(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2023.05.30
- (22) Дата подачи заявки 2021.08.17

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01) *C07C 233/00* (2006.01) *C07C 255/00* (2006.01) *C07D 239/28* (2006.01)

(54) СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА ЈАК

- (31) 63/067,097; 63/214,012; 63/217,498
- **(32)** 2020.08.18; 2021.06.23; 2021.07.01
- (33) US
- (86) PCT/US2021/046298
- (87) WO 2022/040180 2022.02.24
- (71) Заявитель: ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)
- (72) Изобретатель: Чжоу Цзячэн, Чэнь Шили, Лю Пинли, Мелони Дэвид Дж., Паркс Джеймс М., Пань Юнчунь, Су Найцзин, Ксиа
- (74) Представитель:Медведев В.Н. (RU)

Майкл, Лю Вэйго (US)

(57) Изобретение относится к способам получения руксолитиниба или его соли и связанным с ними синтетическим промежуточным соединениям.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577573EA/061

СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА .IAK

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к способам получения руксолитиниба, его солей и родственных синтетических промежуточных соединений и их солей. Руксолитиниб и его соли применимы в качестве ингибиторов семейства Янус-киназ протеинтирозинкиназ (ЈАК) для лечения воспалительных заболеваний, миелопролиферативных заболеваний и других заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Протеинкиназы (ПК) представляют собой группу ферментов, которые регулируют различные важные биологические процессы, включая рост клеток, выживание и дифференцировку, формирование органов И морфогенез, неоваскуляризацию, восстановление и регенерацию тканей и другие. Протеинкиназы осуществляют свои физиологические функции посредством катализа фосфорилирования белков (или субстратов) и тем самым модулируют клеточную активность субстратов в различных биологических контекстах. В дополнение к функциям в нормальных тканях/органах многие протеинкиназы также играют более специализированную роль в ряде заболеваний человека, включая рак. Подмножество протеинкиназ (также называемых онкогенными протеинкиназами) при нарушении регуляции может вызывать образование и рост опухоли, а также способствовать сохранению и прогрессированию опухоли (Blume-Jensen P. et al., Nature 2001, 411(6835) :355-365). На сегодняшний день онкогенные протеинкиназы представляют собой одну из крупнейших и наиболее привлекательных групп белков-мишеней для лечения рака и разработки лекарств.

Протеинкиназы можно разделить на рецепторные и нерецепторные. Рецепторные тирозинкиназы (RTK) имеют внеклеточную часть, трансмембранный домен и внутриклеточную часть, в то время как нерецепторные тирозинкиназы полностью внутриклеточные. Семейство янус-киназ протеинтирозинкиназ (JAK) относится к нерецепторному типу тирозинкиназ и включает членов семейства: JAK1 (также известная как янус-киназа-1), JAK2 (также известная как янус-киназа-2), JAK3 (также известная как янус-киназа, лейкоцитарная; JAKL; L-JAK и янус-киназа-3) и ТҮК2 (также известная как протеин-тирозинкиназа 2).

Путь, включающий ЈАК и преобразователи сигналов и активаторы транскрипции (STAT), участвует в передаче сигналов широкого спектра цитокинов. Цитокины представляют собой низкомолекулярные полипептиды или гликопротеины, стимулирующие биологические реакции практически во всех типах клеток. Как правило, цитокиновые рецепторы не обладают внутренней тирозинкиназной активностью и, таким образом, нуждаются в ассоциированных с рецептором киназах для распространения каскада фосфорилирования. ЈАК выполняют эту функцию. Цитокины связываются со

своими рецепторами, вызывая димеризацию рецепторов, что позволяет ЈАК фосфорилировать друг друга, а также специфические тирозиновые мотивы в цитокиновых рецепторах. STAT, которые распознают эти фосфотирозиновые мотивы, рекрутируются на рецептор, а затем сами активируются ЈАК-зависимым событием фосфорилирования тирозина. При активации STAT отделяются от рецепторов, димеризуются и перемещаются в ядро, чтобы связываться со специфическими участками ДНК и изменять транскрипцию (Scott, M.J., C.J. Godshall, et al. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9).

Семейство ЈАК играет роль в зависимой от цитокинов регуляции пролиферации и функции клеток, участвующих в иммунном ответе. Путь ЈАК/STAT и, в частности, все четыре члена семейства ЈАК, как полагают, играют роль в патогенезе астматической реакции, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и других родственных воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. Более того, множество цитокинов, которые передают сигналы через ЈАК-киназы, связаны с воспалительными заболеваниями или состояниями верхних дыхательных путей, такими как поражения носа и придаточных пазух (например, ринит, синусит), независимо от того, являются ли они классическими аллергическими реакциями или нет. Также предполагается, что путь ЈАК/STAT играет роль в воспалительных заболеваниях/состояниях глаз, включая, помимо прочего, ирит, увеит, склерит, конъюнктивит, а также хронические аллергические реакции. Таким образом, ингибирование киназ ЈАК может играть полезную роль в терапевтическом лечении этих заболеваний.

Блокирование передачи сигнала на уровне киназ ЈАК открывает перспективы для разработки методов лечения рака человека. Предполагается также, что ингибирование киназ ЈАК имеет терапевтические преимущества у пациентов, страдающих кожными нарушениями, псориаз, кожной сенсибилизацией. иммунными такими как Соответственно, проводится интенсивный поиск ингибиторов янус-киназ родственных киназ, и в нескольких публикациях сообщается об эффективных классах соединений. Например, об ингибиторе ЈАК руксолитинибе ((R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил) сообщается патентных заявках США №№ 2007/0135461, 2010/190981 и 2008/0312259; и их раскрытия включеныв данный документ посредством ссылки.

Ввиду растущей потребности в соединениях для лечения нарушений, связанных с ингибированием киназ, таких как киназы Януса, необходимы новые и более эффективные способы получения руксолитиниба, его солей и родственных им промежуточных соединений. Описанные в данном документе способы и соединения помогают удовлетворить эти и другие потребности.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное раскрытие относится, *среди прочего*, к способам получения руксолитиниба, его солей и родственных синтетических промежуточных соединений и солей промежуточных соединений.

Соответственно, данное раскрытие относится к способам получения руксолитиниба или его соли, включающим взаимодействие соединения формулы 3:

3,

или его соли с реагентом, выбранным из (i) соли формулы 2a и (ii) соединения формулы 2b:

где X представляет собой противоанион.

Данное раскрытие дополнительно предлагает способы получения руксолитиниба или его соли, включающие взаимодействие соли формулы 2c:

2c

с L-(+)-тартратной солью соединения формулы 3:

3,

с образованием руксолитиниба или его соли.

Данное раскрытие также предлагает способы получения руксолитиниба или его соли, включающие взаимодействие соли формулы 2c:

2c

с солью формулы 3а:

$$\begin{array}{c|c} & OH \\ & & OH \\ & & HO_2C & R & CO_2H \bullet 2 H_2O \\ & & OH \end{array}$$

с образованием руксолитиниба или его соли.

Данное раскрытие дополнительно предлагает способы получения руксолитиниба или его соли, включающие:

взаимодействие соли формулы 2d:

2d

с основанием с образованием соли формулы 2с:

2с; и

взаимодействие соли формулы 2с с солью формулы 3а:

3a

с образованием руксолитиниба или его соли.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих способов соль формулы 2d получают способом, включающим:

(а) взаимодействие соединения формулы 2Р:

2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения формулы 1aP:

1aP

(b) снятие защиты с соединения формулы 1aP с образованием соединения формулы 1a:

1a

или его соли; и

(c) взаимодействие соединения формулы 1а или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида и хлорирующего агента, с образованием соли формулы 2d;

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих способов соль формулы 2d получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 22Р:

22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения формулы 23P:

23P;

восстановление соединения формулы 23Р с образованием соединения формулы 1а:

1a

или его соли; и

(c) взаимодействие соединения формулы 1а или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида и хлорирующего агента, с образованием соли формулы 2d;

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих способов соль формулы 3а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы ба:

6a

с гидразином с образованием соединения формулы 7а:

7а; и

(b) взаимодействие соединения формулы ба с L-винной кислотой с образованием соли формулы 3a.

В данном раскрытии дополнительно предложено соединение или соль, выбранные из:

, или его соль; или

или

В данном раскрытии дополнительно представлена кристаллическая форма соли формулы 2d:

2d

выбранная из Формы I и Формы II.

В данном раскрытии также представлена кристаллическая форма соли формулы 3а:

3a.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

ФИГ.1 представляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD) Формы I Соединения 2d.

ФИГ. 2 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Формы I Соединения 2d.

ФИГ. 3 представляет собой термограмму термогравиметрического анализа (ТГА) Формы I Соединения 2d.

ФИГ.4представляет собой рентгенограмму XRPD Формы II Соединения 2d.

ФИГ. 5 представляет собой термограмму ДСК Формы II Соединения 2d.

ФИГ. 6 представляет собой термограмму ТГА Формы II Соединения 2d.

ФИГ. 7 представляет собой рентгенограмму XRPD гексафторфосфата Соединения 2.

