

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390195 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.21

(51) Int. Cl. C07D 231/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.29

(54) СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
ИНГИБИТОРОВ JAK

(31) 63/045,627

(32) 2020.06.29

(33) US

(86) PCT/US2021/039653

(87) WO 2022/006136 2022.01.06

(71) Заявитель:
КОНСЕРТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Базине Патрик, Льюис Роберт С.,
Карла Махендер, Дун Юн (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Христофоров А.А. (RU)

(57) Раскрыты усовершенствованные способы и промежуточные продукты для получения руксолитиниба, дейтерированных аналогов руксолитиниба и других ингибиторов JAK.

A1

202390195

202390195

A1

СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ JAK

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Для настоящей заявки заявляется притязание на преимущества приоритета предварительной заявки на патент США № 63/045627, поданной 29 июня 2020 г. Полное раскрытие вышеуказанной заявки включено в данный документ ссылкой.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[1] Руксолитиниба фосфат представляет собой гетероарилзамещенный пирроло[2,3-*d*]пиримидин, также известный как 3(*R*)-циклопентил-3-[4-(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]пропаннитрилфосфат и как (*R*)-3-(4-(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрилфосфат, который ингибирует янус-киназы (JAK) JAK1 и JAK2. Такие киназы опосредуют передачу сигнала ряда цитокинов и факторов роста, важных для кроветворения и функций иммунной системы. Передача сигнала с помощью JAK включает рекрутирование STAT (трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции) к цитокиновым рецепторам, активацию и последующую локализацию STAT в ядре, что приводит к модулированию экспрессии генов.

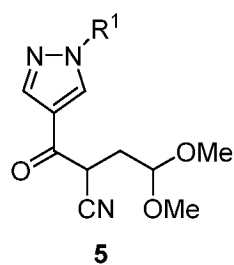
[2] Руксолитиниба фосфат одобрен в США и Европе для лечения миелофиброза и истинной полицитемии. Руксолитиниб в настоящее время проходит клинические испытания для лечения реакции «трансплантат против хозяина» и других состояний.

[3] Дейтерированный аналог руксолитиниба фосфата (обозначаемый здесь как СТР-543 или соединение (I)) в настоящее время проходит клинические испытания для лечения очаговой алопеции.

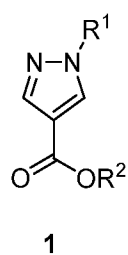
[4] Из-за полезного действия руксолитиниба и дейтерированных аналогов руксолитиниба существует постоянная потребность в улучшенных способах синтеза руксолитиниба и его дейтерированных форм.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

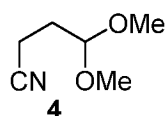
[5] В настоящем изобретении предложены усовершенствованные соединения и способы синтеза промежуточных соединений, пригодных для получения руксолитиниба, дейтерированных форм руксолитиниба и других ингибиторов JAK. В одном аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы 5:



причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы 1:

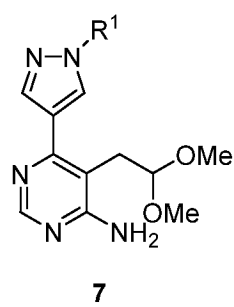


с соединением 4

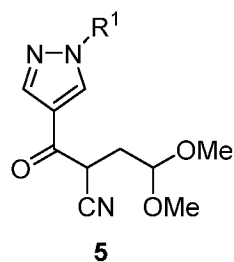


и основанием (например, основанием, выбранным из гексаметилдисилазида лития (LiHMDS) и гексаметилдисилазида натрия (NaHMDS)); где R¹ выбран из H или защитной группы (PG), и где R² представляет собой C₁-C₄ алкил.

[6] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы 7:



причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы 5:

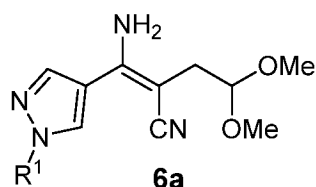


с формамидином или его солью;

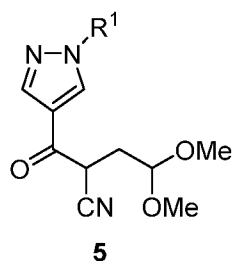
где R¹ выбран из H или защитной группы (PG).

[7] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения Формулы 7, причем способ включает стадию взаимодействия соединения Формулы 5 с формамидином или его солью; или с источником аммонийного азота и триалкилортоформиатом; где R^1 выбран из H или защитной группы (PG).

[8] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы 6a:



причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы 5:



с аммониевой солью;

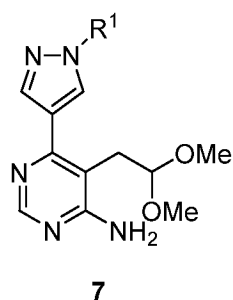
где R^1 выбран из H или защитной группы (PG).

[9] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения Формулы 6a, причем способ включает стадию взаимодействия соединения Формулы 5

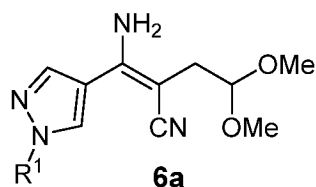
с источником аммонийного азота, таким как аммониевая соль или аммиак;

где R^1 выбран из H или защитной группы (PG). В некоторых вариантах осуществления источник аммонийного азота представляет собой аммониевую соль. В некоторых вариантах осуществления аммониевая соль представляет собой формиат аммония, хлорид аммония или ацетат аммония.

[10] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы 7:



причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы 6a:



с формамидином или его солью;

где R¹ выбран из H или защитной группы (PG).

[11] Другие аспекты и варианты осуществления изобретения будут понятны из приведенного здесь подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[12] Термин «алкил» относится к одновалентной насыщенную углеводородной группе. C₁-C₆ алкил представляет собой алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода; C₁-C₄ алкил представляет собой алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил может быть линейным или разветвленным. В некоторых вариантах осуществления алкил может быть первичным, вторичным или третичным. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил; этил; пропил, в том числе *n*-пропил и изопропил; бутил, в том числе *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *т*-бутил; пентил, включая, например, *n*-пентил, изопентил и неопентил; и гексил, включая, например, *n*-гексил и 2-метилпентил. Неограничивающие примеры первичных алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил и *n*-гексил. Неограничивающие примеры вторичных алкильных групп включают изопропил, *втор*-бутил и 2-метилпентил. Неограничивающие примеры третичных алкильных групп включают *т*-бутил.

[13] Термин «алкенил» относится к одновалентной ненасыщенной углеводородной группе, где ее ненасыщенный характер представлен наличием двойной связи. C₂-C₆ алкенил представляет собой алкенил, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Алкенил может быть линейным или разветвленным. Примеры алкенильных групп включают CH₂=CH- (винил), CH₂=C(CH₃)-, CH₂=CH-CH₂- (аллил), CH₃-CH=CH-CH₂- (кротил), CH₃-CH=C(CH₃)- и CH₃-CH=CH-CH(CH₃)-CH₂-. Если возможна стереоизомерия двойной связи, то стереохимия алкенила может быть (*E*), (*Z*), или их смесь.

[14] «Арил» сам по себе или как часть другого заместителя относится к моноциклической или полициклической одновалентной ароматической углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода (т.е. C₅-C₁₄ означает от 5 до 14 атомов углерода). Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются этим, группы,

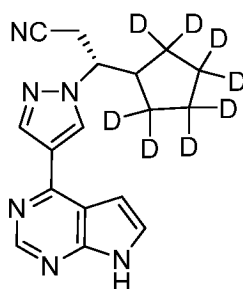
полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексилена, азиндацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октофена, окталена, овалана, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена, тринафтилена и т.п. В конкретном варианте осуществления арильная группа представляет собой цикlopentadiенил, фенил или нафтил. В более конкретном варианте осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

[15] Термин «гетероциклический» относится к моноциклической или бициклической одновалентной насыщенной или неароматической ненасыщенной кольцевой системе, в которой от 1 до 4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Термин «3-10-членный гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкилу, в котором число атомов в кольце составляет от 3 до 10. Примеры 3-10-членного гетероциклоалкила включают 3-6-членный гетероциклоалкил. Бициклические кольцевые системы включают конденсированные, мостиковые и спироциклические кольцевые системы. Более конкретные примеры гетероциклоалкильных групп включают азепанил, азетидинил, азиридирил, имидазолидинил, морфолинил, оксазолидинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолидинил, пирролидинил, хинуклидинил и тиоморфолинил.

[16] В указанных выше гетероциклических заместителях атомы азота, фосфора, углерода или серы могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. В конкретном примере группа $-S(O)_{0-2}$ относится к $-S-$ (сульфиду), $-S(O)-$ (сульфоксиду) и $-SO_2-$ (сульфону) соответственно. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, включают форму, соответствующую их N-оксиду, хотя это явно не определено в конкретном примере. Так, для соединения данного изобретения, имеющего, например, пиридиальное кольцо; соответствующий пиридил-N-оксид должен быть включен в качестве другого соединения данного изобретения. Кроме того, кольцевые атомы азота могут быть, необязательно, в форме четвертичного атома азота, а кольцевой заместитель может быть частично или полностью насыщенным или ароматическим.

[17] «СТР-543» представляет собой дейтерированный аналог руколитиниба, известный под химическим названием (*R*)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(циклопентил-2,2,3,3,4,4,5,5-*d*₈)пропаннитрил. В данном документе соединение (I) также может называться D₈-руксолитиниб. Соединение (I) представлено

следующей структурной формулой:



СТР-543

[18] Используемые в данном контексте термины «осуществление контакта» и «взаимодействие» используются в значении, известном в данной области техники, и обычно относятся к объединению химических реагентов так, чтобы обеспечить их взаимодействие на молекулярном уровне для достижения химического или физического преобразования. В некоторых вариантах осуществления при осуществлении контакта или взаимодействия участвуют два (или более) реагента, где второй реагент используется в размере одного или более эквивалента по отношению к первому реагенту. Стадии реакции в описанных здесь способах можно проводить в периоды времени и в условиях, подходящих для получения указанного продукта.

[19] Получение соединений может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может легко определить специалист в данной области. Химию защитных групп можно найти, например, в Greene и др., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Так, например, атом азота может быть защищен в виде карбамата, например, защитной группой, такой как *m*-бутоксикарбонил (Boc); в виде сульфонамида, например, защитной группой, такой как трифлил (Tf, SO₂-CF₃); в виде амида, например, защитной группой, такой как ацетил, бензоил или трифторацетил (F₃-Ac); в виде амина, например, защитной группой, такой как бензил или тритил (Tr, -CPh₃); или в виде силиламина (например, защитной группой, такой как SiPh₂Bu^t). Выбор защитных групп и способов образования и расщепления, описанных в данном документе, может быть скорректирован по мере необходимости с учетом различных заместителей.

[20] Реакции способов, описанных в данном документе, можно проводить в подходящих растворителях, которые специалист в области органического синтеза может легко подобрать. Подходящие растворители могут практически не реагировать с исходными материалами (реагентами), промежуточными продуктами или получаемыми продуктами при температурах реакции, например, температурах, которые могут

варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции можно выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции. В некоторых вариантах осуществления реакции можно проводить в отсутствие растворителя, например, когда по меньшей мере один из реагентов представляет собой жидкость или газ.

[21] Подходящие растворители могут включать галогенсодержащие растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромоформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан (DCM), тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, α,α,α -трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, трифтортолуол (TFT) и их смеси.

[22] Подходящие эфирные растворители включают: диметоксиметан, тетрагидрофуран (THF), 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, диэтиловый эфир, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля, диэтиловый эфир диэтиленгликоля, триэтилен. диметиловый эфир гликоля, анизол, *m*-бутилметиловый эфир, их смеси. Дополнительные эфирные растворители включают 2-метилтетрагидрофуран и цикlopентилметиловый эфир (и их смеси, в том числе с другими эфирными растворителями, описанными в данном документе).

