

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190413 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.28

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.28

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (R)-3-[4-(7Н-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ]-3-ЦИКЛОПЕНТИЛПРОПИОНИТРИЛА ФОСФАТА И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

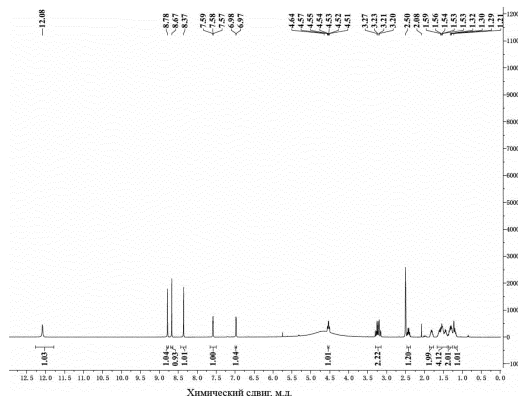
(96) 2021000024 (RU) 2021.02.28

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

(72) Изобретатель:
Иванов Андрей Сергеевич, Скорняков
Юрий Владимирович, Торчинов
Георгий Юрьевич (RU)

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

(57) Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения (R)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфата (руксолитиниба фосфата), лекарственного средства из семейства ингибиторов киназ. Основными техническими результатами является сокращение числа стадий получения руксолитиниба фосфата за счет проведения синтеза в режиме "one-pot" благодаря использованию ортофосфата калия в качестве основания на стадии проведения реакции кросс-сочетания, а также хорошая масштабируемость способа. Способ получения (R)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфата, включающий взаимодействие (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропионитрила и 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина, при этом указанное взаимодействие осуществляют в режиме "one-pot" в присутствии ортофосфата калия в качестве основания и [1,2-бис-(дифенилфосфино)этан]никеля(II) дихлорида в качестве катализатора.



A1

202190413

202190413

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (R)-3-[4-(7Н-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ]-3-ЦИКЛОПЕНТИЛПРОПИОНИТРИЛА ФОСФАТА И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

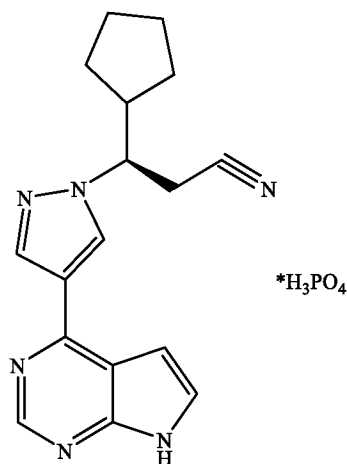
Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к органической химии, а именно, к способу получения (R)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфата (руксолитиниба фосфата), лекарственного средства из семейства ингибиторов киназ.

Предшествующий уровень техники

Из уровня техники известен (R)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфат (руксолитиниба фосфат, международное непатентованное название – руксолитиниб; CAS 1092939-17-7), который характеризуется следующей структурной формулой:



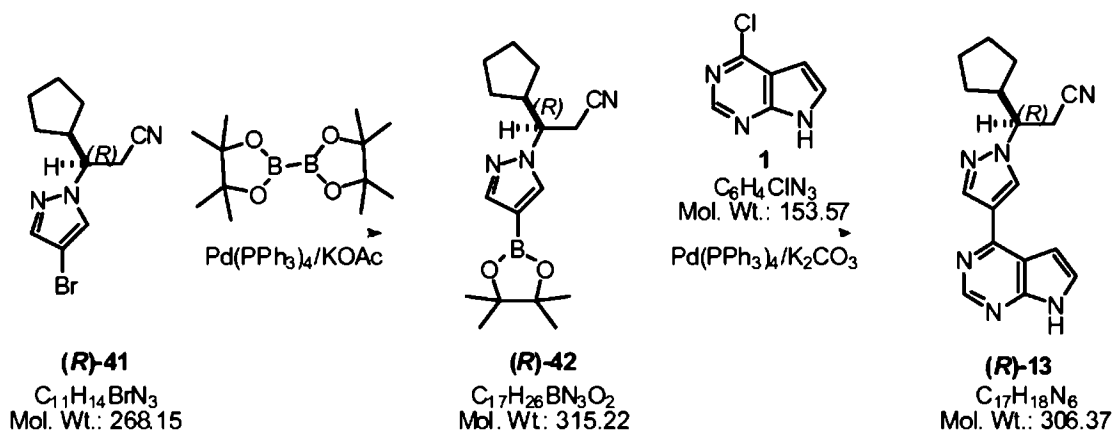
Брутто-формулой: C₁₇H₁₈N₆ × H₃PO₄.

