 настоящего описания. Спектр зарегистрирован на частоте 400 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d<sub>6</sub>).

Задавшись целью разработать лучший способ синтеза барицитиниба, который был бы лишен вышеуказанных недостатков, мы определили два ключевых синтона: 4-дiazоний-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 2-((1-(этилсульфонил)-3-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил. Первые попытки осуществить синтез барицитиниба с применением такого подхода приводили к преимущественному образованию продукта аза-сочетания. После ряда экспериментов нам удалось осуществить желаемое превращение. Для этого в качестве исходных веществ мы использовали 4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 2-((1-(этилсульфонил)-3-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил. Реакция проводилась при нагревании в присутствии нитрита натрия и монтмориллонита в качестве гетерогенного катализатора. После оптимизации условий синтеза целевой продукт был получен с неожиданно высоким выходом. Под конец скорость реакции существенно снижалась, предположительно, за счет осаждения продукта на поверхности катализатора. Подлинность полученного согласно предлагаемому способу барицитиниба установлена при помощи спектроскопии <sup>1</sup>Н ЯМР и масс-спектрометрии, а

также путем хроматографического сравнения полученного вещества с коммерческим образцом, приобретённым у EOS Med Chem Co. Ltd. (Китай).

Авторы предполагают возможный радикальный механизм для данной реакции, однако, дополнительное исследование не проводилось. Роль монтмориллонита в качестве истинно гетерогенного катализатора была подтверждена при помощи фильтрационного теста: после прохождения реакции примерно на 20% катализатор был удален горячим фильтрованием, а фильтрат помещен в чистый сосуд. Дальнейшее нагревание отфильтрованного раствора не приводило к увеличению содержания барицитиниба в растворе. Таким образом было подтверждено, что реакцию катализирует сам монтмориллонит, а не какие-либо вещества, экстрагирующиеся из него в раствор. Нами также было обнаружено, что отработанный после синтеза катализатор может быть регенерирован и использован повторно, при этом выход и показатели качества целевого продукта оставались практически неизменными.



В предпочтительном варианте осуществления изобретения в синтезе барицитиниба используют монтмориллонит с высокой удельной поверхностью, такой как монтмориллонит K30, позволивший получить целевой продукт с выходом 86%. Масштабирование загрузок всех реагентов и катализатора в 10 раз не привело к значимому изменению выхода продукта.

Таким образом, основными техническими результатами предлагаемого способа синтеза барицитиниба являются возможность его осуществления в одну стадию, масштабируемость, высокий выход (в предпочтительном

варианте осуществления изобретения, выше 80%), а также отсутствие необходимости в использовании защитных групп, катализаторов на основе переходных металлов или хроматографической очистки. Эти результаты достигаются за счет использования монтмориллонита в качестве гетерогенного катализатора реакции при взаимодействии 4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина и 2-(1-(этилсульфонил)-3-пиразол-1-илазетидин-3-ил)ацетонитрила. Дополнительным техническим результатом предлагаемого изобретения является возможность регенерации монтмориллонита и повторного его использования в указанном синтезе (см. пример 5). При этом выход и чистота целевого продукта остаются практически неизменными (см. Пример 6). Предлагаемое техническое решение можно считать важным техническим достижением, поскольку оно позволяет существенно повысить технологическую и экономическую эффективность синтеза барицитиниба.

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

Возможность осуществления настоящего изобретения иллюстрируется приведенными ниже примерами. Однако, для специалиста в данной области техники будет совершенно очевидным, что приведенные примеры не могут ограничивать заявленный в формуле изобретения объем притязаний, а предназначены лишь для иллюстрации возможности практической реализации заявленного изобретения. Таким образом, объем притязаний не ограничивается лишь частными количественными значениями отдельных признаков, а охватывает все аспекты изобретения, приведенные в формуле изобретения.

#### **Пример 1. Синтез барицитиниба с использованием монтмориллонита К 30.**

150 г монтмориллонита К 30 с удельной поверхностью около 330 м<sup>2</sup>/г (Sigma-Aldrich), 10 г (74,5 ммоль) 4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина и 10,28 г (149 ммоль) нитрита натрия суспендировали в 220 мл смеси вода-ацетонитрил в соотношении 2/3. Суспензию перемешивали 5 мин при

комнатной температуре, затем прибавили 37,89 г (157 ммоль) 2-((1-(этилсульфонил)-3-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила.

Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 ч. Затем полученную массу охладили и добавили 200 мл воды при перемешивании. Осадок отфильтровали, последовательно промыли на пористом фильтре водой (2×200 мл), 95%-ным этанолом (2×200 мл), этилацетатом (2×200 мл). Промытый осадок перенесли в круглодонную колбу, добавили 250 мл диметилсульфоксида, перемешивали при нагревании до 50 °С в течение 30 мин и горячий раствор отфильтровали. Осадок на фильтре использовали для регенерации монтмориллонита (Пример 5). Фильтрат охладили до комнатной температуры, удалили растворитель до объема 50 мл под вакуумом. Образовавшийся осадок отфильтровали на фильтре Шотта, и высушили под вакуумом до постоянной массы при температуре 40±5 °С. Получили 23,80 г (86 %) барицитиниба. MS (m/z): 372,12 [M+H]<sup>+</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР приведен на Фиг. 1.

**Пример 2. Синтез барицитиниба барицитиниба с использованием монтмориллонита К 30 (масштабирование).**

Синтез проводили аналогично Примеру 1, используя десятикратную загрузку всех реагентов. Выход барицитиниба составил 85%.

**Пример 3. Синтез барицитиниба с использованием монтмориллонита KSF.**

Синтез проводили аналогично Примеру 1, используя монтмориллонит KSF с удельной поверхностью 20-40 м<sup>2</sup>/г (Sigma-Aldrich) вместо монтмориллонита К 30. Выход барицитиниба составил 61%.

**Пример 4. Синтез барицитиниба с использованием монтмориллонита К 10.**

Синтез проводили аналогично Примеру 1, используя монтмориллонит К 10 с удельной поверхностью 220-270 м<sup>2</sup>/г (Sigma-Aldrich) вместо монтмориллонита К 30. Выход барицитиниба составил 74%.

### **Пример 5. Регенерация монтмориллонита.**

Оставшийся после синтеза барицитиниба согласно Примеру 1 монтмориллонит смешали с 375 мл этилацетата и 15 мл муравьиной кислоты и перемешивали при комнатной температуре в течение около 4 ч. Затем глину отфильтровали, промыли 1125 мл этилацетата. Прежде, чем использовать регенерированный катализатор в следующей реакции, его высушивали в течение, как минимум, 14 ч при  $90 \pm 5^\circ \text{C}$ .

### **Пример 6. Определение количественного содержания (чистоты) барицитиниба методом ВЭЖХ.**

Определение количественного содержания барицитиниба проводилось методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями ГФ РФ (ОФС 1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ОФС 1.2.1.2.0001.15 «Хроматография») на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), снабженным диодно-матричным детектором с переменной длиной волны, на колонке Water Symmetry C18, (150x4.6mm, 3.5 $\mu\text{m}$ )

Хроматографические условия:

- *длина волны детектора*: 265 нм
- *скорость потока*: 1 мл/мин
- *объем подачи*: 10 мкл
- *Фаза А*: вода-ортофосфорная кислота (0,1 %)
- *Фаза В*: ацетонитрил

Таблица 1

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 1 с использованием катализатора по Примеру 5
Содержание барицитиниба	99,5%	99,6%	99,5 %	99,7 %	99,5%