[23] Подходящие протонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения: воду, метанол (MeOH), этанол (EtOH), изопропанол (iPrOH), 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол (TFE), этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, *i*-бутиловый спирт, *m*-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, *m*-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол, глицерин, гексафторизопропанол (HFIP), уксусную кислоту (AcOH) и их смеси.

[24] Подходящие апротонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения тетрагидрофуран (THF), N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6 -тетрагидро-2(1*H*)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, *N*-метилацетамид, *N*-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид (DMSO), пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон,

этилацетат (EtOAc), сульфолан, *N,N*-диметилпропионамид, тетраметилмочевину, нитрометан, нитробензол, гексаметилфосфорамид и их смеси.

[25] Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, *m*-, *o*-, или *n*-ксилол, октан, индан, нонан, нафталин и их смеси.

[26] Реакции в способах, описанных в данном документе, можно проводить при соответствующих температурах, которые специалист в данной области может легко определить. Температура реакции будет зависеть, например, от температур плавления и кипения реагентов и растворителя, если он присутствует; от термодинамики реакции (например, может потребоваться проведение бурных экзотермических реакций при пониженных температурах); и от кинетики реакции (например, высокий энергетический барьер активации может потребовать повышенных температур). «Повышенная температура» относится к температурам выше комнатной температуры (примерно 22°C).

[27] Реакции способов, описанных в данном документе, можно проводить на воздухе или в инертной атмосфере. Как правило, реакции, содержащие реагенты или продукты, реагирующие на воздухе, можно проводить, используя способы синтеза, чувствительные к воздушной среде, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

[28] Примерами кислот могут быть неорганические или органические кислоты. Неограничивающие примеры неорганических кислот включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту. Неограничивающие примеры органических кислот включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, бензойную кислоту, 4-нитробензойную кислоту, метансульфокислоту, *n*-толуолсульфокислоту, бензолсульфокислоту, винную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропиоловую кислоту, масляную кислоту, 2-бутиновую кислоту, винилуксусную кислоту, пентановую кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту и декановую кислоту.

[29] Неограничивающие примеры оснований включают гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия и карбонат калия. Некоторые примеры сильных оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксид, алкоксиды, амиды металлов, гидриды металлов, диалкиламины металлов и силиламины металлов (включая, например, гексаметилдисилазид лития (LiHMDS) и гексаметилдисилазид натрия (NaHMDS)) и ариламины, где: алкоксиды включают литиевые, натриевые и калиевые соли метил-, этил- и *m*-бутил-оксидов; амиды металлов

включают амид натрия, амид калия и амид лития; гидриды металлов включают гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и диалкиламида металлов включают литиевые, натриевые и калиевые соли метил-, этил-, *n*-пропил-, *i*-пропил-, *n*-бутил-, *m*-бутил-, триметилсилил- и циклогексил-замещенных амидов.

[30] При получении соединений в соответствии со способами, описанными в данном документе, для выделения требуемых продуктов можно использовать обычные операции выделения и очистки, такие как концентрирование, фильтрование, экстрагирование, твердофазное экстрагирование, перекристаллизация, хроматография и т.п.

[31] В некоторых вариантах осуществления соединения данного изобретения и их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенным» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или практически совсем отделено от среды, в которой оно образовалось или было обнаружено. Частичное разделение может включать, например, состав, обогащенный соединением данного изобретения. Практически полное разделение может включать составы, содержащие массовую долю не менее примерно 50%, не менее примерно 60%, не менее примерно 70%, не менее примерно 80%, не менее примерно 90%, не менее примерно 95%, не менее примерно 97% или не менее примерно 99% соединения данного изобретения или его соли. Способы выделения соединений и их солей широко известны в данной области.

[32] Настоящее изобретение также включает солевые формы описанных здесь соединений. Соль соединения данного изобретения образуется между кислотой и группой основания в соединении, такой как функциональная аминогруппа, или основанием и кислотной группой в соединении, такой как функциональная карбоксильная группа. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. В одном варианте осуществления солью присоединения кислоты может быть дейтерированная соль присоединения кислоты.

[33] Термин «фармацевтически приемлемый», применяемый в данном документе, относится к компоненту, который в рамках обоснованной медицинской оценки пригоден для контакта с тканями человека и других млекопитающих, не вызывая при этом излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и его применение сопоставимо с обоснованным соотношением пользы и риска. «Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая после введения реципиенту способна давать, либо непосредственно, либо опосредованно соединение настоящего изобретения. «Фармацевтически приемлемый противоион» представляет собой ионную

часть соли, которая не является токсичной при высвобождении из соли после введения реципиенту.

[34] Обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей кислоты включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфокислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бензолсульфокислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфокислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также подобные неорганические и органические кислоты. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капринат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилонсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibenбутират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В одном варианте осуществления, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, полученные с помощью неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота и бромистоводородная кислота, и особенно соли, полученные с помощью органических кислот, таких как малеиновая кислота. В одном варианте осуществления кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают перечисленные выше неорганические кислоты, в которых по меньшей мере один водород заменен дейтерием.

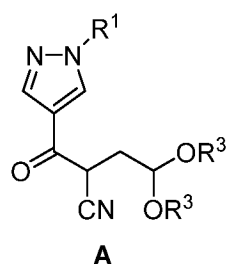
[35] Термин «устойчивые соединения», используемый в данном документе, относится к соединениям, которые обладают достаточной устойчивостью в процессе их изготовления, и у которых структура соединения остается неизменной в продолжение достаточного периода времени, в течение которого ожидается, что соединение будет применимо для целей, определенных в данном документе (например, составления в терапевтические продукты, промежуточных соединений для применения в получении терапевтических

соединений, промежуточных соединений, пригодных к выделению или хранению, лечения заболевания или состояния, чувствительного к терапевтическим средствам).

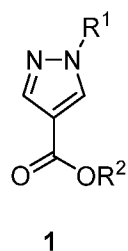
[36] «D» и «d» означают дейтерий. «Стереоизомер» означает и энантиомеры, и диастереомеры. «Трет», «*m*-» и «*t*-» означают «третичный». «втор-» или «*s*-» означают «вторичный». «*n*-» и «*n*-» означают «нормальный». «*i*-» и «*изо*-» означают изо-структуру. «US» и «США» означает Соединенные Штаты Америки. В этом описании переменная может упоминаться в обобщающем смысле (например, «каждый R») или может упоминаться конкретно (например, R¹, R², R³ и т.д.). Если не указано иное, если переменная упоминается в обобщающем смысле, то подразумевается, что она включает все конкретные варианты осуществления этой конкретной переменной.

Способы

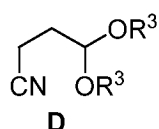
[37] В одном аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы A:



причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы 1:



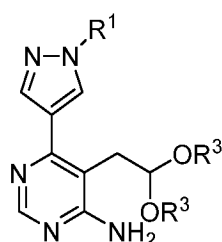
с соединением формулы D:



и основанием (например, основанием, выбранным из гексаметилдисилазида лития (LiHMDS) и гексаметилдисилазида натрия (NaHMDS)); где R¹ выбран из H и защитной группы (PG), где R² выбран из C₁-C₁₀ алкила (например, метила или этила), C₂-C₁₀ алкенила (например, аллила), арила и гетероцикла, и где каждый R³ представляет собой C₁-C₁₀ алкил (например, метил или этил), C₂-C₁₀ алкенил (например, аллил), арил, или два

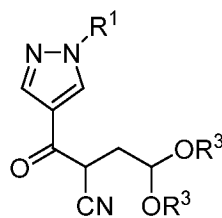
R^3 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3- диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил (-CH₂-фенил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят при температуре от -20°C до 20°C, например, от -20°C до 10°C, от -15°C до 0°C или от -10°C до 0°C.

[38] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы **E**:



E

причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A**:



A

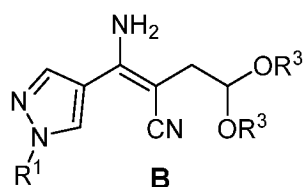
с формамидином или его солью;

[39] где R^1 выбран из H и защитной группы (PG), и где каждый R^3 представляет собой C₁-C₁₀ алкил (например, метил или этил), C₂-C₁₀ алкенил (например, аллил), арил, или два R^3 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-

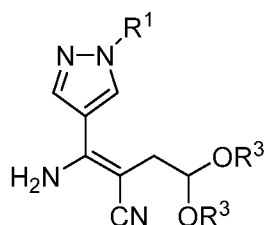
членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой этил, а R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления, если каждый R^3 представляет собой этил, то R^1 не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в апротонном растворителе, таком как бис(2-метоксиэтил)эфир (диглим). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе, таком как метанол. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят при температуре от 20°C до 180°C, например, от 50°C до 165°C. В некоторых вариантах осуществления формамидин представляет собой ацетат формамидина. В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы E, причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы A с формамидином или его солью; или с источником аммонийного азота и триалкилортоформиатом; или с источником аммонийного азота и диметилацеталем диметилформамида; где R^1 выбран из H и защитной группы (PG), и где каждый R^3 представляет собой C₁-C₁₀ алкил (например, метил или этил), C₂-C₁₀ алкенил (например, аллил), арил, или два R^3 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил, а R^1 является

защитной группой. В некоторых вариантах осуществления, если R^3 представляет собой этил, то R^1 не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в апротонном растворителе, таком как бис(2-метоксиэтил)эфир (диглим). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе, таком как метанол. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят при температуре от 20°C до 180°C, например, от 50°C до 165°C. В некоторых вариантах осуществления способ, включающий стадию взаимодействия соединения формулы **A** с источником аммонийного азота и триалкилортоформиатом. В некоторых вариантах осуществления триалкилортоформиат представляет собой триметилортоформиат. В некоторых вариантах осуществления источником аммонийного азота является аммиак. В некоторых вариантах осуществления источник аммонийного азота представляет собой аммониевую соль. В некоторых вариантах осуществления аммониевая соль представляет собой ацетат аммония. В некоторых вариантах осуществления триалкилортоформиат выбирают из триметилортоформиата и триэтилортоформиата. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A** с ацетатом аммония и триметилортоформиатом.

[40] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы **B**:

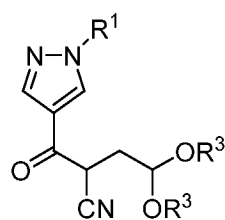


, соединение формулы **C**:



C

, или их смеси, причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A**:

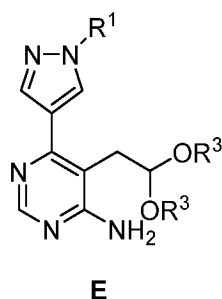
**A**

с аммониевой солью; где R^1 выбран из H и защитной группы (PG), и где каждый R^3 представляет собой C_1 - C_{10} алкил (например, метил или этил), C_2 - C_{10} алкенил (например, аллил), арил, или два R^3 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе, таком как этанол, например, безводный этанол, апротонном растворителе, таком как бис(2-метоксиэтил)эфир (диглим). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе, таком как метанол, этанол или *n*-бутанол, например безводный метанол, этанол или *n*-бутанол. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят при температуре от 20°C до 120°C, например, от 20°C до 100°C. В некоторых вариантах осуществления аммониевая соль представляет собой формиат аммония. В некоторых вариантах осуществления этим способом получают соединение формулы **B**. В некоторых вариантах осуществления этим способом получают соединение формулы **C**. В некоторых вариантах осуществления этим способом получают соединение формулы **B** и соединение формулы **C**.