ФИГ. 8 представляет собой термограмму ДСК гексафторфосфата Соединения 2.

ФИГ. 9 представляет собой термограмму ТГА гексафторфосфата Соединения 2.

ФИГ. 10A представляет собой монокристаллическую рентгенограмму Соединения 3a, на которой показана одна молекула.

ФИГ. 10Впредставляет собой монокристаллическую рентгенограмму соединения 3а, на которой показаны повторяющиеся звенья Соединения 3а.

ФИГ. 11 представляет собой рентгенограмму XRPD Соединения 3а

ФИГ. 12 термограмма ДСК Соединения 3а.

ФИГ. 13 термограмма ТГА Соединения 3а.

Подробности одного или более вариантов реализации изложены на прилагаемых графических материалах и в описании ниже. Другие особенности, цели и преимущества данного изобретения будут очевидны из описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном раскрытии предложен способ получения руксолитиниба, также известного как (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3- циклопентилпропан- нитрил, и его промежуточных соединений, а также солей и кристаллических форм руксолитиниба и промежуточных соединений. Руксолитиниб (также известный как INCB018424) продается в виде фосфатной соли под торговыми названиями JAKAFI и JAKAVI и имеет следующую структуру:

Соединение 1.

В данном раскрытии (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил также упоминается как Соединение 1. Соединение и различные способы его получения раскрыты в патентных заявках США №№ 2007/0135461, 2010/190981 и 2008/0312259, которые настоящим включены в данный документ посредством ссылки.

Данное раскрытие предлагает способ получения руксолитиниба или его соли, включающие:

взаимодействие соединения формулы 3:

3.

или его соли с реагентом, выбранным из (i) соли формулы 2a или его соли и (ii) соединения формулы 2b:

$$\begin{array}{c|c}
N & N^{+} \\
N & N^{-} \\
N & N \\
N & N$$

где X^{-} представляет собой противоанион.

Данное раскрытие предлагает способ получения руксолитиниба или его соли, включающие:

взаимодействие соединения формулы 3:

3,

или его соли с реагентом, выбранным из (i) соли формулы 2a и (ii) соединения формулы 2b:

где Х представляет собой противоанион.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соль формулы 2а.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соединение формулы 2b.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соль соли формулы 2a, где X^- представляет собой $C1^-$.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соль соляной кислоты формулы 2a, где X⁻ представляет собой Cl⁻.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 3 или его соль представляет собой хиральную соль соединения формулы 3.

Хиральная соль может быть получена путем взаимодействия соединения формулы 3 с оптически активной формой кислоты, выбранной из миндальной кислоты, 2хлорминдальной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, винной кислоты, молочной яблочной кислоты, кислоты, 3-бромкамфор-8-сульфокислоты, 3-бромкамфор-10-10-камфорсульфокислоты, дибензоилвинной сульфокислоты, кислоты, ди-птолуоилвинная кислота. 2-амино-7,7-диметилбициклоп[2,2,1]гептан-1-2-акриламид-7,7-диметилбицикло[2,2,1]гептан-1метиленсульфокислоты и метиленсульфокислоты.

В некоторых вариантах осуществления хиральная соль представляет собой соль L-(+)-тартрата соединения формулы 3. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 3 или его соль имеет формулу 3а:

$$\begin{array}{c|c} & OH \\ & & OH \\ & & HO_2C & R & CO_2H \cdot 2 H_2O \\ & & OH \end{array}$$

3a.

В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 1,5 молярных эквивалентов реагента ((i) соли формулы 2а или (ii) соединения формулы 2b) по отношению к соединению формулы 3 или его соли. Например, используется около 1,25 молярных эквивалентов реагента относительно соединения формулы 3 или его соли. Например, используется около 1 молярного эквивалента реагента по отношению к соединению формулы 3 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления взаимодействие реагента ((i) соли формулы 2a или (ii) соединения формулы 2b) с соединением формулы 3 или его солью проводят в

растворяющем компоненте S1 Растворяющий компонент S1 может включать полярный протонный растворитель или полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 включает спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 включает формулу C_{1-6} алкил-OH. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 включает диметилформамид. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 включает воду, спирт или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соль формулы 2a. X^- может быть выбран из Cl $^-$, Br $^-$, Γ , BF $_4$ $^-$, PF $_6$ $^-$, AsF $_6$ $^-$, SbF $_6$ $^-$, и ClO $_4$ $^-$. В некоторых вариантах осуществления X^- выбран из Cl $^-$, BF $_4$ $^-$, PF $_6$ $^-$, AsF $_6$ $^-$, SbF $_6$ $^-$, and ClO $_4$ $^-$. В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой BF $_4$ $^-$. В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой PF $_6$ $^-$. В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF $_6$ $^-$. В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой ClO $_4$ $^-$. В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой ClO $_4$ $^-$. В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой Cl $_6$ $^-$.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соединение формулы 2b. Соединение формулы 2b может быть получено способом, включающим взаимодействие соли формулы 2а с основанием В1. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соли формулы 2а с основанием В1 проводят в растворяющем компоненте S2, содержащем воду. В некоторых вариантах осуществления основание В1 представляет собой сильное основание. В некоторых вариантах осуществления основание В1 представляет собой гидроксид. В некоторых вариантах осуществления основание В1 представляет собой гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание В1 представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления используется от около 10 до около 15 молярных эквивалентов основания В1 относительно соли формулы 2а или ее соли. В некоторых вариантах осуществления используют около12 молярных эквивалентов основания В1 по отношению к соли формулы 2а или ее соли. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соли формулы 2а с основанием В1 проводят при температуре от около -10°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 0°C до комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 40°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от 0°C до комнатной температуры, а затем нагревается до температуры от около 40°C до около 60°C.

В некоторых вариантах осуществления соль формулы 2a или соединение формулы 2b можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 1а:

1a,

или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

В некоторых вариантах осуществления соль формулы 2a или соединение формулы 2b можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 5а:

5a,

или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 5а представляет собой соль. Например, соединение формулы 5а представляет собой натриевую соль.

В некоторых вариантах осуществления реакция с реагентом Вильсмайера дает соединение формулы 2с:

2c.

В некоторых вариантах осуществления после взаимодействия с реагентом Вильсмайера соединение формулы 2c подвергают взаимодействию c солью формулы M^+X^- , где M^+ представляет собой противокатион.

В некоторых вариантах осуществления реактив Вильсмайера получают способом, включающим взаимодействие диметилформамида с хлорирующим агентом. В некоторых вариантах осуществления хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. В некоторых вариантах осуществления хлорирующий агент выбирают из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора и трифосгена. В некоторых вариантах осуществления хлорирующий агент представляет собой оксалилхлорид. В некоторых вариантах осуществления хлорирующий агент представляет собой оксихлорид фосфора. В некоторых вариантах осуществления хлорирующий агент представляет собой трифосген.

В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 5 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 4 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению

формулы 1а или 5а или его соли. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 3 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли. В некоторых вариантах осуществления используется около 1 молярного эквивалента хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли. В некоторых вариантах осуществления используется около 2 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.. В некоторых вариантах осуществления используется около 3 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.. В некоторых вариантах осуществления используется около 4 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.. В некоторых вариантах осуществления используется около 5молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли..

В некоторых вариантах осуществления используется от около 10 до около 25 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли. В некоторых вариантах осуществления используется от около 10 до около 20 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли. В некоторых вариантах осуществления используется от около 10 до около 15 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли. В некоторых вариантах осуществления используется от около 11 до около 14 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли. В некоторых вариантах осуществления используется от около 11 до около 13 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а

В некоторых вариантах приготовление реактива Вильсмайера проводят в ррастворяющем компоненте S3. В некоторых вариантах осуществления растворяющий S3 органический растворитель. компонент включает В некоторых растворяющий компонент S3включает полярный апротонный осуществления растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S3 включает ацетонитрил, диметилформамид или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления реактив Вильсмайера готовят при температуре от около -10° С до около 60° С. В некоторых вариантах осуществления реактив Вильсмайера готовят при температуре от около -10° С до около 30° С. В некоторых вариантах осуществления реактив Вильсмайера готовят при температуре от около -10° С до около комнатной температуры. Например, температура составляет от около 0° С до около комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления реактив Вильсмайера готовят при температуре от около комнатной температуры до около 60° С. В некоторых вариантах осуществления реактив Вильсмайера готовят при температуре между от около 30° С до около 70° С, от около 40° С до около 70° С, от около 30° С до около 60° С или от около 40° С до около 60° С. В некоторых вариантах осуществления

реактив Вильсмайера готовят при температуре от около 75° C до околоо 80° C, от 80° C до 90° C или от 85° C до 90° C.

В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 1а или 5а или его соли с реагентом Вильсмайера проводят при температуре от около 40°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 1а или 5а или его соли с реагентом Вильсмайера проводят при температуре от около 70°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 1а или 5а или его соли с реагентом Вильсмайера проводят при температуре от около 40°C до около 60°C.

В некоторых вариантах осуществления продукт взаимодействия с реагентом Вильсмайера имеет формулу 2d:

2d.