Молекулярной массой: 404,36 (в форме фосфатной соли); 306,37 (в форме свободного основания).

Руксолитиниб является селективным ингибитором Янус-киназ – JAK-1 и JAK-2. Данные ферменты участвуют в передаче сигналов от различных

цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функций иммунной системы. Активированные JAK-киназы, действуя на цитокиновые рецепторы, активируют STAT-белки, которые транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Нарушение сигнального пути JAK-STAT связано с некоторыми видами злокачественных новообразований, повышением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток. Миелофиброз и истинная полицитемия – миелопролиферативные заболевания, связанные с нарушением сигнального пути JAK1 и JAK2. Предполагается, что основой дисрегуляции является высокий уровень циркулирующих цитокинов, которые активируют путь JAK-STAT, приводя к патологическим физиологическим мутациям и к подавлению отрицательных регуляторных механизмов. Руксолитиниб относится к группе противоопухолевых средств, ингибиторов протеинкиназ. Известен лекарственный препарат на основе руксолитиниба «Джакави» (Jakafi, Jakavi) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Джакави» ЛП-003439-020216, далее ИМП «Джакави»]. Данный препарат используется для лечения пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии, а также для лечения пациентов с истинной полицитемией, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости. В 2020 году началась II фаза клинических исследований (NCT04338958, <https://clinicaltrials.gov/>) препарата «Джакави» для лечения пациентов с синдромом избыточного высвобождения цитокинов, или цитокиновым штормом, который является причиной полиорганной недостаточности у отдельных пациентов с COVID-19. Цель данных клинических исследований – оценка эффективности препарата в комбинации со стандартной терапией для лечения пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Прототипом настоящего изобретения является многостадийный способ синтеза руксолитиниба фосфата, описанный в международной публикации



Согласно прототипу на первой стадии проводят реакцию (3R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила и бис(пинаколато)дибора в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) и ацетата калия в диоксане.

На второй стадии полученный (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропионитрил вводят в реакцию кросс-сочетания Сузуки с 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидином в присутствии тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) и карбоната калия в среде диоксана при нагревании до 100 °С. По окончании реакции реакционную смесь обрабатывают раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Выход целевого продукта реакции составляет 64 % (на две стадии). Согласно другому варианту проведения второй стадии, (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропионитрил и 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин смешивают с карбонатом калия в 1,4-диоксане. После полного дегазирования и продувания азотом добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий(0). Полученную смесь нагревают до температуры 95 °С и перемешивают в течение 17 ч. Для выделения чистого руксолитиниба основания проводят экстракцию этилацетатом и 20 %-м водно-солевым раствором. Выход продукта реакции составляет 64,3 %.

На третьей стадии фосфатную соль руксолитиниба получают обработкой соответствующего свободного основания ортофосфорной кислотой в изопропанолe при нагревании до 76 °C, либо в смеси хлористого метилена и изопропанола при температуре кипения. Выход – 84 %.

На четвертой стадии проводят очистку сырца руксолитиниба фосфата кипячением в метаноле с последующей отгонкой метанола и заменой растворителя на изопропанол и н-гептан. Образовавшийся после охлаждения раствора осадок фильтруют и промывают смесью изопропанол - н-гептан и чистым н-гептаном. Чистота продукта по данным ВЭЖХ - 99,79 %. Хиральная чистота (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропионитрила фосфата составила 99,8 % (по данным анализа методом хиральной ВЭЖХ). Выход целевого продукта на стадии очистки – 90 %.