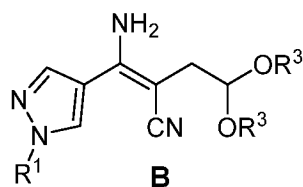
[41] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы **B**, соединения формулы **C** или их смеси, причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A** с источником аммонийного азота или аммониевой солью; где R^1 выбран из H и защитной группы (PG), и где каждый R^3 представляет собой C_1 - C_{10} алкил (например, метил или этил), C_2 - C_{10} алкенил (например, аллил), арил, или два R^3 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное

гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе, таком как метанол, этанол, *n*-бутанол, например безводный метанол, этанол или *n*-бутанол, или в апротонном растворителе, таком как бис(2-метоксиэтил)эфир (диглим). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят при температуре от 20°C до 120°C, например, от 20°C до 100°C. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A** с триалкилортоформиатом. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A** с ацетатом аммония. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A** с аммиаком. В некоторых вариантах осуществления этим способом получают соединение формулы **B**. В некоторых вариантах осуществления этим способом получают соединение формулы **C**. В некоторых вариантах осуществления этим способом получают соединение формулы **B** и соединение формулы **C**.

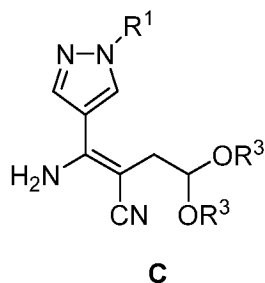
[42] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы **E**:



где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B**:



, соединения формулы **C**:



или их смеси

с формамидином или его солью;

где R^1 выбран из H и защитной группы (PG), и где каждый R^3 представляет собой C_1 - C_{10} алкил (например, метил или этил), C_2 - C_{10} алкенил (например, аллил), арил, или два R^3 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил, а R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил, а R^1 не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе, таком как *n*-бутанол. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе, таком как метанол, NH_3 /метанол или *n*-бутанол. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в апротонном растворителе, таком как толуол. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят при температуре от 20°C до 150°C, например, от 50°C до 140°C. В некоторых вариантах осуществления формамидин представляет собой ацетат формамидина. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B** с формамидином или его солью. В некоторых

вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **C** с формамидином или его солью. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия смеси соединения формулы **B** и соединения формулы **C** с формамидином или его солью.

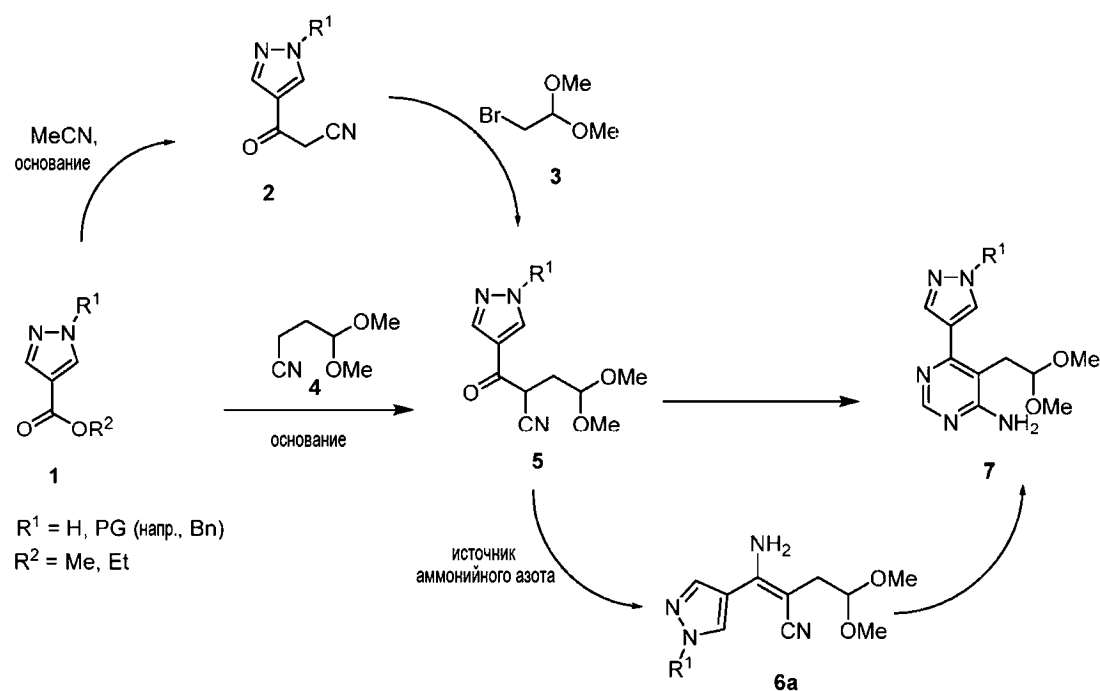
[43] В другом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы **E**, причем способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B** или соединения формулы **C** с формамидином или его солью; или с триалкилортоформиатом (таким как триметилортоформиат или триэтилортоформиат) и источником аммонийного азота; или с диметилацеталем диметилформамида и источником аммонийного азота; где R^1 выбран из H и защитной группы (PG), и где каждый R^3 представляет собой C_1 - C_{10} алкил (например, метил или этил), C_2 - C_{10} алкенил (например, аллил), арил, или два R^3 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил, а R^1 является защитной группой. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил, а R^1 не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе, таком как метанол, NH_3 /метанол или *n*-бутанол. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в апротонном растворителе, таком как толуол. В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота). В некоторых вариантах осуществления стадию взаимодействия проводят при температуре от 20°C до 150°C, например, от 50°C до 140°C. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B** с триалкилортоформиатом. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **C** с триметилортоформиатом. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B** и соединения формулы **C** с триметилортоформиатом. В некоторых вариантах

осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B** с диметилацеталем диметилформамида. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **C** с диметилацеталем диметилформамида. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B** и соединение формулы **C** с диметилацеталем диметилформамида.

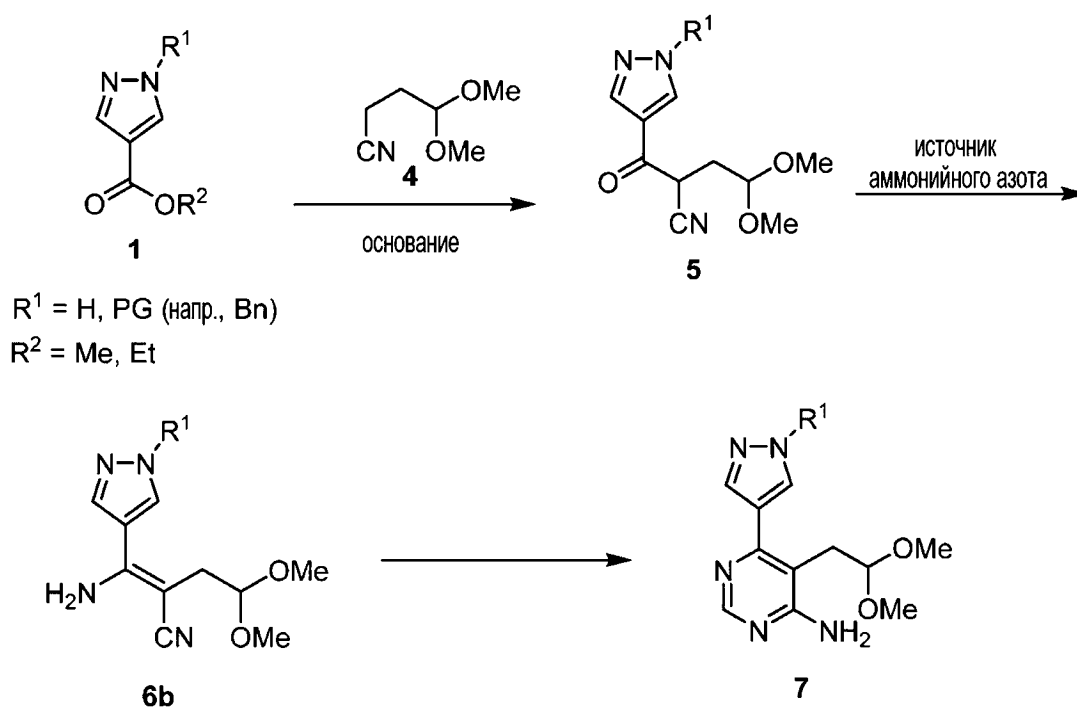
[44] В некоторых вариантах осуществления источником аммонийного азота является аммиак или аммониевая соль. В некоторых вариантах осуществления аммониевая соль представляет собой формиат аммония, хлорид аммония или ацетат аммония.

[45] В одном аспекте изобретение обеспечивает способы получения соединения формулы **7** - промежуточного соединения, используемого для синтеза руксолитиниба - СТР-543 и других ингибиторов JAK. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадии, показанные на схеме 1 ниже:

Схема 1

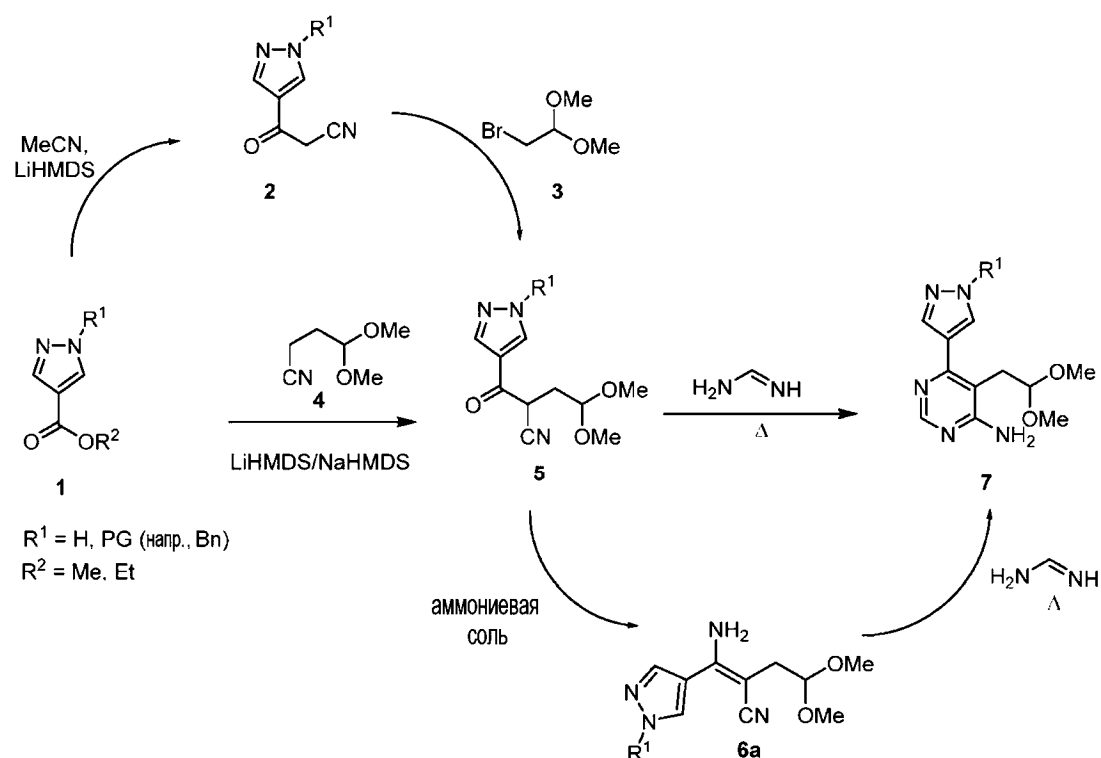


В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы **7** включает стадию взаимодействия соединения формулы **6a** с формамидином или его солью; или с триметилортоформиатом, или с диметилацеталем диметилформамида. В других вариантах осуществления способы включают стадии, показанные на схеме 2 ниже:

Схема 2

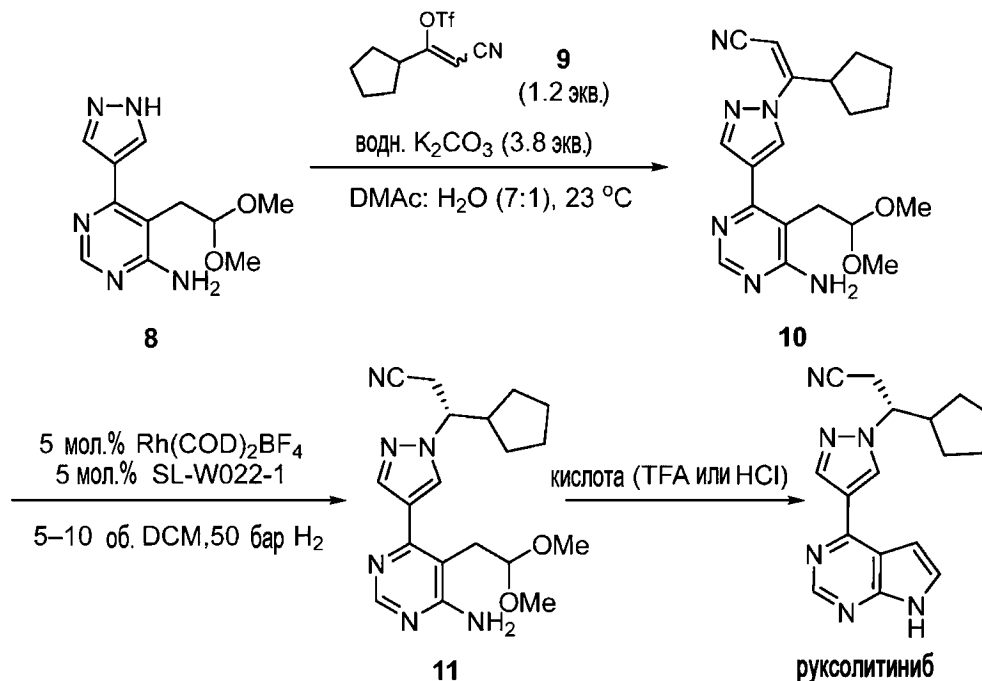
В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы **7** включает стадию взаимодействия соединения формулы **6b** с формамидином или его солью; или с триметилортоформиатом, или с диметилацеталем диметилформамида.

В некоторых вариантах осуществления способы включают стадии, показанные на схеме 3 ниже:

Схема 3

[46] В одном аспекте соединение **8**, т.е. соединение формулы **7** в котором R¹ представляет собой H, может использоваться в качестве промежуточного соединения в процессе получения руксолитиниба, например, как показано на схеме 4 ниже:

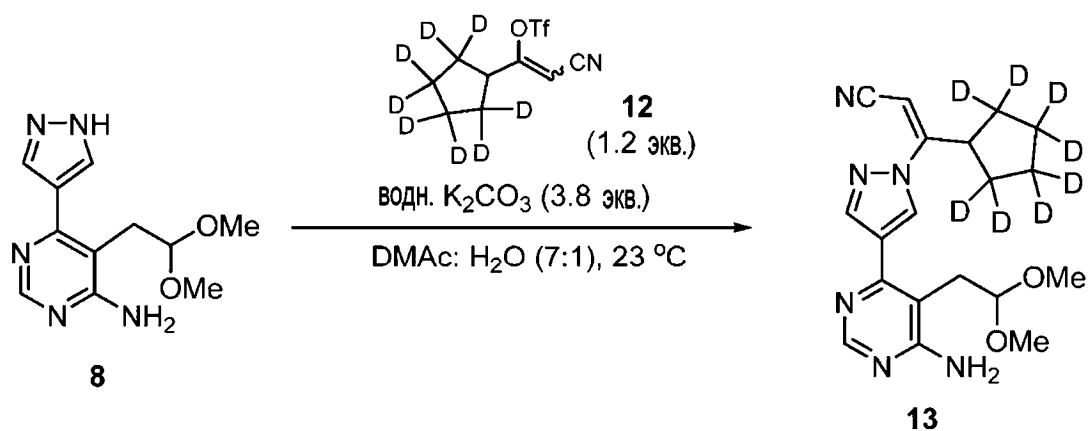
Схема 4

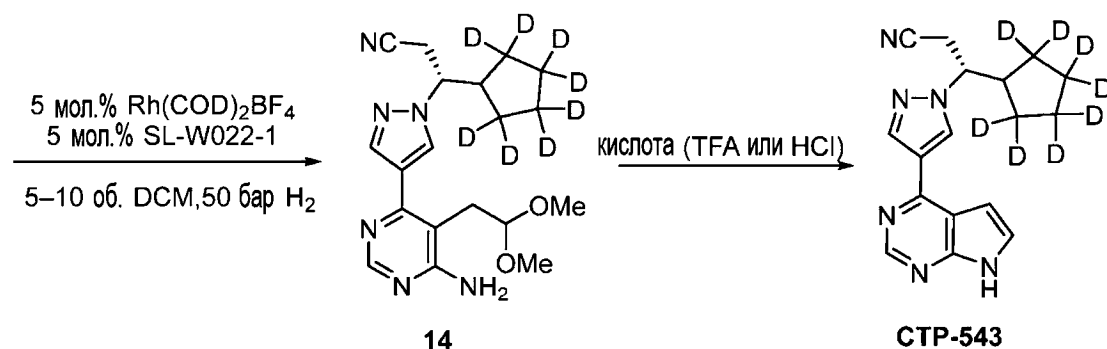


Обработкой руксолитиниба, полученного вышеуказанным способом, фосфорной кислотой (H₃PO₄) получают фосфатную соль руксолитиниба.

[47] В другом аспекте соединение **8**, т.е. соединение формулы **7** в котором R¹ представляет собой H, может использоваться в качестве промежуточного соединения в процессе получения СТР-543, как показано на схеме 5 ниже:

Схема 5



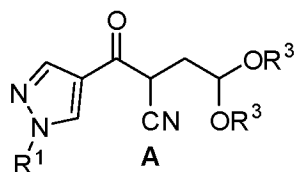


Обработкой CTP-543, полученного вышеуказанным способом, фосфорной кислотой (H₃PO₄) получают фосфатную соль CTP-543.

Промежуточные продукты

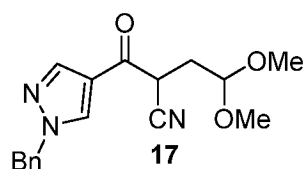
[48] В одном аспекте изобретение относится к соединениям и промежуточным соединениям, полезным для получения руксолитиниба, дейтерированных аналогов руксолитиниба и других ингибиторов JAK. См., например, публикацию PCT WO 2020/163653.

[49] В некоторых вариантах осуществления изобретения получают соединение со структурой:



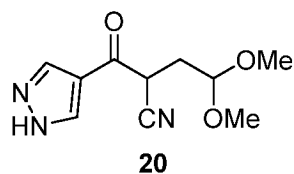
или его соль, где R¹ представляет собой H и защитную группу, и каждый R³ представляет собой C₁-C₁₀ алкил (например, метил или этил), C₂-C₁₀ алкенил (например, аллил), арил, или два R³, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления, если каждый R³ представляет собой этил, то R¹ не является H. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый R³ представляет собой метил.

[50] В одном варианте осуществления изобретения получают соединение со структурой:



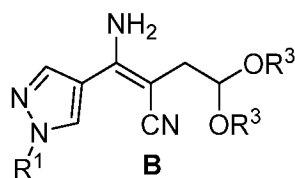
или его соль.

[51] В другом варианте осуществления изобретения получают соединение со структурой:



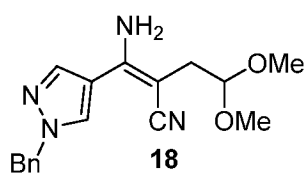
или его соль.

[52] В некоторых вариантах осуществления изобретения получают соединение со структурой:

или его соль, где R^1 представляет собой H и защитную группу, и

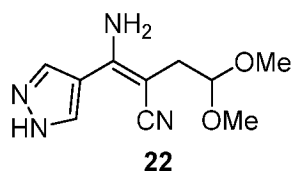
каждый R^3 представляет собой C_1 - C_{10} алкил (например, метил или этил), C_2 - C_{10} алкенил (например, аллил), арил, или два R^3 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления, если каждый R^3 представляет собой этил, то R^1 не является H.

[53] В другом варианте осуществления изобретения получают соединение со структурой:



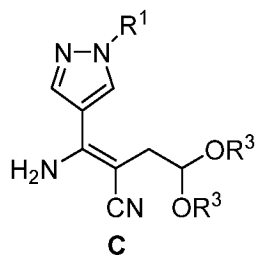
или его соль.

[54] В другом варианте осуществления изобретения получают соединение со структурой:



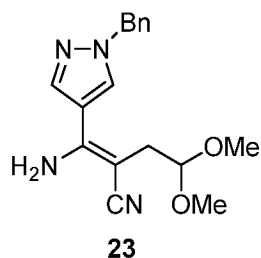
или его соль.

[55] В некоторых вариантах осуществления изобретения получают соединение со структурой:

или его соль, где R¹ представляет собой H и защитную группу, и

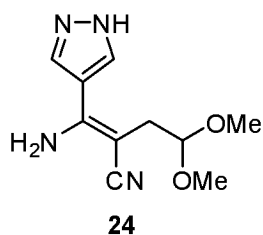
каждый R³ представляет собой C₁-C₁₀ алкил (например, метил или этил), C₂-C₁₀ алкенил (например, аллил), арил, или два R³, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители (например, 1,3-диоксолан-2-ильное кольцо или 1,3-диоксан-2-ильное кольцо или 1,3-бензодиоксолан-2-ильное кольцо, каждое из которых необязательно содержит одну или несколько метильных групп в качестве заместителей). В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый R³ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R³ представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления, если каждый R³ представляет собой этил, то R¹ не является H.

[56] В другом варианте осуществления изобретения получают соединение со структурой:



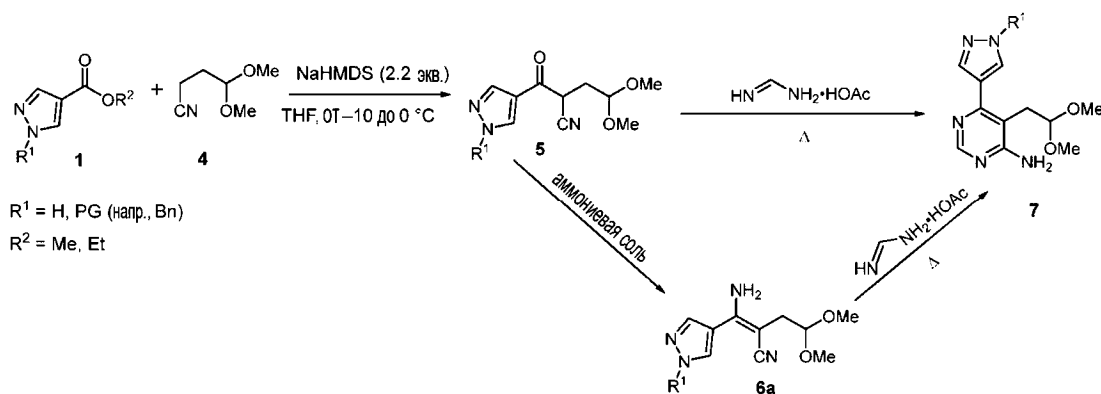
или его соль.

[57] В другом варианте осуществления изобретения получают соединение со структурой:

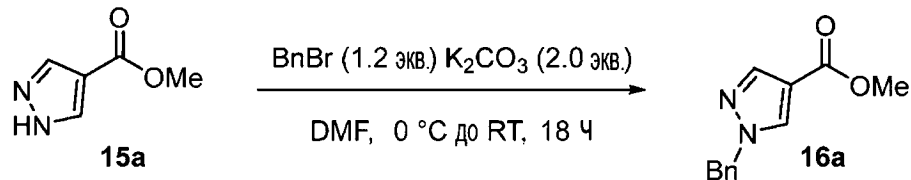


или его соль.