В некоторых вариантах осуществления соль формулы 2а может быть получена способом, включающим:

взаимодействие соли формулы 2с:

2c,

с солью формулы $M^{+}X^{-}$, где:

M⁺ представляет собой противокатион; и

Х представляет собой противоанион, отличный от С1.

В некоторых вариантах осуществления M^+ представляет собой противокатион щелочного металла. Например, M^+ представляет собой Li^+ , Na^+ или K^+ . В некоторых вариантах осуществления M^+ представляет собой Na^+ . В некоторых вариантах осуществления X^- выбран из Br^- , Γ , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , и ClO_4^- . Например, X^- выбран из BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , и ClO_4^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой BF_4^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой AsF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF_6^- .

В некоторых вариантах осуществления соль формулы 2с может быть получена способом, включающим:

взаимодействие соли формулы 2d:

2d

с основанием

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 2b получают способом, включающим взаимодействие соли формулы 2d с основанием B2., В некоторых вариантах осуществления (i) взаимодействие соли формулы 2d с основанием B2 и (ii) взаимодействие соли формулы 2d с основанием B2 и (iii) взаимодействие соли формулы 2d с основанием B2 проводят в одном реакторе. В некоторых вариантах осуществления реакцию соли формулы 2d с основанием B2 проводят в растворяющем компоненте, содержащем воду. В некоторых вариантах осуществления основание B2 представляет собой сильное основание. В некоторых вариантах осуществления основание B2 представляет собой гидроксидное основание. В некоторых вариантах осуществления основание B2 представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления реакцию соли формулы 2d с основанием B2 проводят при температуре от около -10°C до около 15°C. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 1а или его соль представляет собой гидрохлоридную соль.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы 1а или его соль можно получить способом, включающим:

снятие защиты с соединения формулы 1аР:

1aP

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления P^1 выбран из $(R^1)_3 Si$, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты проводят путем взаимодействия соединения формулы 1aP с основанием P^1 вариантах осуществления основание P^1 представляет собой гидроксидное основание. Например, основание P^1 представляет собой гидроксид аммония. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты проводят в растворяющем компоненте P^1 выбранием вариантах осуществления растворяющий компоненте P^1 выбранием вариантах осуществления вариантах осуществления растворяющий компоненте P^1 выбранием вариантах осуществления вариантах осуществлени

осуществления растворяющий компонент S4 включает спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S4 включает формулу C_{1-6} алкил-OH. Например, растворяющий компонент S4 включает метанол.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы 1аР можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 2Р:

2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой железный катализатор. В некоторых вариантах осуществления железный катализатор представляет собой ацетилацетонат железа(III). В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов MeMgCl по отношению к соединению формулы 2P. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1% до около 10% молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению формулы 2P. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 2P с MeMgCl проводят в растворяющем компоненте S5. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S5 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S5 включает тетрагидрофуран S5 включает вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы S5 включает тетрагидрофуран S5 включает осуществления взаимодействие соединения формулы S5 включает осуществления взаимодействие соединения

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 2Р можно получить способом, включающим:

защиту соединения формулы 12а:



12a

с образованием соединения формулы 2Р.

В некоторых вариантах осуществления защита включает взаимодействие соединения формулы 12а с гидридом щелочного металла и P^1 -Y, где Y представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления P^1 -Y представляет собой (R^1) $_3$ Si-Y, где Y представляет собой галоген, а R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой (R^1) $_3$ Si, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил.В некоторых вариантах осуществления гидрид

щелочного металла представляет собой гидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов гидрида щелочного металла по отношению к соединению формулы 12а. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов Р1-У по отношению к соединению формулы 12а. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 12а с гидридом щелочного металла и P^1 -Y проводят при температуре от около -10°C до около 20 °C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 12a с гидридом щелочного металла и P¹-Y проводят в растворяющем компоненте S6, где растворяющий компонент S6 включает органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S6 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент **S**6 включает тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы 1а или его соль можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 23Р:

23P

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления восстановление соединения формулы 23Р осуществляется способом, включающим взаимодействие соединения формулы 23Р с присутствии газообразным водородом В катализатора. Например, катализатор представляет собой Pd^0 на угле. В некоторых вариантах осуществления количество катализатора по отношению к соединению формулы 23Р составляет от около 5% до около 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления реакцию соединения формулы 23Р с водородом и катализатором проводят при температуре от около 40°C до около 70°C. В некоторых вариантах осуществления реакцию соединения формулы 23Р с водородом и катализатором проводят при температуре от около 50°C до около 60 °C. В некоторых вариантах осуществления реакцию соединения формулы 23Р с водородом и катализатором проводят при температуре от около 50°C до около 55 °C.. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 23аР с водородом и катализатором проводят в растворяющем компоненте S7. В некоторых вариантах растворяющий компонент **S**7 включает осуществления полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S7 включает спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S7 включает формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S7 включает метанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 23Р можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 22Р:

22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой железный катализатор. Например, железный катализатор представляет собой ацетилацетонат железа(III). В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов MeMgCl по отношению к соединению формулы 22P. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1% до около 10% молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению формулы 22P. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 22P с MeMgCl проводят в растворяющем компоненте S8. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S8 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S8 включает тетрагидрофуран В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 2P с MeMgCl проводят при температуре от около -10°C до около 30 °C.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 22Р можно получить способом, включающим:

защиту соединения формулы 22а:

22a,

с образованием соединения формулы 22Р.

В некоторых вариантах осуществления защита включает взаимодействие соединения формулы 22а с гидридом щелочного металла и P^2 -Y, где Y представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления P^2 представляет собой $(R^1)_3$ Si, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления P^2 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил. В некоторых вариантах осуществления гидрид щелочного металла представляет собой гидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов гидрида щелочного металла по отношению к соединению формулы 22а. В

некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов P^2 -Y по отношению к соединению формулы 22а. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 22а с гидридом щелочного металла и P^2 -Y проводят при температуре от около -10°C до около 20 °C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 22а с гидридом щелочного металла и P^2 -Y проводят в растворяющем компоненте S9, где растворяющий компонент S9 включает органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S9 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S9 включает тетрагидрофуран

В некоторых вариантах реализации соединение формулы 1а или его соль можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 18а:

18a

с кислотой А1 с образованием соединения формулы 1а.

В некоторых вариантах осуществления кислота А1 представляет собой сильную кислоту. Например, кислота А1 представляет собой соляную кислоту. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 18а с кислотой А1 проводят в растворяющем компоненте S10, где растворяющий компонент S10 включает полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S10 включает спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S10 включает формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S10 включает изопропиловый спирт.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 18а или его соль можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 17а:

17a

с формамидинацетатом и триэтилортоформиатом с образованием соединения формулы 17а.

В некоторых вариантах осуществления используется от около 10 до около 15 молярных эквивалентов ацетата формамидина по отношению к соединению формулы 17а. В некоторых вариантах осуществления используется около 10, около 11, около 12, около 13, около 14 или около 15 молярных эквивалентов ацетата формамидина по отношению к соединению формулы 17а. В некоторых вариантах осуществления используют около 12

молярных эквивалентов ацетата формамидина по отношению к соединению формулы 17а. В некоторых вариантах осуществления используется от около 6 до около 10 молярных эквивалентов триэтилортоформиата по отношению к соединению формулы 17а. В некоторых вариантах осуществления используют около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 молярных эквивалентов триэтилортоформиата по отношению к соединению формулы 17a. Например, используется около молярных триэтилортоформиата по отношению к соединению формулы 17а. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 17а с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом проводят при температуре от около 100°C до около 150 °C. Например, температура может составлять от около 110°C до около 120 °C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 17а с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом проводят в растворяющем компоненте S11, причем растворяющий компонент S11 включает полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S11 включает спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S11 включает формулу C₁₋ 6 алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S11 включает 1-бутанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 17а или его соль можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 20а:

20a

с соединением формулы 21а:

21a

с образованием соединения формулы 17а.

В некоторых вариантах осуществления используется от около 0,4 до около 1 молярного эквивалента соединения формулы 21а по отношению к соединению формулы 20а. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 20а с соединением формулы 21а проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 20а с соединением формулы 21а проводят в растворяющем компоненте S12, где растворяющий компонент S12 включает полярный апротонный растворитель. Например, растворяющий компонент S12 включает диметилформамид

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 20а или его соль можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 19а:

19a

с бром-1,1-диметоксиэтаном и основанием В4 с образованием соединения формулы 20а.

В некоторых вариантах осуществления основание В4 представляет собой карбонат щелочного металла. Например, основание В4 представляет собой гкарбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания В4 по отношению к соединению формулы 19а. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов бром-1,1-диметоксиэтано по отношению к соединению формулы 19а. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 19а с бром-1,1-диметоксиэтаном проводят при температуре от около 70°С до около 100°С. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 19а с бром-1,1-диметоксиэтаном проводят в растворяющем компоненте S13, где растворяющий компонент S13 включает полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S13 включает диметилформамид.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 17а или его соль можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 16а:

16a

с этилацетатом и основанием В5 с образованием соединения формулы 17а.