### Формула изобретения

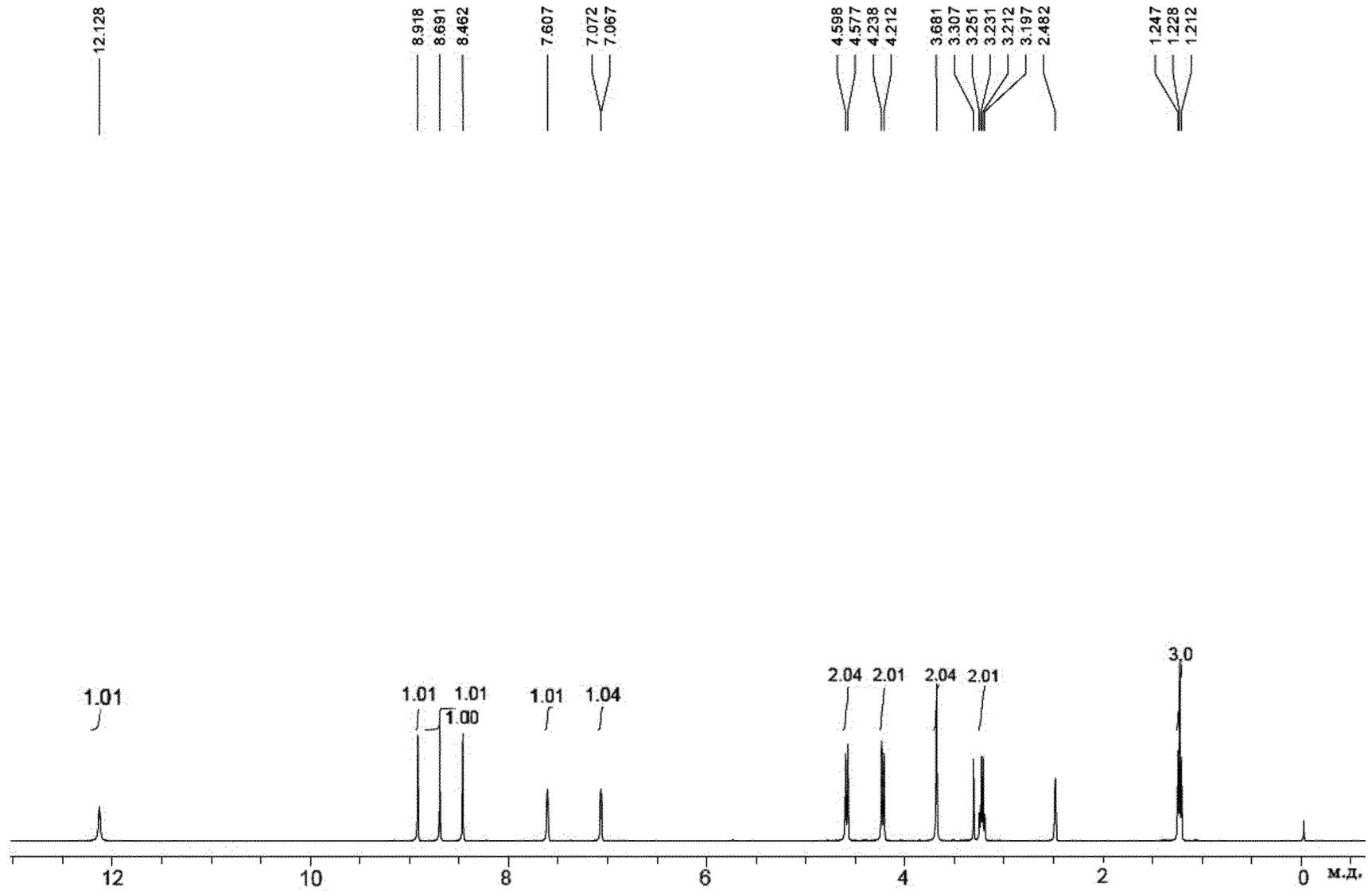
1. Способ получения 2-{1-(этилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (барицитиниба), характеризующийся тем, что целевой продукт получают взаимодействием 4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина с 2-((1-(этилсульфонил)-3-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрилом в присутствии нитрита натрия и монтмориллонита в качестве гетерогенного катализатора.

2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что используют монтмориллонит с удельной поверхностью не менее 220 м<sup>2</sup>/г.

3. Способ по п.2, характеризующийся тем, что используют монтмориллонит с удельной поверхностью примерно 330 м<sup>2</sup>/г.

4. Способ по п.1 или п.2, характеризующийся тем, что монтмориллонит получен путем регенерации монтмориллонита, использованного в предыдущем синтезе барицитиниба действием муравьиной кислоты.

5. Барицитиниб, характеризующийся тем, что он получен способом по любому из пунктов 1-4.



Фиг. 1

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202093002**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**  
**C07D 487/04 (2006.01)**

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
C07D 487/04

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
Eapatis, Espacenet, Google, Google Scholar, PubChem, Reaxys, PatentScope

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X,D A,D	WO2016205487 A1 (LILLY CO ELI et al.) 2016-12-22 Пример 1 с. 32 Весь документ	5 1-4
Y	YUAN S. et al. Construction of Biologically Important Biaryl Scaffolds through Direct C-H Bond Activation: Advances and Prospects, TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 2020, vol. 378, no.2, p. 1-70. DOI:10.1007/s41061-020-0285-9 С.1, с.2 фиг. 1, с. 47	1-4
Y	G. PANDEY et al., K-10 montmorillonite-catalyzed solid phase diazotizations: environmentally benign coupling of diazonium salts with aromatic hydrocarbons to Biaryls, GREEN CHEM., 2017, vol. 19, issue 22, p. 5390-5395. DOI: 10.1039/C7GC02804K Весь документ	1-4

последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **10/08/2021**

Уполномоченное лицо:  
Заместитель начальника Управления экспертизы  
Начальник отдела химии и медицины

  
А.В. Чебан