Примеры



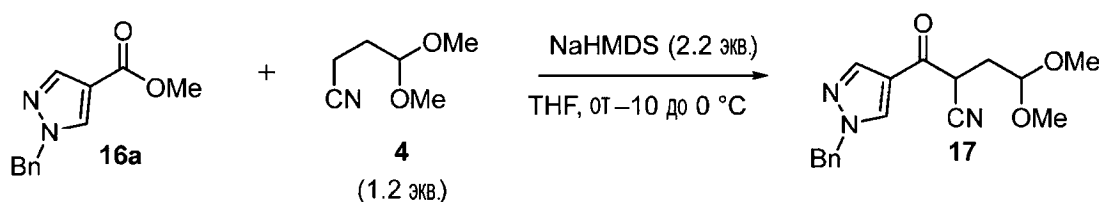
Пример 1: Получение метил-1-бензил-1H-пиразол-4-карбоксилата (**1b**)



[58] В 250-миллитровую колбу с рубашкой и мешалкой, термопарой и с током азота вносили соединение **15a** - метил 1H-пиразол-4-карбоксилат (10 г, 77,7 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (21,9 г, 158 ммоль, 2,04 экв.), а затем - диметилформамид (DMF) (80 мл). Смесь охлаждали до 0°C. Бензилбромид (11,3 мл, 93,3 ммоль, 1,2 экв.) загружали в течение 10 минут. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли воду (50 мл) и смесь переносили в делительную воронку на 500 мл. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенный органический экстракт промывали соляным раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме, получая бесцветный остаток, который кристаллизовался при выстаивании с образованием метил-1-бензил-1H-пиразол-4-карбоксилата **16a** (14,1 г, выход 85%).

[59] ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,31–7,22 (m, 3H), 7,18–7,13 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

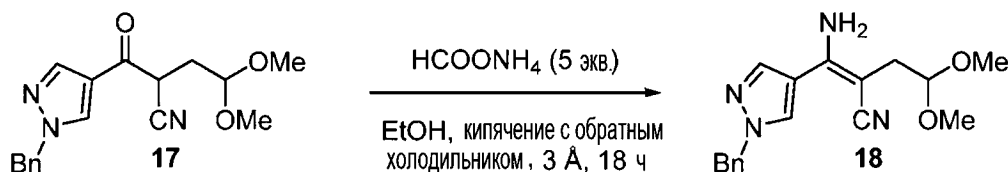
Пример 2: Получение 2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-4,4-диметоксибутаннитрила (17)



[60] В 125-миллилитровую колбу с рубашкой и термопарой, мешалкой и током азота загружали бис(триметилсилил)амид натрия (44 мл, 87,5 ммоль, 2,2 экв., 2 М в тетрагидрофуране (THF)) и 10 мл безводного THF. Смесь охлаждали до -14 °С. К смеси в течение 40 минут добавляли раствор соединения **16a** - 1-бензил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (8,6 г, 39,8 ммоль, 1,0 экв.) и соединения **4** - 4,4-диметоксибутаннитрила (6,2 мл, 47,7 ммоль, 1,2 экв.) в 15 мл THF. После добавления смесь перемешивали при -10 °С в течение 1 часа, затем перемешивали при 0 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли соляной кислотой (0,5 н.) до pH = 2, затем дважды экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая бесцветный масляный остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью этилацетат/гептан (1:1), получая продукт **17** - 2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-4,4-диметоксибутаннитрил (10,9 г, выход 87%) в виде бесцветного масла.

[61] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,42–7,34 (m, 3H), 7,30–7,25 (m, 2H), 5,37–5,28 (m, 2H), 4,52 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

Пример 3: Получение 2-(Амино(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метилен)-4,4-диметоксибутаннитрила (18)



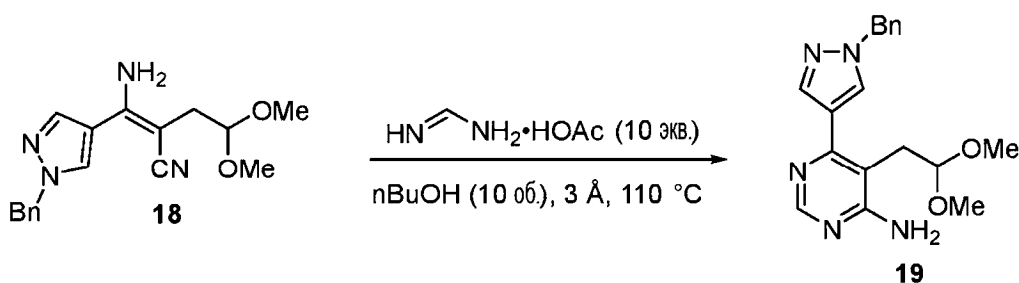
[62] В 125-миллилитровую колбу с рубашкой и мешалкой, термопарой и током азота загружали соединение **17** - 2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-4,4-диметоксибутаннитрил (2,66 г, 8,49 ммоль, 1,0 экв.) и формиат аммония (3,0 г, 42,4 ммоль, 5 экв.), а затем безводный этанол (25 мл) и 0,6 г молекулярных сит 3 Å. Смесь нагревали с

обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через короткую пробку из диоксида кремния с последующей промывкой этанолом (5 мл).

Полученный фильтрат концентрировали в вакууме, получая бледно-коричневый остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесью дихлорметан/метанол (10:1) и получая 2-(амино(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)метил)-4,4-диметоксибутаннитрил (**18**) (1,82 г, выход 69%, *E:Z* = 9:1) в виде желтого масла. *E*-геометрия основного изомера енамина подтверждена данными NOESY.

[63] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38–7,30 (m, 3H), 7,27–7,22 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,83 (bs, 2H), 4,45 (t, 1H), 3,43 (s, 6H), 2,51 (d, 2H).

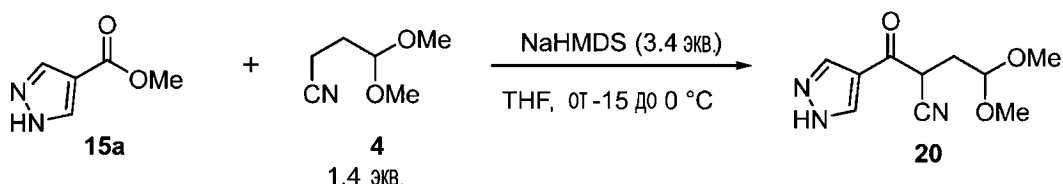
Пример 4: Получение 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,2-диметоксиэтил)пиримидин-4-амин (**19**)



[64] В двухгорлую 25-миллилитровую колбу с холодильником, мешалкой, термопарой и током азота загружали соединение **18** - (Е)-2-(амино(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)метил)-4,4-диметоксибутаннитрил (0,40 г, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) и ацетат формамидина (0,40 г, 3,84 ммоль, 3 экв.), а затем *n*-бутанол (8 мл) и 100 мг молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество ацетата формамидина (0,27 г, 2,0 экв.) и продолжали кипячение с обратным холодильником в течение 36 часов. Добавляли дополнительное количество ацетата формамидина (810 мг, 5,0 экв.) в течение 3 дней, поддерживая температуру кипения с обратным холодильником. В общей сложности через 6 дней анализ аликвоты реакционной смеси показал >80% конверсию в 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,2-диметоксиэтил)пиримидин-4-амин (**19**), который был идентифицирован с помощью ВЭЖХ-МС путем сравнения с эталонным маркером.

[65] УФ max: 240 и 290; ЖХ-МС (ESI, режим определения положительных ионов): Ожидаемый: 340,2 (M+H); Найденный: 340,1 (M+H).

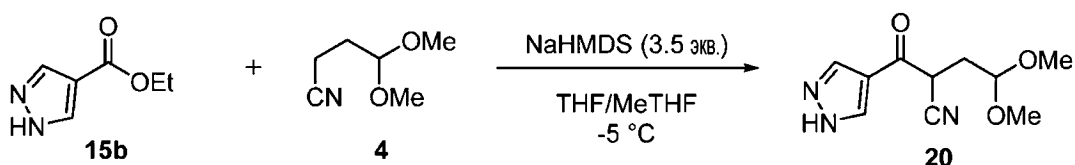
Пример 5а: Получение 4,4-диметокси-2-(1H-пиразол-4-карбонил)бутаннитрила (**20**)



[66] В 250-миллилитровую колбу с рубашкой с термопарой, мешалкой и медленным током азота загружали бис(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS) (67,5 мл, 135 ммоль, 3,4 экв, 2 М в THF) и охлаждали до -14°C . Раствор метилпиразол-4-карбоксилата (**15a**) (5 г, 39,6 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4-диметоксибутаннитрила (**4**) (7,3 мл, 55,5 ммоль, 1,4 экв.) в 15 мл THF вносили в раствор бис(триметилсилил)амида натрия в течение 3 часов. Смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа, затем перемешивали в течение ночи при 0°C . Реакционную смесь охлаждали до -10°C и подкисляли до pH=2, используя хлористоводородную кислоту (0,5 н.). Затем раствор переносили в делительную воронку на 500 мл и дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая бесцветный масляный остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью этилацетат/гептан (8:2) и получая 4,4-диметокси-2-(1H-пиразол-4-карбонил)бутаннитрил (**20**) (6,0 г, выход 61%) в виде бесцветного масла.

[67] ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,24 (s, 2H), 4,55 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,24 (m, 1H).

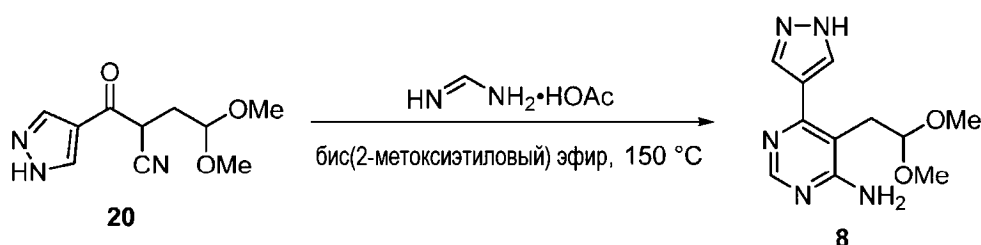
Пример 5b: Получение 4,4-диметокси-2-(1H-пиразол-4-карбонил)бутаннитрила (**20**)



[68] К 2 М раствору NaHMDS в THF (375 мл, 749 ммоль, 3,5 экв.) добавляли THF (53,5 мл, 1,8 об.) и раствор охлаждали до -5°C . Затем добавляли раствор этилового эфира 4-пиразолкарбоксилата (**15b**) (30,0 г, 214 ммоль, 1,0 экв.) в THF (33 мл, 1,1 об.), промывая дополнительным количеством THF (5,0 мл, 0,2 об.). К полученной суспензии оранжевого цвета добавляли раствор диметилацетата 3-цианопропионового альдегида (**4**) (36,0 г, 278 ммоль, 1,3 экв.) в THF (72 мл, 2,4 объема) в течение 6 часов при температуре от -5 до 0°C . Затем реакционную смесь выдерживали при этой температуре в течение еще 15 часов, затем добавляли воду (180 мл, 6,0 объемов), поддерживая температуру $\leq 5^{\circ}\text{C}$.

Перемешивание прекращали и верхний органический слой отбрасывали. Водную фазу доводили до pH ~11, используя 6 н. HCl (92 мл, 3,0 об.), затем промывали 2-МеTHF (2×120 мл, 2×4 об.). Органические фазы отбрасывали и *n*-бутанол (150 мл, 5 об.) добавляли к оставшемуся водному раствору. Полученную смесь доводили до pH 5 с помощью 85%-ной фосфорной кислоты (~8 мл), затем перемешивание прекращали и слои разделяли. Органический слой собирали, а оставшийся водный раствор дополнительно экстрагировали *n*-бутанолом (150 мл, 5 об.). Органические слои объединяли, промывали водой (100 мл, 3,3 об.), затем концентрировали в вакууме до целевого объема 120 мл (4 об.), получая диметилацеталь (**20**) в виде красно-оранжевого прозрачного раствора в *n*-бутаноле (135,6 г, 28,2% масс./масс. по данным КЯМР (количественный ¹H-ЯМР) анализ: 38,2 г соединения **20**, выход 80%).