В некоторых вариантах осуществления основание В5 представляет собой алкоксид щелочного металла. Например, основание В5 представляет собой трет-бутоксид калия В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания В5 по отношению к соединению формулы 16а. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов этилацетата по отношению к соединению формулы 16а. В некоторых вариантах осуществления используется около 2 молярных эквивалентов основания В5 по отношению к соединению формулы 16а. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 17а с этилацетатом и основанием В5 проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 17а с этилацетатом и основанием В5 проводят в растворяющем компоненте S14, где растворяющий компонент S14 включает органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S14 включает ди-C₁₋₆ 4-10-членный алкиловый эфир или гетероциклоалкиловый эфир. Например,

растворяющий компонент S14 включает тетрагидрофуран

В некоторых вариантах реализации соединение формулы 5а или его соль можно получить способом, включающим:

гидролиз соединения формулы 27а:



27a

в воде в присутствии основания В6.

В некоторых вариантах осуществления основание В6 представляет собой гидроксид щелочного металла. Например, основание В6 представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания В6 по отношению к соединению формулы 27а. В некоторых вариантах осуществления используется около 1,5 молярных эквивалентов основания В6 по отношению к соединению формулы 27а. В некоторых вариантах осуществления гидролиз соединения формулы 27а проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления гидролиз соединения формулы 27а проводят в растворяющем компоненте S15, где растворяющий компонент S15 включает органический растворитель. Например, растворяющий компонент S15 включает тетрагидрофуран, ацетон или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 5а или его соль представляет собой натриевую соль соединения формулы 5а. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 5а или его соль представляет собой соединение формулы 5а.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 5а может быть получено способом, включающим взаимодействие натриевой соли соединения формулы 5а с сильной кислотой A2. Например, сильная кислота A2 представляет собой соляную кислоту. В некоторых вариантах осуществления (а) реакцию натриевой соли соединения формулы 5а с сильной кислотой A2 и (б) гидролиз натриевой соли соединения формулы 27а проводят в одном реакторе.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 27а можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 26Р:

26P

с сильной кислотой A3, где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой п-толуолсульфонил.

Например, А3 представляет собой соляную кислоту. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 26P с сильной кислотой A3 проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 26P с сильной кислотой A3 проводят в растворяющем компоненте S16. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S16 включает формулу C_{1-6} алкил-OH. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S16 представляет собой этанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 26Р можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 25Р:

25P

с алкоксидом щелочного металла В8 с образованием соединения формулы 26P, где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления используется около 0,1 молярного эквивалента алкоксида щелочного металла В8 по отношению к соединению формулы 25Р. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 25Р с алкоксидом щелочного металла В8 проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 25Р с алкоксидом щелочного металла В8 проводят в растворяющем компоненте S17, где растворяющий компонент S17 включает полярный протонный растворитель. Например, алкоксид щелочного металла В8 представляет собой этоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S17 включает спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S17 включает формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S17 включает этанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 27а можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 25Р:

25P

с алкоксидом щелочного металла В9 с образованием соединения формулы 27а.

В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов алкоксида щелочного металла В9 по отношению к соединению формулы 25P. В некоторых вариантах осуществления используется около 1 молярного эквивалента алкоксида щелочного металла В9 по отношению к соединению формулы 25P.

В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 25P с алкоксидом щелочного металла B9 проводят при температуре от около $50^{\circ}C$ до около $80^{\circ}C$. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 25P с алкоксидом щелочного металла B9 проводят в растворяющем компоненте S18, где растворяющий компонент S18 включает формулу C_{1-6} алкил-OH. Например, растворяющий компонент S18 включает этанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 25Р можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 2Р:

2P

с диэтилмалонатом и основанием B10, где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления основание В10 представляет собой карбонат щелочного металла. Например, основание В10 представляет собой гкарбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 2Р с основанием В10 проводят при температуре от около 40°С до около 70°С. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 2Р с снованием В10 проводят в растворяющем компоненте S19, где растворяющий компонент S19 включает полярный апротонный растворитель. Например, растворяющий компонент S19 включает диметилформамид

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 2Р может быть получено способом, включающим защиту соединения формулы 12а с образованием соединения формулы 2Р. В некоторых вариантах осуществления защита включает взаимодействие соединения формулы 12а с основанием В11 и Р¹-Y, где Y представляет собой галоген. Напрнимер, Р¹ представляет собой п-толуолсульфонил. В некоторых вариантах осуществления основание В11 представляет собой гидроксид щелочного металла. Например, основание В11 представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления защита включает взаимодействие соединения формулы 12а с основанием В11, проводимое в растворяющем компоненте S20, где растворяющий компонент S20 включает полярный апротонный растворитель. Например, растворяющий компонент S20 включает ацетон.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 12а можно получить способом, включающим взаимодействие соединения формулы 11а:

11a

или его соли с сильной кислотой А4.

В некоторых вариантах осуществления, сильная кислота А4 представляет собой соляную кислоту. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 11а или его соли с сильной кислотой А4 проводят в растворяющем компоненте S21, где растворяющий компонент S21 включает полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя S21 включает ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S21 включает тетрагидрофуран В некоторых вариантах осуществления реакцию соединения формулы 11а или его соли с сильной кислотой А4 проводят при температуре кипения тетрагидрофурана с обратным холодильником.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 11а можно получить способом, включающим взаимодействие соединения формулы 10а:

10a

или его соли с хлоридом (метоксиметил)трифенилфосфония и основанием В12.

В некоторых вариантах осуществления основание В12 представляет собой алкоксид щелочного металла. Например, основание В12 представляет собой третбутоксид калия В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 11а или его соли с хлоридом (метоксиметил)трифенилфосфония и основанием В12 проводят при температуре от около 10° С до около 30° С. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 11а или его соли с хлоридом (метоксиметил)трифенилфосфония и основанием В12 проводят в растворяющем компоненте S22, где растворяющий компонент S22 включает полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S22 включает ди-C1-6 алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S22 включает тетрагидрофуран

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 10а или его соль можно получить способом, включающим взаимодействие соединения формулы 9а:

9a

с аммиаком.

В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 9a с аммиаком проводят при температуре от около 40°C до около 70°C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 9a с аммиаком проводят в

растворяющем компоненте S23, где растворяющий компонент S23 включает органический растворитель. Например, растворяющий компонент S23 включает толуол.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 9а можно получить способом, включающим взаимодействие соединения формулы 8а:

8a

с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

В некоторых вариантах осуществления реактив Вильсмайера получают способом, включающим взаимодействие диметилформамида с хлорирующим агентом. В некоторых вариантах осуществления хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. Например, хлорирующий агент представляет собой оксихлорид фосфора. В некоторых вариантах осуществления используют от около 4 до около 6 молярных эквивалентов (например, 5 молярных эквивалентов) хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 8а. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 3 молярных эквивалентов (например, 2 молярных эквивалента) диметилформамида по отношению к соединению формулы 8а. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие диметилформамида с хлорирующим агентом, готовят при температуре от около -10°C до около 20°C (например, от около 0°C до около 10°C). В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 8а с реагентом Вильсмайера проводят при температуре от около 80°C до около 130°C (например, от около 90°C до около 120°С или от около 95°C до около 115°C).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 12а можно получить способом, включающим взаимодействие соединения формулы 15а:

15a

с хлорирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. В некоторых вариантах осуществления хлорирующий агент представляет собой оксихлорид фосфора. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 15a с хлорирующим агентом проводят при температуре от около 50°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 15a с аммиаком проводят в растворяющем компоненте \$24, где растворяющий компонент \$24 включает органический растворитель.

Например, растворяющий компонент S24 включает толуол.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 15а можно получить способом, включающим:

(і) взаимодействие соединения формулы 14а:

14a

с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла с получением соединения формулы 14аа:

14аа; и

(ii)взаимодействие соединения формулы 14aa с сильной кислотой A4.

В некоторых вариантах осуществления гидроксид щелочного металла представляет собой этоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 14а с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла проводят при температуре от коло 50°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 14а с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла проводят в растворяющем компоненте S25, где растворяющий компонент S25 включает полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S25 включает спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S25 включает формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S25 включает этанол. Например, сильная кислота A4 представляет собой соляную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 14а можно получить способом, включающим взаимодействие соединения формулы 13а:

13a

с диэтилацеталем бромацетальдегида и трет-амилоксидом натрия.

В некоторых вариантах осуществления реакцию соединения формулы 13а с диэтилацеталем бромацетальдегида и трет-амилоксидом натрия проводят при температуре от около 80°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 13а с диэтилацеталем бромацетальдегида и трет-амилоксидом натрия проводят в растворяющем компоненте S26, где растворяющий компонент S26 включает полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S26 включает диметилсульфоксид.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 3a или его соль представляет собой L-тартратную соль соединения формулы 3.

В некоторых вариантах реализации соль L-тартрата формулы 3 может быть получена способом, включающим:

взаимодействие соединения 7а

7a

с L-винной кислотой.