Реакция Сузуки представляет собой один из наиболее широко применяемых подходов к получению функционализированных биарилов и бигетарилов, в первую очередь, из-за совместимости реакции кросс-сочетания с различными функциональными группами, а также сравнительно низкой токсичности реагентов и побочных продуктов этой реакции. Ключевой особенностью метода является использование арилбороновых кислот или их производных в качестве нуклеофильных агентов в паре с галоген- или псевдогалогенаренами (трифлаты и т.п.) в роли электрофилов. В каталитических системах возможно применение широкого спектра лигандов, выбор которых, как правило, определяется типом электрофила. Обычно реакция проводится в полярных растворителях в присутствии оснований при нагревании. Для достижения различных синтетических целей часто прибегают к реакциям кросс-сочетания, катализируемых переходными металлами, в большинстве случаев палладием. Исследование новых катализаторов на основе переходных металлов, отличных от палладия, представляет собой возрастающий интерес. В частности, в последнее десятилетие достигнут большой прогресс в области реакций кросс-сочетаний, катализируемых никелем. По сравнению с палладиевыми, никелевые катализаторы являются

менее дорогими и более устойчивыми. Катализаторы на основе никеля показывают большую каталитическую активность в отношении менее реактивных углеродных электрофилов, таких как арилхлориды, неактивированные алкильные электрофилы, третичные алкины, сульфонатные эфиры. Стереоселективность связывания реакции Сузуки-Мияура сохраняется при использовании катализаторов на основе никеля и доступных лигандов. В работе [R.J.Key, J.M.M.Tengco, M.D.Smith, A.K.Vannucci «A molecular/heterogeneous nickel catalyst for Suzuki-Miyaura coupling», *Organometallics* 2019, 38 (9), 2007–2014; DOI: 10.1021/acs.organomet.9b00082] описаны способы получения никелевых комплексных катализаторов, нанесенных на подложку из диоксида кремния (COOH-Ni/SiO₂). Такой катализатор проявляет активность, обеспечивает многократное использование, высокую эффективность при низких нагрузках катализатора (приблизительно 0,1 мол. % в пересчете на молекулярный никелевый катализатор), но также имеет и свои недостатки, такие как выщелачивание с поверхности силикагеля и потеря активности. В качестве основания в описанном способе используют фосфат калия.

Обобщая вышесказанное, способ синтеза руксолитиниба фосфата согласно WO 2010083283 A2 обладает рядом недостатков, в частности такими, как:

1. относительно большое число стадий;
2. умеренный суммарный выход;
3. использование дорогостоящего палладиевого катализатора.

Таким образом, настоящее изобретение направлено на устранение перечисленных недостатков и усовершенствование способа получения руксолитиниба фосфата.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новому, не известному ранее способу синтеза (R)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила в форме кислотно-аддитивной соли с

фосфорной кислотой в мольном соотношении 1:1 (руксолитиниба фосфат, международное непатентованное название – руксолитиниб).

Несмотря на то, что в синтезе молекулярной структуры руксолитиниба наиболее сложной с химической точки зрения стадией является создание в молекуле хирального центра, высокие регуляторные требования, относящиеся к качеству фармацевтических субстанций, выводят на первое место по значимости заключительные стадии синтеза. Это обстоятельство побудило авторов изобретения исследовать возможности оптимизации последних стадий синтеза руксолитиниба фосфата. В ходе экспериментов было неожиданно обнаружено, что при использовании ортофосфата калия в качестве неорганического основания в реакции (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропионитрила с 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидином в присутствии никелевого катализатора, образующийся руксолитиниб выделяется из реакционной смеси в форме фосфата. При использовании в качестве основания ортофосфата калия в 2,5-кратном избытке и подкислении реакционной смеси после завершения реакции кросс-сочетания наблюдается полная конверсия руксолитиниба в соответствующий фосфат. Таким образом, удалось добиться сокращения числа стадий синтеза. Как следствие, это привело к снижению затрат на производство и очистку целевого продукта, а также снизило технологическую сложность синтеза.