Пример 6а: Получение 5-(2,2-диметоксиэтил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (**8**)



[69] В стеклянную ампулу на 4 мл с мешалкой вносили 4,4-диметокси-2-(1H-пиразол-4-карбонил)бутаннитрил (**20**) (45,9 мг), соль уксусной кислоты и формамидина (300 мг, 14 экв.) и бис(2-метилэтиловый) эфир (0,500 мл). Ампулу нагревали в нагревателе для ампул, поддерживая температуру 150°C в течение 1,5 часов при перемешивании, затем охлаждали до комнатной температуры. В ампулу загружали раствор гидроксида натрия (15 мас.% в воде, 1,0 мл). Ампулу осторожно встряхивали в течение 5 минут. В ампулу загружали фосфатный буфер (3 М фосфат, pH 7, 1 мл), бис(2-метилэтиловый) эфир (0,500 мл) и активированный уголь (DARCO KB-G). Ампулу осторожно встряхивали в течение 5 минут, затем фильтровали через полипропиленовый фильтр, получая прозрачный темно-красный органический слой и прозрачный светло-желтый водный слой. Органический слой очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 10% метанола в дихлорметане). Фракции, содержащие продукт, сушили в токе азота, а остаток растворяли в *n*-бутаноле (1,0 мл) и промывали раствором трехосновного фосфата калия (1,0 мл, 1 молярный). Органические слои концентрировали, получая 5-(2,2-диметоксиэтил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (**8**) (13,2 мг, выход 25,7%).

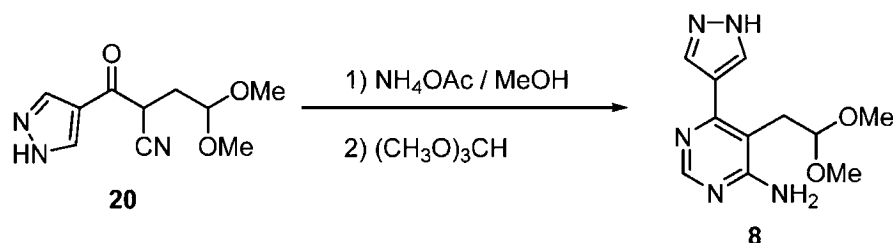
[70] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 6,57 (s, 2H), 4,63 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,28 (s, 6H), 2,93 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H).

^{13}C -ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 163,44, 156,03, 155,75, 139,38 (br), 129,28 (br), 119,81, 107,80, 103,49, 53,88, 31,36.

ЖХ-МС (ESI, режим определения положительных ионов): Ожидаемый: 250,1 (M+H);

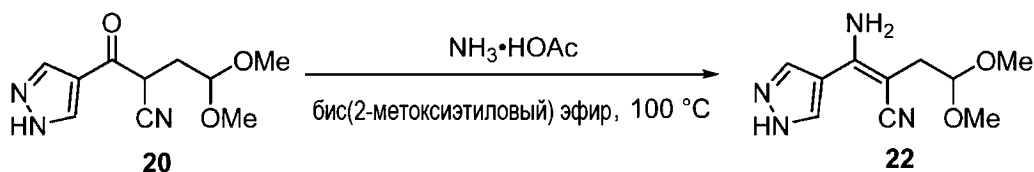
Найденный: 250,1 (M+H).

Пример 6b: Получение 5-(2,2-диметоксиэтил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (8)



[71] В колбу, содержащую 4,4-диметокси-2-(1H-пиразол-4-карбонил)бутаннитрила (**20**) (5 г) добавляли NH_4OAc (6,7 экв.) в метаноле (6 об.). Смесь перемешивали в течение ночи при 68°C , затем метанол удаляли перегонкой и заменяли триметилортоформиатом. Смесь нагревали до 92°C и перемешивали в течение 4 часов, затем охлаждали до $\sim 0^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 2 часов с последующим фильтрованием для удаления твердых веществ. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (2 x 5 мл) и полученный фильтрат концентрировали в вакууме. Добавляли ацетонитрил (15 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов с последующим фильтрованием для удаления твердых веществ. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (5 мл) и полученный фильтрат концентрировали в вакууме до получения коричневой жидкости. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0–70% метанола/ CH_2Cl_2 в качестве элюента, получая **8** в виде светло-коричневого твердого вещества. Количественный анализ ЯМР (CD_3OD) указывает на молярный выход 65%.

Пример 7a: Получение (E)-2-(амино(1H-пиразол-4-ил)метил)-4,4-диметоксибутаннитрила (**22**)



[72] В стеклянную ампулу на 4 мл вносили 4,4-диметокси-2-(1H-пиразол-4-карбонил)бутаннитрил (**20**) (161 мг), ацетат аммония (65 мг, 1,2 экв.) и бис(2-

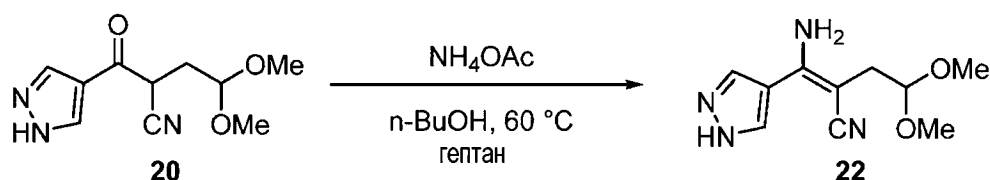
метилэтиловый) эфир (2,0 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и переносили в сцинтилляционную пробирку на 20 мл. Загружали метил-*трет*-бутиловый эфир (3,0 мл) и раствор трехосновного фосфата калия (3,0 мл, 0,5 М) и смесь выдерживали в течение 1 часа. Добавляли твердый фосфат калия (0,40 г) и активированный уголь (DARCO KB-G, 0,115 г) и пробирку осторожно встряхивали. Смесь фильтровали, получая трехфазную смесь. Верхний слой удаляли в другую пробирку. Два оставшихся слоя дважды экстрагировали 5 мл метил-*трет*-бутилового эфира и три слоя метил-*трет*-бутилового эфира объединяли. Объединенные экстракты в метил-*трет*-бутиловом эфире сушили в токе азота, получая (Е)-2-(амино(1Н-пиразол-4-ил)метилен)-4,4-диметоксибутаннитрил (**22**), содержащий массовую долю 21,7% бис(2-метилэтилового) эфира, в виде желтого масла (0,119 г, выход 58,5%).

[73] ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,88 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,40 (t, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,34 (s, 6H), 2,42 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H).

¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 151,55, 133,83, 124,62, 116,99, 105,51, 70,75, 54,74, 33,58.

ЖХ-МС (ESI, режим определения положительных ионов): Ожидаемый: 223,1 (M+H); Найденный: 223,1 (M+H).

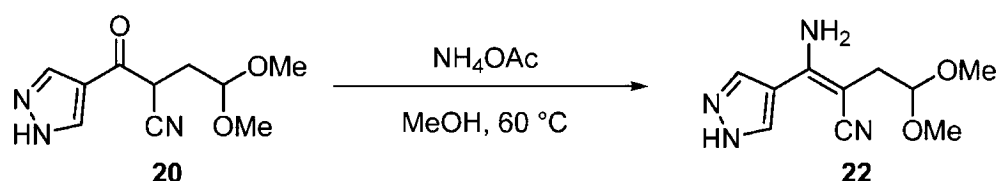
Пример 7b: Получение (Е)-2-(амино(1Н-пиразол-4-ил)метилен)-4,4-диметоксибутаннитрила (**22**)



[74] К перемешиваемому раствору **20** (38,2 г, 171 ммоль) в *n*-бутаноле (191 мл, 5 об.) добавляли ацетат аммония (66,0 г, 856 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 часов, затем охлаждали до 20°C. Добавляли 0,5 М раствор двухосновного фосфата калия (191 мл, 5 объемов), а затем *n*-бутанол (76,4 мл, 2 объема). Затем перемешивание прекращали и водный слой отбрасывали. Затем органический слой промывали 0,5 М раствором двухосновного фосфата калия (3×135 мл, 3×3,5 об.), а затем - 0,05 М раствором двухосновного фосфата калия (153 мл, 3,5 об.). К оставшемуся органическому раствору добавляли уголь (Darco KB-G, 1,91 г) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа при 20 °C, а затем фильтровали через Celite, промывая *n*-бутанолом (76,4 мл, 2 об.). Объединенный фильтрат концентрировали до целевого ~2-кратного объема и полученную коричневую суспензию нагревали до 60°C. Добавляли гептан (131 мл, 3,4 объема) при 60°C в течение 2 часов, затем полученную взвесь

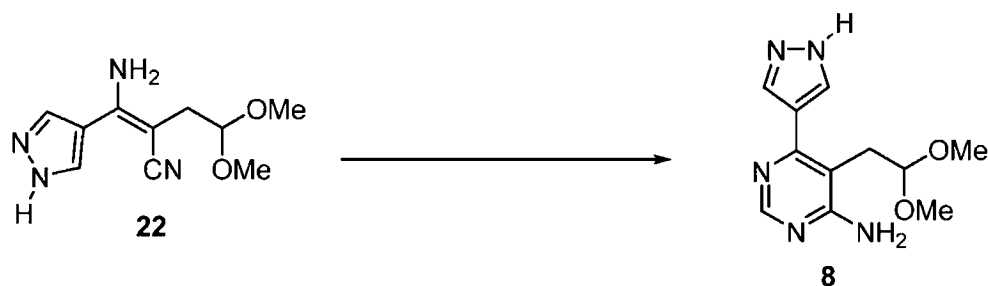
выдерживали при этой температуре еще один час. После охлаждения до 20°C суспензию фильтровали под вакуумом и промывали 25%-ной смесью *n*-бутанол/гептан (67 мл, 1,75 об.). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 50°C, получая **22** в виде рыжевато-коричневого порошка (32,1 г, выход 84%).

Пример 7с: Получение (E)-2-(амино(1H-пиразол-4-ил)метилен)-4,4-диметоксибутаннитрила (**22**)

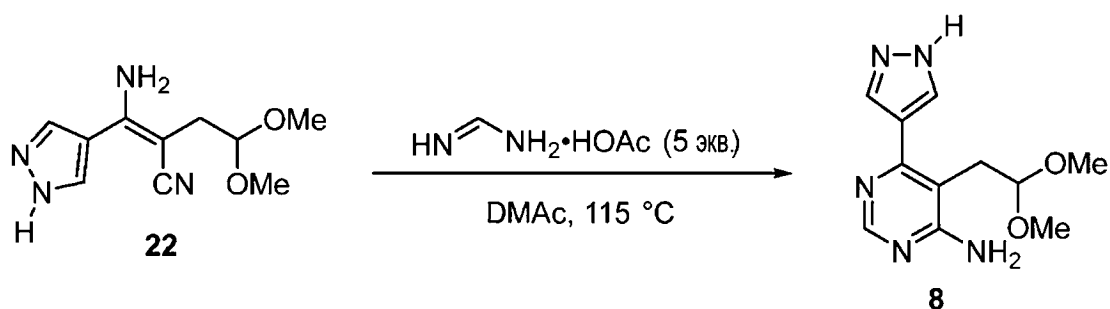


[75] К перемешиваемому раствору **20** (37,2 г, 167 ммоль, 1,0 экв.) в MeTHF (45,7% масс./масс. раствор) добавляли ацетат аммония (64,3 г, 5,0 экв.) и метанол (186 мл, 5 об.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 22 часов, затем охлаждали до 20°C. К смеси добавляли уголь (Darco KB-G, 1,86 г) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа при 20°C, затем фильтровали через Celite, промывая метанолом (112 мл, 3 об.). Объединенный фильтрат концентрировали досуха, получая прозрачное масло янтарного цвета, которое охлаждали до 20-25°C при перемешивании с получением взвеси. Добавляли воду (223 мл, 6 об.) и смесь перемешивали при 20–25°C в течение 5 минут. После охлаждения до 0-5°C смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Суспензию отфильтровывали под вакуумом и осадок на фильтре промывали водой (112 мл, 3 об.). Осадок на фильтре высушивали в вакууме при температуре 50-60°C. **22** в виде твердого вещества бежевого цвета (37,9 г, 100%-ный выход - 98,6% масс./масс. по данным КЯМР).