В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента L-винной кислоты по отношению к соединению формулы 7а. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 7а с L-винной кислотой проводят в растворяющем компоненте S27. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S27 включает воду и органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S27 содержит около 1:1 (об.) воды к органическому растворителю. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S27 включает полярный апротонный растворитель. Например, растворяющий компонент S27 включает ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 7а с L-винной кислотой проводят при температуре от около 20°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы 7а и L-винной кислоты дополнительно включает затравку солью формулы 3а.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 7а можно получить способом, включающим взаимодействие соединения формулы 6а:

6a

с гидразином.

В некоторых вариантах осуществления используется от около 2 до около 3 эквивалентов гидразина по отношению к Соединению ба. В некоторых вариантах осуществления гидразин представляет собой гидрат гидразина. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие соединения формулы ба с гидразином проводят при температуре от около -10° С до около 30° С.

В некоторых вариантах осуществления соль руксолитиниба представляет собой фосфат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления фосфат руксолитиниба может быть получен способом, включающим взаимодействие руксолитиниба с фосфорной кислотой. В некоторых вариантах осуществления используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов фосфорной кислоты по отношению к руксолитинибу.

В некоторых вариантах реализации взаимодействие руксолитиниба с фосфорной кислотой проводят при температуре от около 20°C до около 50°C. В некоторых вариантах осуществления фосфорная кислота представляет собой водный раствор фосфорной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления фосфат руксолитиниба очищают способом, включающим:

добавление первого растворяющего компонента к фосфату руксолитиниба для получения первого раствора;

концентрирование первого раствора для получения второго раствора;

добавление второго растворяющего компонента ко второму раствору для получения третьего раствора;

добавление третьего растворяющего компонента к третьему раствору для получения четвертого раствора;

концентрирование четвертого раствора для получения пятого раствора; и выделения фосфата руксолитиниба из пятого раствора.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент включает формулу C_{1-6} алкил-ОН. В некоторых вариантах осуществления первый растворяющий компонент включает метанол. В некоторых вариантах осуществления первый раствор нагревают до температуры от около 30° С до около 80° С. В некоторых вариантах осуществления второй растворяющий компонент содержит C_{1-6} алкил-ОН. Например, второй растворяющий компонент включает изопропиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления температура второго раствора составляет от около 30° С до около 80° С. В некоторых вариантах осуществления третий растворяющий компонент включает неполярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления третий растворитель включает н-гептан. В некоторых вариантах осуществления температура третьего раствора составляет от около 30° С до около 80° С. В некоторых вариантах осуществления пятый раствор охлаждают до температуры от около 20° С до около 30° С.

В данном раскрытии также предложен способ получения фосфата руксолитиниба, включающий::

(а) взаимодействие соединения формулы 1а или его соли:

1ล

с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида, с получением соединения формулы 2c:

2c;

(b) взаимодействие соединения формулы 2c с L-тартратной солью соединения формулы 3:

3,

для получения руксолитиниба; и

(с) взаимодействие руксолитиниба с фосфорной кислотой с образованием фосфата руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 1а или его соль можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 12а:

12a

с трет-бутилдиметилсилилхлоридом с образованием соединения формулы 12b:

12b;

(b) взаимодействие соединения формулы 12b с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения формулы 12c:

12с; и

(с) снятие защиты с соединения формулы 12с с получением соединения формулы 1а или его соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 1а или его соль можно получить способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 22а:

22a

с трет-бутилдиметилсилилхлоридом и MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с получением соединения формулы 23a:

23a;

взаимодействие соединения формулы 23а с водородом и палладием на углероде с получением соединения формулы 1а или его соли.

В некоторых вариантах осуществления способ получения руксолитиниба или его соли включает взаимодействие соли формулы 2a:

2a

с L-(+)-тартратной солью соединения формулы 3:

3,

с образованием руксолитиниба или его соли, где $X^{\text{-}}$ представляет собой противоион.

В некоторых вариантах осуществления способ получения руксолитиниба или его соли включает взаимодействие соли формулы 2с:

2c

с L-(+)-тартратной солью соединения формулы 3:

3,

с образованием руксолитиниба или его соли.

В некоторых вариантах осуществления способ получения руксолитиниба или его соли включает взаимодействие соли формулы 2a:

2a

с солью формулы 3а:

$$\begin{array}{c|c} & \text{OH} & \text{OH} \\ & \text{N}^{-\text{NH}_2} & \text{HO}_2\text{C} & \text{R} & \text{OH} \\ & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} \\ & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} \\ \end{array}$$

3a

с образованием руксолитиниба или его соли, где $X^{\scriptscriptstyle{-}}$ представляет собой противоион.

В некоторых вариантах осуществления способ получения руксолитиниба или его соли включает взаимодействие соли формулы 2c:

2c

с солью формулы 3а:

3a

с образованием руксолитиниба или его соли.

В некоторых вариантах осуществления способ получения руксолитиниба или его соли включает:

взаимодействие соли формулы 2d:

2d

с основанием с образованием соли формулы 2с:

2с; и

взаимодействие соли формулы 2с с солью формулы 3а:

3a

с образованием руксолитиниба или его соли.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих способов соль формулы 2d получают способом, включающим:

(а) взаимодействие соединения формулы 2Р:

2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения формулы 1aP:

1aP

(b) снятие защиты с соединения формулы 1aP с образованием соединения формулы 1a:

1a

или его соли; и

(c) взаимодействие соединения формулы 1а или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида и хлорирующего агента, с образованием соли формулы 2d;

где P^1 представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой триметилсилил.

В других вариантах осуществления соль формулы 2d получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 22Р:

22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения формулы 23P:

23P;

восстановление соединения формулы 23Р с образованием соединения формулы 1а:

1a

или его соли; и

(c) взаимодействие соединения формулы 1а или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида и хлорирующего агента, с образованием соли формулы 2d;

где P^2 представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих способов соль формулы 3а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы ба:

6a

с гидразином с образованием соединения формулы 7а:

7а; и

(b) взаимодействие соединения формулы ба с L-винной кислотой с образованием соли формулы 3а.

Данное раскрытие также относится к соединению, которое представляет собой

В некоторых вариантах осуществления соединение или соль выбрано из:

$$\begin{array}{c|c} & OH \\ & & OH \\ & & HO_2C \xrightarrow{(R)} CO_2H \bullet 2 H_2O \\ & OH \end{array}, \text{ } \mu$$

В данном документе предложено соединение, которое представляет собой

$$O$$
 H_2 O O или его соль.

В данном документе предложено соединение, которое представляет собой соль формулы 2a:

2a

где X-представляет собой противоанион, отличный от Cl-. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

В некоторых вариантах осуществления данное раскрытие относится к соли формулы 2d:

2d.

В некоторых вариантах осуществления соль формулы 2d может быть выделена в

виде твердого кристаллического вещества. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены кристаллические формы соли формулы 2d. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли формулы 2d представляет собой Форму I.

В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет рентгенограмму XRPD, по существу, как показано на Фигуре 1. Форма I может иметь термограмму DSC, по существу, как показано на Фигуре 2. В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет термограмму TGA, по существу, как показано на Фигуре 3.

В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет по меньшей мере один пик XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранный из 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градуса. В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет по меньшей мере два пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градуса. В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет по меньшей мере три пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градуса. В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет по меньшей мере четыре пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градуса. В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет по меньшей жере четыре пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса) при 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градуса. В пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса) при 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градуса.

В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 56°C и максимумом при 101°C на термограмме DSC.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли формулы 2d представляет собой Форму II. В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет рентгенограмму XRPD, по существу показанную на Фигуре 4. В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображена на Фигуре 5. В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображена на Фигуре 6.

В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере один пик XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранный из 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градуса. В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет по меньшей мере два пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранных из 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градуса. В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет по меньшей мере три пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранных из 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градуса. В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет по меньшей мере четыре пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса),

выбранных из 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градуса. В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет характеристические пики XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса) при 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градуса.

В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 47°C и максимумом при 99°C на термограмме ДСК.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена кристаллическая форма гексфторфосфата соединения 2:

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гексфторфосфата соединения 2 имеет рентгенограмму XRPD, по существу показанную на Фигуре 7. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гексфторфосфата соединения 2 имеет термограмму DSC, по существу, такую, как изображена на Фигуре 8. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Форма гексфторфосфата соединения 2 имеет термограмму TGA, по существу, такую, как изображена на Фигуре 9.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гексфторфосфата соединения 2 имеет по меньшей мере один пик XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранный из 10,8, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,6, 17,0, 17,6, 18,1, 20,1, 20,4, 21,3, 21,5, 22,1, 24,2, 24,7, 25,0 и 26,3 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гексфторфосфата Соединения 2 имеет по меньшей мере два пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранных из 10,8, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,6, 17,0, 17,6, 18,1, 20,1, 20,4, 21,3, 21,5, 22,1, 24,2, 24,7, 25,0 и 26,3 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гексфторфосфата Соединения 2 имеет по меньшей мере три пика XRPD в пересчете на 2-тета (±0,2 градуса), выбранных из 10,8, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,6, 17,0, 17,6, 18,1, 20,1, 20,4, 21,3, 21,5, 22,1, 24,2, 24,7, 25,0 и 26,3 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гексфторфосфата Соединения 2 имеет по меньшей мере четыре пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранных из 10,8, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,6, 17,0, 17,6, 18,1, 20,1, 20,4, 21,3, 21,5, 22,1, 24,2, 24,7, 25,0 и 26,3 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гексфторфосфата Соединения 2 имеет характеристические пики XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса) при 10,8, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,6, 17,0, 17,6, 18,1, 20,1, 20,4, 21,3, 21,5, 22,1, 24,2, 24,7, 25,0 и 26,3 градуса.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма гексфторфосфата соединения 2 имеет первый эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 232°C и максимумом при 233°C и второй эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 241°C и максимум при 242°C на термограмме DSC.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли формулы 3а характеризуется рентгеновской дифракцией монокристалла, имеющего моноклинную пространственную группу P21 и единицы формулы ячейки (Z), равные 4. В некоторых вариантах осуществления моноклинная пространственная группа P21 имеет параметры элементарной ячейки: а около 7,68 Å, b около 7,60 Å, c около 13,72 Å, и бета около 96,94°.