В предпочтительном варианте получения (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропионитрил смешивают с 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидином и ортофосфатом калия в 1,4-диоксане. После дегазирования и продувания инертным газом в реакционную среду вносят [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]никеля(II) дихлорид в каталитическом количестве. Подкисление соляной кислотой приводит к формированию осадка руксолитиниба фосфата (см. Пример 1). Химическая структура полученного соединения была подтверждена при помощи ¹H ЯМР-спектроскопии на частоте 400 МГц (Фиг.1). Наличие необходимого количества фосфора в

полученном авторами продукте следует из атомного баланса, подтвержденного данными элементного анализа (см. Пример 6). Температура плавления руксолитиниба фосфата, синтезированного по Примеру 1, составила 186-190 °C (197,6 °C в публикации WO 20100083283 A2), что также совпадает с температурой плавления коммерчески доступного руксолитиниба фосфата (Hangzhou hyper chemicals limited (Китай)). Помимо этого, подлинность продукта была дополнительно подтверждена отсутствием депрессии температуры плавления смешанной пробы руксолитиниба фосфата, синтезированного по Примеру 1, и коммерчески доступного образца. Хиральная чистота полученного продукта составила 99,8% по данным хиральной ВЭЖХ.

Авторами была исследована масштабируемость предложенного способа. Так, увеличение загрузки исходных реагентов в 200 раз не привело к значительным отклонениям в чистоте продукта либо уменьшению выхода (см. Пример 2). Выход целевого продукта реакции при масштабировании составил 70 %, хиральная чистота согласно данным хиральной ВЭЖХ – 99,4%. Таким образом, можно считать, что способ получения руксолитиниба фосфата по настоящему изобретению является пригодным для промышленного производства.

Неожиданно обнаруженное авторами явление выпадения в осадок фосфатной соли продукта реакции кросс-сочетания при использовании ортофосфата калия в качестве основания, побудило авторов исследовать возможность использования данного способа для синтеза фосфатов родственных соединений. Иными словами, авторы поставили себе задачу проверить насколько общий характер имеет данное явление. Для этого была исследована указанная реакция на модели родственного соединения. С этой целью был синтезирован 4-циклопентил-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил]-бутиронитрил, который является гомологом руксолитиниба. Однако, в результате эксперимента было установлено, что при взаимодействии 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина с 4-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-

ил]бутиронитрилом в присутствии ортофосфата калия и каталитического количества [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]хлорид никеля(II), из реакционной смеси выпадает осадок, представлявший собой свободное основание продукта, а не его фосфатную соль, как ожидалось. Увеличение количества основания ортофосфата калия, времени проведения реакции, также не приводило к образованию осадка кислотно-аддитивной фосфатной соли. Поэтому, для получения фосфата 4-циклопентил-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил]бутиронитрила требовалось проводить дополнительную стадию солеобразования (см. Примеры 3-5). Таким образом, предложенный по настоящему изобретению способ не может быть распространен на его ближайшие структурные аналоги, однако применительно к конкретному продукту (руксолитиниба фосфату) предлагаемый способ представляет собой важное техническое достижение.

Техническим результатом настоящего изобретения является сокращение числа стадий получения руксолитиниба фосфата за счет проведения синтеза в режиме «one-pot» благодаря использованию ортофосфата калия в качестве основания на стадии проведения реакции кросс-сочетания, а также хорошая масштабируемость. Указанный результат обеспечивает существенные преимущества предлагаемого способа по сравнению с его прототипом. Под синтезом в режиме one-pot понимается способ синтеза, проводимый в одном сосуде без выделения промежуточных продуктов.

Перечень фигур чертежей

Для пояснения сущности заявляемого технического решения к описанию приложена Фигура 1.