Пример 8: Получение 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,2-диметоксиэтил)пиримидин-4-амин (**8**)

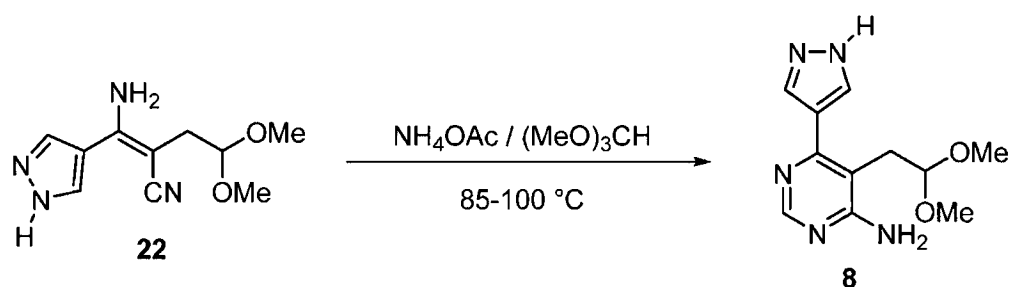


Пример 8а:



[76] К раствору **22** (5,0 г, 1,0 экв.) в диметилацетамиде (DMAc) (20 мл) добавляли ацетат формамидина (11,8 г, 5,2 экв.) и полученную суспензию нагревали до 115°C. После перемешивания при 115°C в течение 36 часов реакционную смесь охлаждали до 90°C и добавляли воду (10 мл). После перемешивания при 90°C в течение одного часа реакционную смесь охлаждали до 20°C и добавляли дополнительное количество DMAc (10 мл). Полученный темный раствор фильтровали через слой Celite, который затем промывали смесью 3:1 DMAc/вода (15 мл). Фильтраты объединяли, разбавляли водой (28 мл) и добавляли уголь (1,5 г). Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение одного часа, затем отфильтровывали, промывая смесью DMAc/вода 1:1 (7,5 мл). К объединенному фильтрату добавляли 25%-ный по массе NaCl в воде (4 мл) и полученную смесь экстрагировали 17%-ным *n*-бутанолом в CH₂Cl₂ (4 x 24 мл). Органические слои объединяли, промывали 15%-ным по массе K₃PO₄ в воде (15 мл), затем концентрировали в вакууме до объема ~10 мл. Добавляли DMAc (4 мл), доводя общее содержание DMAc до 10 мл, затем полученный раствор добавляли к метил-трет-бутиловому эфиру (MTBE) (25 мл), предварительно охлажденному до -20°C. Добавляли затравку промежуточного соединения **8** и полученную взвесь перемешивали при -20°C в течение 4 часов, затем добавляли дополнительное количество MTBE (5 мл). После перемешивания при -20°C в течение еще 4 часов взвесь отфильтровывали и полученный осадок промывали смесью MTBE/DMAc 3:1 (7,5 мл). После сушки в вакуумной печи получали 5-(2,2-диметоксиэтил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (**8**) в виде не совсем белого твердого вещества (2,91 г, выход 54%).

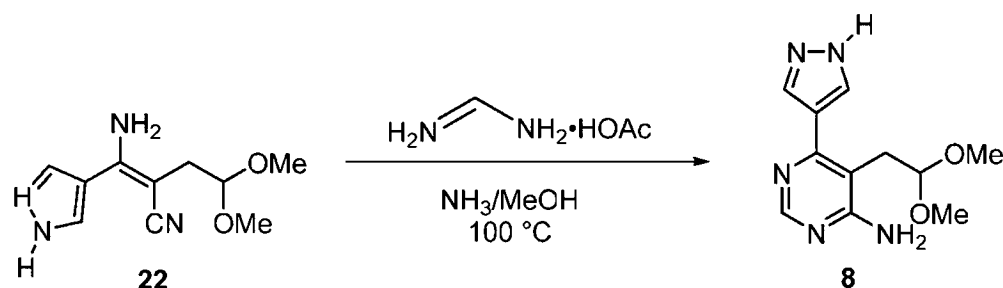
Пример 8b:



[77] В 100-миллилитровый стеклянный реактор с половинной рубашкой, винтовыми крышками и магнитной мешалкой вносили твердый пиразолонамин (**22**) (5,56 г, 25 ммоль, 1,0 экв.) и NH_4OAc (11,56 г, 150 ммоль, 6,0 экв.), а затем триметилортоформиат (ТМОФ) (50 мл, 9 В). Реактор продували азотом и герметично закрывали. Полученную суспензию перемешивали, одновременно повышая температуру рубашки до 88°C . Суспензия растворялась, что давало коричневый раствор. Раствор перемешивали в течение ночи (~20 часов), поддерживая температуру рубашки при 88°C . Смесь охлаждали до 20°C , затем переносили в круглодонную колбу и концентрировали в вакууме до получения коричневого жидкого остатка (17,9 г).

[78] К части этой коричневой жидкости (10,6 г, ~61% от исходного количества) добавляли ТМОФ (9,0 мл) и NH_4OAc (7,04 г, 91,3 ммоль). Смесь нагревали в закрытой пробирке при 92°C в течение 4 часов, затем охлаждали до $\sim 0^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 2 часов с последующим фильтрованием для удаления твердых веществ. Влажный осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (2 x 5 мл), полученный фильтрат концентрировали в вакууме, к концентрату добавляли ацетонитрил (15 мл), смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов, а затем отфильтровывали для удаления твердого вещества. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (5 мл) и полученный фильтрат концентрировали в вакууме до получения коричневого жидкого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0 – 70% метанолом в CH_2Cl_2 и получая 2,1 г твердого вещества светло-коричневого цвета. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) подтвердил наличие продукта **8** и массовой доли ~8% уксусной кислоты. По данным количественного ^1H -ЯМР (CD_3OD) содержание продукта **8** составляло 1,85 г, молярный выход 49%.

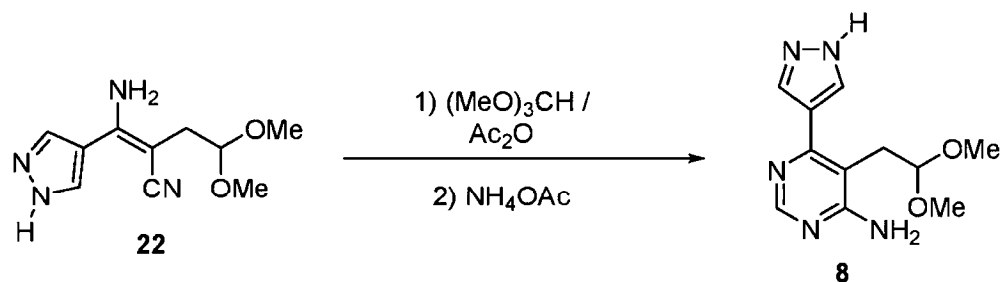
Пример 8с:



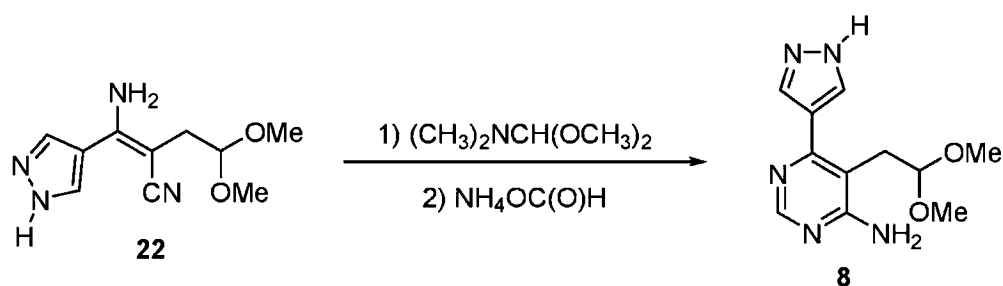
[79] Пиразолонамин (**22**) (5 г) смешивали с ацетатом формамида (14 г, 6,0 экв.) и 7 N NH_3 в метаноле (5 мл). Смесь перемешивали и нагревали в течение ночи в герметичном реакторе с температурой рубашки, установленной на 120°C . К полученной реакционной смеси добавляли дополнительное количество ацетата формамида (7 г, 3 экв.) и 7 N NH_3

в метаноле (5 мл) и перемешивание продолжали в течение ночи, установив температуру рубашки на 120°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали на силикагелевой пробке, элюируя 10-100%-ным метанолом в ацетонитриле и получая 2,7 г **8** в виде светло-бежевого твердого вещества (молярный выход 48%).

Пример 8d:



[80] В 100-миллилитровый реактор с верхним перемешиванием загружали **22** (5,0 г), толуол (20 мл), TMOF (6 мл) и уксусный ангидрид (6 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в атмосфере азота в течение примерно 16 часов. Температуру рубашки повышали до 145°C и отгоняли примерно 15 мл раствора. К полученной смеси добавляли толуол (15 мл) и температуру смеси доводили до 60°C. В раствор загружали ацетат аммония (8,8 г) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 5 часов. Температуру партии доводили до 20°C и загружали воду (10 мл). Партию охлаждали до 20°C и отбрасывали прозрачный органический слой. В реактор добавляли раствор фосфата калия (0,5 М, 80 мл). Рубашку реактора нагревали до 145°C и отгоняли 5 мл раствора. Партию охлаждали до 60 °C и вносили примерно 2 мг затравки промежуточного продукта **8**. Смесь охлаждали до -2°C и добавляли еще 2 мг затравки. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 14 часов. Полученную суспензию отфильтровывали на воронке с полипропиленовым фильтром, затем дважды промывали холодной водой (10 мл × 2). Желтовато-коричневое, похожее на песок твердое вещество сушили под вакуумом в течение 45 минут, получая 3,9 г твердого вещества, которое, как показало титрование по Карлу Фишеру, содержит 33% воды. Было определено, что чистота согласно анализу составляла 61% при скорректированном выходе 41%. Идентичность образца была подтверждена данными ВЭЖХ, ¹H ЯМР и масс-спектрометрии (ESI MX: ожидаемый: 250.1, найденный: 250.1) сравнение со стандартным образцом.

Пример 8e:

[81] Процедура А: В сцинтилляционную пробирку на 20 мл, снабженную мешалкой, загружали **22** (0,281 г), метанол (1,4 мл) и диметилацеталь диметилформамина (2,8 экв.). Пробирку закрывали крышкой и смесь перемешивали в течение 4 часов в держателе для пробирок, нагретом до 60°C. В пробирку загружали формиат аммония (0,420 г), пробирку снова закрывали крышкой и перемешивали при 60°C в течение 23 часов. Ток азота использовали для удаления большей части метанола из смеси. Смесь охлаждали и к остаточному маслу добавляли раствор фосфата калия (0,5 М, 2 мл). Полученную смесь быстро перемешивали, добавляли дополнительное количество раствора фосфата калия (1 М, 1 мл), и немедленно образовывалась белая суспензия. Эту суспензию перемешивали в течение 5 минут, затем отфильтровывали. Пробирку и осадок дважды промывали водой (1 мл), затем осадок на фильтре трижды промывали 1 мл метил-*трет*-бутилового эфира для удаления воды. После 5-минутной сушки под вакуумом твердые вещества переносили в нагретую (60°C) пробирку и дополнительно сушили в токе азота в течение 5 минут, получая 0,132 г рыжевато-коричневого твердого вещества. Эта первая порция по данным количественного ЯМР содержала массовую долю 72,1% продукта и примерно 22% воды по данным титрования по Карлу Фишеру. Водные растворы объединяли и охлаждали до 0°C в течение 24 часов. Вторую, меньшую порцию выделяли фильтрованием и сушкой с отсасыванием в течение 20 минут, получая 0,018 г второй порции с массовой долей 91% по данным количественного ЯМР. Суммарный выход извлеченных осажденных твердых веществ составил 35%.