В некоторых вариантах реализации соль формулы 3а имеет хиральную чистоту более 95%. В некоторых вариантах реализации соль формулы 3а имеет хиральную чистоту более 97%. В некоторых вариантах реализации соль формулы 3а имеет хиральную чистоту более 99%.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения руксолитиниба и его солей, например, фосфатной соли. Например, руксолитиниб и его фосфатная соль могут быть получены в соответствии с одной или несколькими стадиями, показанными на Схеме 1.

Схема 1

 $X = Ci^{\dagger}$, CiO_4 , BF_4 , PF_6 , AsF_8 , SbF_8

В данном раскрытии дополнительно предложен руксолитиниб или его соль, которые получают в соответствии со способом, представленным в данном документе.

В данном раскрытии дополнительно предложена соль руксолитиниба, которую получают в соответствии со способом, представленным в данном документе.

В данном раскрытии дополнительно предложен руксолитиниб, который получают в соответствии со способом, представленным в данном документе.

В данном раскрытии дополнительно предложен руксолитиниб или его

фармацевтически приемлемая соль, которые получают в соответствии со способом, представленным в данном документе.

В данном раскрытии дополнительно предложена фармацевтически приемлемая соль руксолитиниба, которую получают в соответствии со способом, представленным в данном документе.

В данном раскрытии дополнительно предложен фосфат руксолитиниба, который получают в соответствии со способом, представленным в данном документе.

В различных местах данного описания заместители соединений по изобретению раскрыты в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что изобретение включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин « C_{1-6} алкил» конкретно предназначен для отдельного раскрытия метила, этила, C_3 алкила, C_4 алкила, C_5 алкила и C_6 алкила.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В некоторых вариантах осуществления реагенты или растворяющие компоненты могут быть обозначены номером (например, растворяющий компонент S1 или основание В1). Эти номера представлены в качестве дополнительной предшествующей базы для более позднего зависимого пункта формулы изобретения и, следовательно, в некоторых вариантах осуществления могут быть удалены.

В соединениях по изобретению, в которых переменная появляется более одного раза, каждая переменная может представлять собой разный фрагмент, независимо выбранный из группы, определяющей эту переменную. Например, когда описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять собой разные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R. В другом примере, когда необязательно множественный заместитель обозначается в виде:

тогда следует понимать, что заместитель R может встречаться в кольце p число раз, и R может быть различным фрагментом в каждом случае. Понятно, что каждая группа R может замещать любой атом водорода, присоединенный к кольцевому атому, включая один или оба атома водорода (CH_2) $_n$. Кроме того, в приведенном выше примере, если переменная Q будет определена как включающая водороды, например, когда Q обозначается как CH_2 , NH и т. д., любой плавающий заместитель, такой как R в приведенном выше примере, может заменить водород переменной Q, а также водород в

любом другом непеременном компоненте кольца.

Используемый в данном документе термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с прямой цепью или разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 12, от 1 до 8 или от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, *т*-пентил, изобутил, *т*-пентил, высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *н*-пентил, 3-пентил, *н*-гексил, 1,2,2-триметилпропил, *н*-гептил, *н*-октил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкильный фрагмент представляет собой метил, этил, *н*-пропил, изопропил, п-бутил, изобутил, *т*-пентил, изопентил, неопентил, *н*-гексил или 2,4,4-триметилпентил. В некоторых вариантах осуществления алкильный фрагмент представляет собой метил.

Используемые в данном документе термины «гало» и «галоген», используемые отдельно или в сочетании с другими терминами, относятся к фтору, хлору, брому и йоду.

Используемый в данном документе термин «4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир» относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которые необязательно содержат одну или несколько алкениленовых групп как часть кольцевой структуры, которая содержит по меньшей мере один член кольца с гетероатомом кислорода и 4-10 участников кольца. Термин "гетероциклоалкил" включает моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Примеры 4-10-членного гетероциклоалкилового эфира включают тетрагидрофуран, тетрагидропиран, диоксан и т.п.

Процессы, описанные в данном документе, можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹Н или ¹³С), инфракрасная спектроскопия или спектрофотометрия (например, УФ-видимая область); или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ), или другими родственными методами.

Используемые в данном документе термины «взаимодействие» и «контактирование» используются, как известно в данной области техники, и обычно относятся к объединению химических реагентов таким образом, чтобы обеспечить их взаимодействие на молекулярном уровне для достижения химического или физического эффекта. трансформация. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие включает два реагента, при этом один или несколько эквивалентов второго реагента используются по отношению к первому реагенту. Стадии реакции описанных в данном документе способов можно проводить в течение времени и в условиях, подходящих для получения идентифицированного продукта.

Соединения по данному изобретению также включают фармацевтически

приемлемые соли раскрытых в данном документе соединений. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, образованной добавлением фармацевтически приемлемой кислоты или основания к соединению, в данном документе. Используемая описанному В данном документе фраза «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, приемлемому для применения в фармацевтике с токсикологической точки зрения и не вступающему в неблагоприятное взаимодействие с активным ингредиентом. Фармацевтически приемлемые соли, включая моно- и бисоли, включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из органических и неорганических кислот, таких как, но не ограничиваясь ими, уксусная, молочная, лимонная, коричная, винная, янтарная, фумаровая, малеиновая, малоновая, миндальная, яблочная, щавелевая, пропионовая, соляная, бромистоводородная, фосфорная, азотная, пировиноградная, метансульфоновая, серная, гликолевая, этансульфоноваяю, толуолсульфоновая, салициловая, бензойная и аналогичные известные приемлемые кислоты. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки.

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты с 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, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Корректировки защитных групп и способов образования и расщепления, описанных в данном документе, могут быть скорректированы по мере необходимости в свете различных заместителей.

Реакции способов, описанных в данном документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Указанная реакция может быть проведена 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.

Подходящие растворители могут включать галогенсодержащие растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромоформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан, тетрахлорэтилен,

трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, I,I,I-трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, фторбензол, их смеси и тому подобное.

Подходящие растворители могут включать эфирные растворители, такие как: диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, диэтиловый эфир, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир триэтиленгликоля, анизол, трет-бутилметиловый эфир, их смеси и т.п.

Подходящие протонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, изобутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, трет-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол, глицерин, их смеси и т.п.

Подходящие апротонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения тетрагидрофуран (ТГФ), N, N-диметилформамид (ДМФА), N, N-диметилацетамид (ДМА), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N, N-диметилпропионамид, тетраметилмочевина, нитрометан, нитробензол, гексаметилфосфорамид, их смеси и т.п.

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан (например, н-гептан), этилбензол, м-, о- или п-ксилол, октан, индан, нонан, нафталин, их смеси и т.п.

В качестве растворителей можно использовать также сверхкритический диоксид углерода и ионные жидкости.

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

Реакции способов, описанных в данном документе, можно проводить на воздухе или в инертной атмосфере. Как правило, реакции, содержащие реагенты или продукты, которые в значительной степени реагируют с воздухом, могут быть проведены с использованием чувствительных к воздуху способов синтеза, которые хорошо известны

специалистам в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления, получение соединений может включать добавление кислот или оснований для воздействия, например, для катализа желаемой реакции или образования солевых форм, таких как кислотно-аддитивные соли.

Примерами кислот могут быть неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту. Органические кислоты включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бутановую кислоту, бензойную кислоту, 4-нитробензойную кислоту, метансульфокислоту, птолуолсульфокислоту, 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 декановаяую кислоту.

Примеры оснований включают гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия) и карбонаты щелочных металлов (например, карбонат лития, карбонат натрия и карбонат калия). Некоторые примеры сильных оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды, алкоксиды, амиды металлов, гидриды металлов, диалкиламиды металлов и ариламины, где; алкоксиды включают литиевые, натриевые и калиевые соли метил-, этил- и трет-бутилоксидов; амиды металлов включают амид натрия, амид калия и амид лития; гидриды металлов включают гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и диалкиламиды металлов включают натриевые и калиевые соли метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, триметилсилил и циклогексилзамещенных амидов.