На Фиг.1 представлен спектр ¹H ЯМР руксолитиниба фосфата по примеру 1, зарегистрированный на частоте 400 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО – d₆).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Физико-химический анализ полученных образцов вещества осуществлялся методом ядерной магнитной спектроскопии ^1H ЯМР, ВЭЖХ, хиральной ВЭЖХ и элементного анализа. Спектры ^1H ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d_6) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker AVANCE 400 на рабочих частотах 400 МГц. ВЭЖХ проводилась на жидкостном хроматографе Agilent 1200, снабженном диодно-матричным детектором, на обращенно-фазовой колонке Hypersil и хиральной колонке Ultron. Элементный анализ проводился на приборе PerkinElmer 2400 серии CHNS/O. Температуру плавления измеряли в открытом капилляре на приборе Mettler Toledo MP70. Элементный анализ проводился с использованием анализатора PerkinElmer 2400 серии CHNS/O.

Возможность осуществления заявленной группы изобретений иллюстрируется следующими примерами, но не ограничивается только ими.

Пример 1. Синтез (R)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфата

К раствору (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропионитрила (2,47 г; 0,0078 моль) и 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,00 г; 0,0065 моль) в 30 мл 1,4-диоксана после дегазирования и продувания аргоном прибавили раствор ортофосфата калия (3,45 г; 0,016 моль) в воде (5 мл) и [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]никеля(II) дихлорид (0,10 г; 0,00020 моль). Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение около 15 ч, затем охладили до комнатной температуры. В полученную смесь при перемешивании прибавили 10 мл 35%-го раствора соляной кислоты по каплям и продолжали перемешивание еще около 2 ч. Добавление очищенной воды (100 мл) приводило к образованию осадка целевого продукта. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой 3×100 мл и высушили под вакуумом до постоянной массы при температуре около 40 °C. Выход руксолитиниба

фосфата составил 72%. Структура полученного соединения подтверждена данными ^1H ЯМР-спектроскопии (Фиг. 1).

Пример 2. Синтез (R)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфата (масштабирование)

К раствору (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропионитрила (513,2 г; 1,56 моль) и 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (200,0 г; 1,3 моль) в 600 мл 1,4-диоксана после дегазирования и продувания азотом добавили раствор ортофосфата калия (826,8 г; 3,9 моль) в воде (300 мл) и [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]никеля(II) дихлорид (12,7 г; 0,04 моль). Реакционную массу перемешивали при нагревании до 100 °C в течение около 24 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Вносили 250 мл 35%-го раствора соляной кислоты. Массу перемешивали в течение 6 ч. Затем вносили 1000 мл очищенной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой 3×500 мл. Твердый продукт высушили под вакуумом при температуре около 40 °C до постоянной массы. Выход (R)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфата составил 70 %. ^1H ЯМР спектр продукта полностью совпадал с ^1H ЯМР спектром руксолитиниба фосфата, полученного по примеру 1.

Пример 3. Синтез 4-циклопентил-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-1-ил]бутиронитрила (синтез гомолога, пример сравнения).

К раствору 4-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутиронитрила (2,56 г; 0,0078 моль) и 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,00 г; 0,0065 моль) в 30 мл 1,4-диоксана после дегазирования и продувания азотом добавили раствор ортофосфата калия (4,13 г; 0,020 моль) в воде (7 мл) и [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]никеля(II) дихлорид (0,10 г; 0,00020 моль). Реакционную массу перемешивали при нагревании до 100 °C в течение 24 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Вносили 15 мл 35%-го раствора соляной кислоты по каплям и оставляли смесь при перемешивании на 3 ч.

Затем вносили 100 мл воды охлажденной очищенной. Выпавший осадок отфильтровали на мелкопористом фильтре Шотта (S3), промыли водой 3×100 мл. Твердый продукт высушили под вакуумом при температуре около 40 °С до постоянной массы. Выход 4-циклопентил-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил]бутиронитрила составил 45 %. Найдено: С (71,47 %), Н (6,61 %), N (21,92 %), для $C_{17}H_{21}N_6PO_4$ рассчитано: С (71,45 %), Н (6,63 %), N (21,93 %).

Пример 4. Получение 4-циклопентил-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил]бутиронитрила фосфата.