[82] Процедура В: К энамину **22** (2,0 г, 1,0 экв.) добавляли 2-пропанол (10 мл, 5 об.) и диметилацеталь диметилформамина (1,2 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 80-85°C в течение 2 часов, затем частично охлаждали. К смеси добавляли формиат аммония (1,75 г, 3,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80-85°C в течение 20 часов. К смеси добавляли раствор фосфата калия (0,5 М, 10 мл, 5 об.) и полученную смесь концентрировали при 85°C до ~5 объемов, затем добавляли воду (10 мл, 5 об.) и снова концентрировали при 85°C до ~5 объемов. Смесь охлаждали до 50°C, затем вносили

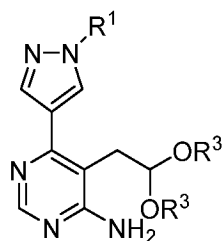
затравочные кристаллы соединения **8** (~5 мг). Смесь охлаждали до 20°C, перемешивали в течение 1 часа, затем отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой (5 мл, 2,5 об.), затем MBTE (5 мл, 2,5 об.), затем сушили в вакууме в течение 1 часа, получая 1,373 г **8** в виде грязно-белого твердого вещества (чистота согласно анализу составляла 93,0% по массе при скорректированном выходе 57 %).

[83] Без дополнительного описания, подразумевается, что специалист в данной области может с применением предшествующего описания и иллюстративных примеров получить и применить соединения по настоящему изобретению и осуществлять на практике заявляемые способы. Следует понимать, что вышеуказанные обсуждение и примеры представляют лишь подробное описание определенных предпочтительных вариантов осуществления. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что можно осуществить различные модификации и эквиваленты без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

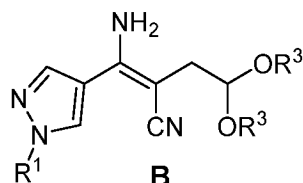
Заявляется:

1. Способ получения соединения формулы **E**:



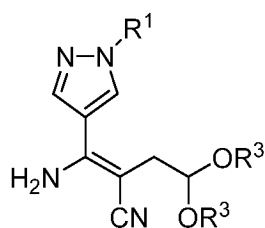
E

где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B**:



B

, соединения формулы **C**:



C

или их смеси

с формамидином или его солью, или с триалкилортоформиатом и источником аммонийного азота, или с диметилацеталем диметилформамида и источником аммонийного азота;

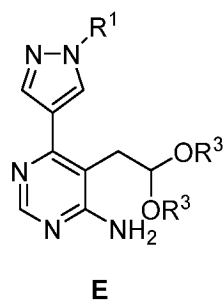
где R^1 выбран из H и защитной группы (PG), и где каждый R^3 представляет собой C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, арил, или два R^3 вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители.

2. Способ по п. 1, где R^1 представляет собой H.
3. Способ по п. 1, где R^1 является защитной группой.

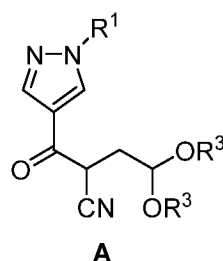
4. Способ по п. 3, где R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где R^3 представляет собой метил.
6. Способ по любому из пп. 1-4, где R^3 представляет собой этил.
7. Способ по любому из пп. 1-6, где способ включает взаимодействие соединения формулы **B** с формамидином или его солью, или с триалкилортоформиатом, или с диметилацеталем диметилформамида.
8. Способ по любому из пп. 1-6, где способ включает взаимодействие соединения формулы **C** с формамидином или его солью, или с триалкилортоформиатом, или с диметилацеталем диметилформамида.
9. Способ по любому из пп. 1-8, где стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе.
10. Способ по п. 9, где протонный растворитель представляет собой метанол или *n*-бутанол.
11. Способ по любому из пп. 1-8, где стадию взаимодействия проводят в апротонном растворителе.
12. Способ по п. 11, где апротонный растворитель представляет собой толуол.
13. Способ по любому из пп. 1-12, где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B** с формамидином или его солью.
14. Способ по п. 13, где формамидин или его соль представляют собой ацетат формамида.

15. Способ по любому из пп. 1-7 и 9-12, где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **B** с ацетатом аммония и триметилортоформиатом.

16. Способ получения соединения формулы **E**:



где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A**:



с формамидином или его солью, или с источником аммонийного азота и триалкилортоформиатом;

где R^1 выбран из H и защитной группы (PG), и где каждый R^3 представляет собой C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, арил, или два R^3 вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно может содержать заместители; и

источник аммония представляет собой аммиак или аммониевую соль; при условии, что если каждый R^3 представляет собой этил, то R^1 не является H.

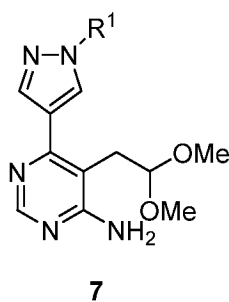
17. Способ по п. 16, где R^1 представляет собой H.

18. Способ по п. 16, где R^1 является защитной группой.

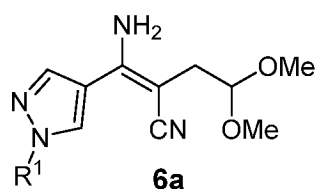
19. Способ по п. 18, где R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил.

20. Способ по любому из пп. 16-19, где R^3 представляет собой метил.

21. Способ по любому из пп. 16-19, где R^3 представляет собой этил.
22. Способ по п. 16, где источником аммонийного азота является аммониевая соль.
23. Способ по п. 22, где аммониевая соль представляет собой ацетат аммония.
24. Способ по любому из пп. 16-23, где стадию взаимодействия проводят в апротонном растворителе.
25. Способ по п. 24, где апротонный растворитель представляет собой бис(2-метоксиэтиловый) эфир.
26. Способ по любому из пп. 16-23, где стадию взаимодействия проводят в протонном растворителе.
27. Способ по п. 26, где протонный растворитель представляет собой метанол.
28. Способ по любому из пп. 16-27, где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A** с формамидином или его солью.
29. Способ по п. 28, где формамидин или его соль представляют собой ацетат формамидина.
30. Способ по любому из пп. 16-28, где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **A** с ацетатом аммония и триалкилортоформиадом.
31. Способ получения соединения формулы **7**:



где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **6a**:

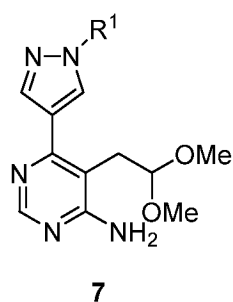


с формамидином или его солью; или с триметилортоформиатом, или с диметилацеталем диметилформамида;
где R¹ выбран из H или защитной группы (PG).

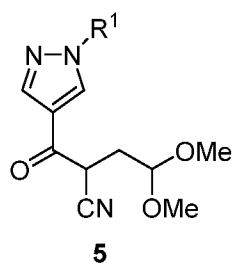
32. Способ по п. 31, где R¹ представляет собой H.

33. Способ по п. 31, где R¹ является защитной группой, которая представляет собой бензил (Bn).

34. Способ получения соединения формулы 7:



где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы 5:

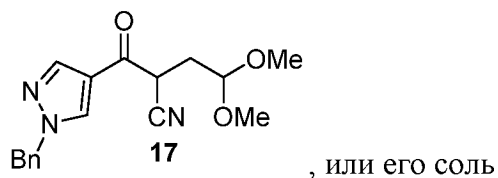


с формамидином или его солью; или с источником аммонийного азота и триалкилортоформиатом; или с источником аммонийного азота и диметилацеталем диметилформамида;
где R¹ выбран из H или защитной группы (PG).

35. Способ по п. 34, где R¹ представляет собой H.

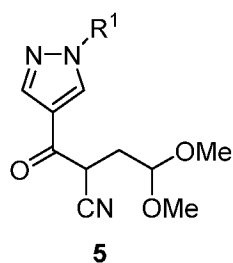
36. Способ по п. 34, где R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил (Bn).

37. Соединение, представленное структурой:

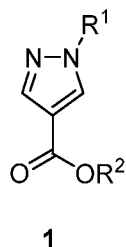


где Bn представляет собой бензильную группу.

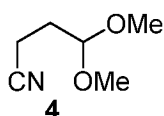
38. Способ получения соединения формулы 5:



где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы 1:



с соединением 4



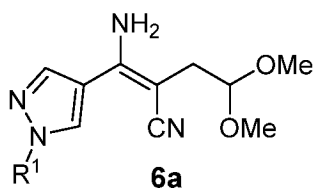
и основанием;

где R^1 выбран из H или защитной группы (PG), и где R^2 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

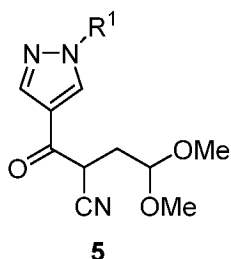
39. Способ по п. 38, где R^1 представляет собой H.

40. Способ по п. 38, где R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил (Bn).

41. Способ по любому из пп. 38-40, где R^2 представляет собой метил.
42. Способ по любому из пп. 38-40, где R^2 представляет собой этил.
43. Способ по любому из пп. 38-42, где основание представляет собой NaHMDS.
44. Способ получения соединения формулы **6a**:



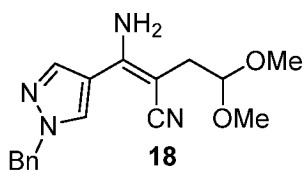
где способ включает стадию взаимодействия соединения формулы **5**:



с источником аммонийного азота;

где R^1 выбран из H или защитной группы (PG).

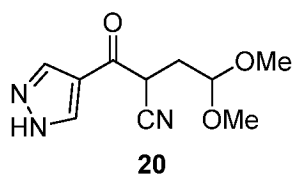
45. Способ по п. 44, где R^1 представляет собой H.
46. Способ по п. 44, где R^1 является защитной группой, которая представляет собой бензил (Bn).
47. Способ по любому из пп. 44-46, где источник аммонийного азота выбран из формиата аммония, хлорида аммония и ацетата аммония.
48. Соединение, представленное структурой:



, или его соль

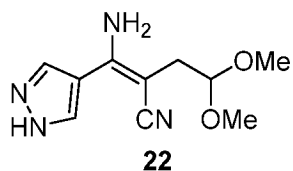
где Bn представляет собой бензильную группу.

49. Соединение, представленное структурой:



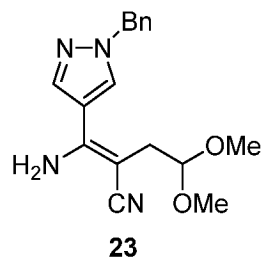
или его соль.

50. Соединение, представленное структурой:



или его соль.

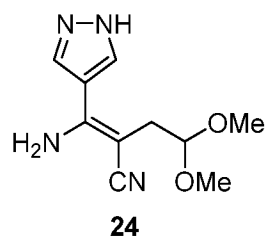
51. Соединение, представленное структурой:



, или его соль

где Bn представляет собой бензильную группу.

52. Соединение, представленное структурой:



, или его соль.