Данное изобретение также включает солевые формы описанных в данном документк соединений. Примеры солей (или форм солей) включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочи или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и т.п. Как правило, солевые формы могут быть получены реакцией свободного основания или кислоты со стехиометрическими количествами или с избытком желаемой солеобразующей неорганической или органической кислоты или основания в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Маск Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, раскрытие которого полностью включено в данное описание посредством ссылки.

При получении соединений в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, для выделения желаемых продуктов можно использовать обычные операции выделения и очистки, такие как концентрирование, фильтрация, экстракция, твердофазная экстракция, перекристаллизация, хроматография и т.п.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению и их соли по существу выделены. Под термином «по существу выделенное» подразумевается,

что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединения по изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей представляют собой широко применяемые способы в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб, промежуточные продукты для получения реагентов для руксолитиниба и их соли могут включать как безводные формы этого вещества, так и сольватированные/гидратированные формы этого вещества. Различные формы одного и того же вещества имеют разные объемные свойства, касающиеся, например, гигроскопичности, растворимости, стабильности и т.п. Формы с обладают высокими точками плавления часто хорошей термодинамической стабильностью, что выгодно для продления срока годности лекарственных препаратов, содержащих твердую форму. Формы с более низкими температурами плавления часто менее термодинамически стабильны, но имеют преимущество в том, что они обладают повышенной растворимостью в воде, что приводит к повышению биодоступности лекарственного средства. Слабогигроскопичные формы желательны из-за их устойчивости к теплу и влажности и устойчивости к деградации при длительном хранении.

В некоторых вариантах осуществления твердая форма Соединения 1, промежуточные продукты для получения Соединения 1 и их соли являются кристаллическими. В некоторых вариантах реализации соль Соединения 1 (например, фосфат Соединения 1), предложенная в данном документе, является кристаллической. В контексте данного документа термин «кристаллическая» или «кристаллическая форма» предназначен для обозначения определенной конфигурации решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (например, элементарные ячейки), что связано с их разными физическими свойствами, характерными для каждой из кристаллических форм. В некоторых случаях разные конфигурации решетки имеют разное содержание воды или растворителя.

Различные твердые формы и формы их солей могут быть идентифицированы методами определения характеристик твердого состояния, такими как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD). Другие методы определения характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), динамическая сорбция паров (DVS), ЯМР твердого тела и т.п., дополнительно помогают идентифицировать кристаллическую форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Картина XRPD отражений (пиков) обычно считается характерным признаком

кристаллической формы. Хорошо известно, что интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости, среди прочего, от методики подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, используемых различных фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или могут исчезать существующие пики, в зависимости от типа прибора или настроек. В контексте настоящего документа термин «пик» относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, по меньшей мере составляющую приблизительно 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, вариации прибора и другие факторы могут повлиять на значения 2-тета. Таким образом, отнесения пиков, таких как приведенные в данном документе, могут варьироваться в пределах плюс или минус около 0.2° (2-тета), и термины «по существу» и «около», используемые в контексте XRPD в данном документе, охватывают вышеупомянутые вариации.

Точно так же показания температуры в связи с DSC, TGA или другими термическими экспериментами могут варьироваться в пределах около \pm 3°C в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. д. Соответственно, кристаллическая форма, о которой сообщается в данном документе, имеющая термограмму DSC « по существу», как показано на любой из Фигур, или термин «около» понимается как учитывающий такое изменение.

Как правило, термин «около» означает \pm 10%. В некоторых вариантах осуществления термин м означает \pm 5%.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по существу изолированы. Под «по существу выделенное» подразумевается, что его твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма по меньшей мере частично или по существу отделена от окружающей среды, в которой она была образована или обнаружена. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную твердыми формами и солевыми формами. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединения по изобретению или его соли. Способы выделения твердых форм и их солевых форм являются обычными в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы, описанные в данном документе, могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

Фраза «фармацевтически приемлемый» употребляется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения,

аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

Реакции солеобразования, описанные в данном документе, могут быть проведены при соответствующих температурах, которые может легко определить специалист в данной области. Температура реакции будет зависеть, например, от температур плавления и кипения реагентов и растворителя, если он присутствует; термодинамики реакции (например, может потребоваться проведение энергичных экзотермических реакций при пониженных температурах); и кинетики реакции (например, высокий энергетический барьер активации может потребовать повышенных температур).

Используемые в данном документе выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура» или «кт» понимаются в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, к температуре реакции, то есть к температуре помещения, в котором реакцию проводят, например, при температуре от около 20 °C до около 30 °C.

Защитные группы (например, $P^1 P^2$), описанные в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, защитные группы для аминов, описанные в Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4-е изд., John Wiley & Sons: New Jersey, стр. 696-887 (и, в частности, страницы 872-887) (2007), которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Примеры защитной группы, как описано в данном документе, включают $CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$, $CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Тsc), трет-бутоксикарбонил (ВОС), 1адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2трихлорэтоксикарбонил (ТсВОС), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилметил, N ',N'диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2тетрагидропиранил (THP), три $(C_{1-4}$ лкил)силил (например, три(изопропил)силил или третбутилдиметилсилил), 1,1-диэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), Nпивалоилоксиметил (POM), п-нитрофенилсульфонил, п-толуолсульфонил, фенилсульфонил, метансульфонил и т.п. В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой три $(C_{1\cdot 4}$ алкил)силил (например, три(изопропил)силил или трет-бутилдиметилсилил). В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилил. В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой п-толуолсульфонил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько составляющих атомов соединений (продуктов или синтетических промежуточных продуктов), представленных в данном документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или неприродном изобилии. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, в некоторых вариантах осуществления

один или несколько атомов водорода в соединении, представленном в данном документе, могут быть заменены или замещены дейтерием (*например*, один или несколько атомов водорода C_{1-6} алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например, $-CD_3$ замещает $-CH_3$). В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7 или 1-8 атомов дейтерия.

B некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода руксолитиниба или его соли заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления группы CH_2 циклопентильного кольца руксолитиниба или его соли заменены группами CD_2 .

В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода соединения формулы 3 или его соли заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления группы CH_2 циклопентильного кольца соединения формулы 3 или его соли заменены группами CD_2 .

В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода соли формулы 3а заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления группы CH_2 циклопентильного кольца соли формулы 3а заменены группами CD_2 .

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов.

Примеры

(R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3циклопентилпропаннитрил (Соединение 1) и его фосфатную соль получали согласно схеме ниже.

Схема 2

Обратите внимание, что когда Соединение 2а представляет собой хлоридную соль, его можно выделить в виде хлорида Соединения 2 (Соединение 2с) или гидрохлорида хлорида Соединения 2 (Соединение 2d):

Как описано в следующих примерах, с помощью ЖХ-МС, данные массспектрометрии около m/e 244 были получены для соединения 2a, что означает обнаружение соединения 2 без аниона.

Варианты осуществления

1. Способ получения руксолитиниба или его соли, включающий: взаимодействие соединения формулы 3:

3,

или его соли, с реагентом, который представляет собой соль формулы 2a, или его соль, или соединение формулы 2b:

где X⁻ представляет собой противоанион.

- 2. Способ по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что соединение формулы 3 или его соль представляет собой хиральную соль соединения формулы 3.
- 3. Способ по варианту осуществления 2, отличающийся тем, что хиральную соль получают путем взаимодействия соединения формулы 3 с оптически активной формой кислоты, выбранной из миндальной кислоты, 2-хлорминдальной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, 3-бромкамфор-8-сульфокислоты, 3-бромкамфор-10-сульфокислоты, 10-камфорсульфокислоты, дибензоилвинной кислоты, ди-п-толуоилвинной кислоты, 2-амино-7,7-диметилбициклоп[2,2,1]гептан-1-метиленсульфоновой кислоты и 2-акриламид-7,7-диметилбицикло[2,2,1]гептан-1-метиленсульфоновой кислоты.
- 4. Способ по варианту осуществления 2, отличающийся тем, что хиральная соль представляет собой L-(+)-тартратную соль соединения формулы 3.
- 5. Способ по варианту осуществления 2, отличающийся тем, что соединение формулы 3 или его соль имеет формулу 3а:

3a.

- 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 1,5 молярных эквивалентов реагента по отношению к соединению формулы 3 или его соли.
- 7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающийся тем, что взаимодействие реагента с соединением формулы 3 или его солью проводят в растворяющем компоненте S1.
- 8. Способ варианта осуществления 7, отличающийся тем, что растворяющий компонент S1 включает воду.
- 9. Способ варианта осуществления 7, отличающийся тем, что растворяющий компонент S1 включает спирт.
- 10. Способ по варианту осуществления 7, отличающийся тем, что растворяющий компонент S1 включает этанол.
- 11. Способ по варианту осуществления 7 или 8, отличающийся тем, что растворяющий компонент S1 включает диметилформамид.