4-циклопентил-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил]бутиронитрил (0,93 г; 0,0029 моль) растворяли в 25 мл изопропилового спирта, раствор охлаждали до 0 °С и добавляли 0,18 мл 85%-ной ортофосфорной кислоты. После добавления кислоты реакцию массу перемешивали в течение 5 ч при температуре около 0 °С. Выпавший осадок отфильтровали на пористом фильтре Шотта, промыли 3×50 мл водой и высушили под вакуумом при температуре 40 °С до постоянной массы. Выход составил 94 %. Найдено С (54,68 %), Н (5,80 %), N (16,79%), Р (7,41%), для $C_{17}H_{21}N_6PO_4$ рассчитано С (54,67 %), Н (5,80 %), N (16,78 %), Р (7,42 %).

Пример 5. Синтез 4-циклопентил-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил]бутиронитрила. К раствору 4-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутиронитрила (1,28 г; 0,0039 моль) и 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,50 г; 0,0033 моль) в 10 мл 1,4-диоксана добавили раствор ортофосфата калия (2,80 г; 0,013 моль) в воде (7 мл) и [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]никеля(II) дихлорид (0,05 г; 0,00010 моль). Реакционную массу перемешивали при нагревании до 100 °С в течение 48 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Вносили 15 мл 35%-го раствора соляной кислоты по каплям. Смесь оставляли при перемешивании на 6 ч. Затем вносили 50 мл воды охлажденной очищенной. Выпавший осадок отфильтровали на мелкопористом фильтре Шотта (S3), промыли водой 3×50 мл. Твердый продукт высушили под вакуумом при

температуре 40 °С до постоянной массы. Выход 4-циклопентил-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил]бутиронитрила составил 48 %.

Пример 6. Определение элементного состава образцов руксолитиниба фосфата.

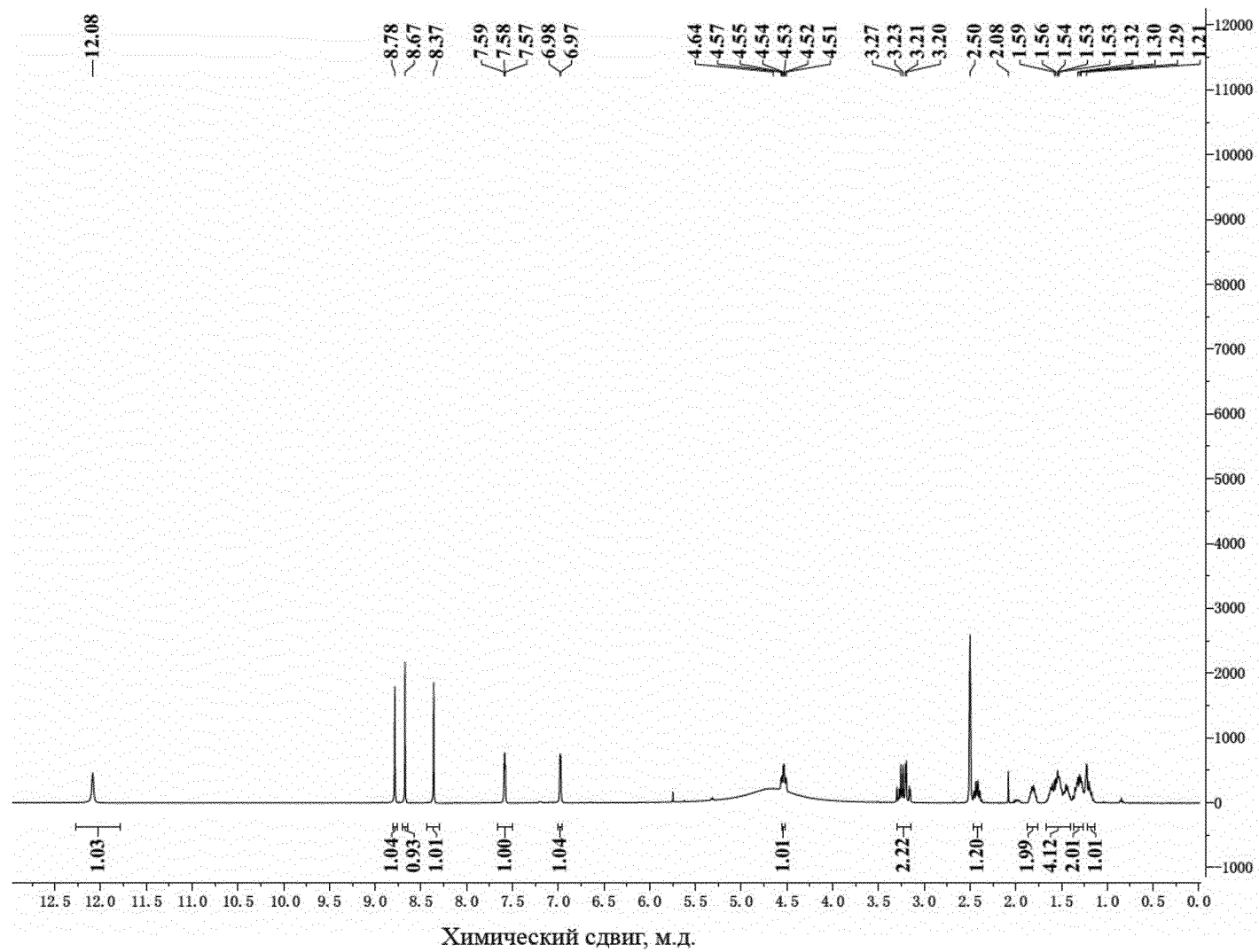
Элементный анализ образцов руксолитиниба фосфата проводился с использованием анализатора PerkinElmer 2400 серии CHNS/O с использованием навесок анализируемого вещества массой 5 мг. Сжигание образцов проводилось при температуре 925 °С в атмосфере чистого кислорода. В качестве газа-носителя использовался чистый гелий. Для каждого образца анализ проводился три раза ($n=3$). Полученные результаты для каждого образца анализировались при помощи *t*-теста Стьюдента с использованием критерия $\alpha = 0,05$. Погрешность определения во всех случаях не превышала $\pm 0,30$ %.

Таблица 1. Элементный состав образцов руксолитиниба фосфата

	С, %	Н, %	N, %	O, %
Руксолитиниба фосфат по примеру 1	50,50	5,24	20,79	15,84
Руксолитиниба фосфат по примеру 2	50,48	5,25	20,79	15,83
Руксолитиниба фосфат (Hangzhou hyper chemicals limited)	50,48	5,25	20,78	15,81
Расчетное значение	50,49	5,23	20,78	15,83

Формула изобретения

1. Способ получения (R)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфата, включающий взаимодействие (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропионитрила и 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина, *отличающийся тем, что* указанное взаимодействие осуществляют в режиме «one-pot» в присутствии ортофосфата калия в качестве основания и [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]никеля(II) дихлорида в качестве катализатора.
2. (R)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-циклопентилпропионитрила фосфата (руксолитиниба фосфат), *отличающийся тем, что* он получен способом по п.1.



Фиг. 1

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

Номер евразийской заявки:

202190413

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07F 5/04 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07D 487/04, A61K 31/519, C07F 5/04

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	WO2010083283 A2 (INCYTE CORP et al.) 2010-07-22	2
Y	с. 173-176, (R)-13 phosphate	1
Y	с. 153-156	1
Y	INDOLESE A.F. «Suzuki-type coupling of chloroarenes with arylboronic acids catalysed by nickel complexes». TETRAHEDRON LETTERS, 1997, vol. 38, № 20, p.3513-3516 весь документ	1
Y	GE S. et al., «Highly Reactive, Single-Component Nickel Catalyst Precursor for Suzuki– Miyuara Cross-Coupling of Heteroaryl Boronic Acids with Heteroaryl Halides», ANGEW CHEM., 2012, vol. 124, p. 13009–13013 весь документ	1
Y	TASKER S. Z. et al. «Recent advances in homogeneous nickel catalysis». NATURE, 2014, vol. 509, p. 299-309 с. 300, правая колонка, фиг. 2	1

☐ 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

«Х» - 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

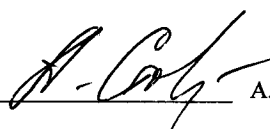
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **19/07/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины

 А.В. Чебан