- 12. Способ по варианту осуществления 7 или 8, отличающийся тем, что растворяющий компонент S1 включает воду, спирт или их комбинацию.
- 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, отличающийся тем, что реагент представляет собой соль формулы 2а или соединение формулы 2b.
- 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что реагент представляет собой соль формулы 2а.
- 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^- выбран из Cl^- , Br^- , I^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , и ClO_4^- .
- 16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^- выбран из Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , и ClO_4^- .
- 17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^- представляет собой BF_4^- .
- 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^- представляет собой PF_6^- .
- 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^- представляет собой AsF_6^- .
- 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^- представляет собой ${\rm SbF}_6$.
- 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^- представляет собой ${\rm ClO_4}^-$
- 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^- представляет собой Cl^- .
- 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, отличающийся тем, что реагент представляет собой соль соляной кислоты формулы 2a, где X^- представляет собой Cl^- .
- 24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, отличающийся тем, что реагент представляет собой соединение формулы 2b.
- 25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, отличающийся тем, что оединение формулы 2b получают способом, включающим взаимодействие соли формулы 2a с основанием B1.
- 26. Способ по варианту осуществления 25, отличающийся тем, что взаимодействие соли формулы 2a с основанием B1 проводят в растворяющем компоненте S2, включающем воду.
- 27. Способ по варианту осуществления 25 или 26, отличающийся тем, что основание В1 представляет собой сильное основание.
- 28. Способ по любому из вариантов осуществления 25-27, отличающийся тем, что основание В1 представляют собой гидроксид.
- 29. Способ по любому из вариантов осуществления 25-28, отличающийся тем, что основание В1 представляют собой гидроксид щелочного металла.

- 30. Способ по любому из вариантов осуществления 25-29, отличающийся тем, что основание В1 представляет собой гидроксид натрия.
- 31. Способ по любому из вариантов осуществления 25-30, отличающийся тем, что используется от около 10 до около 15 молярных эквивалентов основания В1 по отношению соли формулы 2а или ее соли.
- 32. Способ по любому из вариантов осуществления 25-30, отличающийся тем, что используется около 12 молярных эквивалентов основания В1 по отношению к соли формулы 2а или его соли.
- 33. Способ по любому из вариантов осуществления 25-32, отличающийся тем, что взаимодействие соли формулы 2a с основанием B1 проводят при температуре от около 10° C до около 60° C.
- 34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, отличающийся тем, что соль формулы 2а или соединение формулы 2b получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 1а:

1a,

или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, отличающийся тем, что соль формулы 2а или соединение формулы 2b получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 5а:

5a,

или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

- 36. Способ по варианту осуществления 35, отличающийся тем, что соединение формулы 5а или его соль представляют собой соль.
- 37. Способ по варианту осуществления 35 или 36, отличающийся тем, что соединение формулы 5а или его соль представляют собой натриевую соль.
- 38. Способ по любому из вариантов осуществления 34-37, отличающийся тем, что взаимодействие с реагентом Вильсмайера дает соединение формулы 2c:

- 39. Способ по варианту осуществления 38, отличающийся тем, что после взаимодействия с реагентом Вильсмайера соединение формулы 2c подвергают взаимодействию с солью формулы M^+X^- , где M^+ представляет собой противокатион.
- 40. Способ по любому из вариантов осуществления 34-39, отличающийся тем, что реагент Вильсмайера получают способом, включающим взаимодействие диметилформамида с хлорирующим агентом.
- 41. Способ по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.
- 42. Способ по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора и трифосгена.
- 43. Способ по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что хлорирующий агент представляет собой оксалилхлорид.
- 44. Способ по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что хлорирующий агент представляет собой оксихлорид фосфора.
- 45. Способ по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что хлорирующий агент представляет собой трифосген.
- 46. Способ по любому из вариантов осуществления 40-45, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 5 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.
- 47. Способ по любому из вариантов осуществления 40-45, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 4 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.
- 48. Способ по любому из вариантов осуществления 40-45, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 3 молярных эквивалентов хлорирующего агента по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.
- 49. Способ по любому из вариантов осуществления 34-48, отличающийся тем, что используется от около 10 до около 25 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.
- 50. Способ по любому из вариантов осуществления 34-48, отличающийся тем, что используется от около 10 до около 20 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.
- 51. Способ по любому из вариантов осуществления 34-48, отличающийся тем, что используется от около 10 до около 15 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.
- 52. Способ по любому из вариантов осуществления 34-48, отличающийся тем, что используется от около 11 до около 14 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.

- 53. Способ по любому из вариантов осуществления 34-48, отличающийся тем, что используется от около 11 до около 13 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1а или 5а или его соли.
- 54. Способ по любому из вариантов осуществления 34-53, отличающийся тем, что получение реагента Вильсмайера проводят в растворяющем компоненте S3.
- 55. Способ по варианту осуществления 54, отличающийся тем, что растворяющий компонент S3 включает органический растворитель.
- 56. Способ по варианту осуществления 54 или 55, отличающийся тем, что растворяющий компонент S3 включает полярный апротонный растворитель.
- 57. Способ по любому из вариантов осуществления 54-56, отличающийся тем, что растворяющий компонент S3 включает ацетонитрил, диметилформамид или их комбинацию.
- 58. Способ по любому из вариантов осуществления 34-57, отличающийся тем, что реагент Вильсмайера готовят при температуре от около -10° C до около 60° C.
- 59. Способ по любому из вариантов осуществления 34-57, отличающийся тем, что реагент Вильсмайера готовят при температуре от около -10° C до около 30° C.
- 60. Способ по любому из вариантов осуществления 34-57, отличающийся тем, что реагент Вильсмайера готовят при температуре от около комнатной температуры до около 60° С.
- 61. Способ по любому из вариантов осуществления 34-60, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 1а или 5а или его соли с реагентом Вильсмайера проводят при температуре от около 40°C до около 100°C.
- 62. Способ по любому из вариантов осуществления 34-60, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 1a или 5a или его соли с реагентом Вильсмайера проводят при температуре от около 70° С до около 100° С
- 63. Способ по любому из вариантов осуществления 34-60, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 1а или 5а или его соли с реагентом Вильсмайера проводят при температуре от около 40°C до около 60°C
- 64. Способ по любому из вариантов осуществления 34-63, отличающийся тем, что продукт взаимодействия с реагентом Вильсмайера имеет формулу 2d:

2d.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 1-64, отличающийся тем, что соль формулы 2а получают способом, включающим:

взаимодействие соли формулы 2с:

2c

с солью формулы $M^{+}X^{-}$, где:

М⁺ представляет собой противокатион; и

Х представляет собой противоанион, отличный от С1.

- 66. Способ по варианту осуществления 65, отличающийся тем, что M⁺ представляет собой противокатион щелочного металла.
- 67. Способ по варианту осуществления 65, отличающийся тем, что M^+ представляет собой Li^+ , Na^+ или K^+ .
- 68. Способ по варианту осуществления 65, отличающийся тем, что M^+ представляет собой Na^+ .
- 69. Способ по любому из вариантов осуществления 65-68, отличающийся тем, что X^- выбран из Br^- , Γ , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , и ClO_4^- .
- 70. Способ по любому из вариантов осуществления 38-69, отличающийся тем, что соль формулы 2с получают способом, включающим:

взаимодействие соли формулы 2d:

2d

с основанием

- 71. Способ по любому из вариантов осуществления 1- 14, 24 и 70, отличающийся тем, что соединение формулы 2b получают способом, включающим взаимодействие соли формулы 2d с основанием B2.
- 72. Способ по варианту осуществления 71, отличающийся тем, что (i) взаимодействие соли формулы 2d с основанием B2 и (ii) взаимодействие соли формулы 2a с соединением формулы 3 проводят в одном реакторе.
- 73. Способ по варианту осуществления 71 или 72, отличающийся тем, что взаимодействие соли формулы 2d с основанием B2 проводят в растворяющем компоненте, влючающем воду.
- 74. Способ по любому из вариантов осуществления 71-73, отличающийся тем, что основание В2 представляют собой сильное основание.
- 75. Способ по любому из вариантов осуществления 71-74, отличающийся тем, что основание В2 представляют собой гидроксидное основание.
- 76. Способ по любому из вариантов осуществления 71-75, отличающийся тем, что основание В2 представляют собой гидроксид щелочного металла.

- 77. Способ по любому из вариантов осуществления 71-76, отличающийся тем, что основание В2 представляют собой гидроксид натрия.
- 78. Способ по любому из вариантов осуществления 71-77, отличающийся тем, что взаимодействие соли формулы 2d с основанием B2 проводят при температуре от около 10° C до около 15° C.
- 79. Способ по варианту осуществления 34, отличающийся тем, что соединение формулы 1а или его соль представляют собой гидрохлоридную соль.
- 80. Способ по варианту осуществления 34 или 79, отличающийся тем, что соединение формулы 1а или его соль получают способом, включающим:

снятие защиты с соединения формулы 1аР:

1aP

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

- 81. Способ по варианту осуществления 80, отличающийся тем, что P^1 выбран из $(R^1)_3$ Sii, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.
- 82. Способ по варианту осуществления 81, отличающийся тем, что \mathbb{R}^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.
- 83. Способ по любому из вариантов осуществления 80-82, отличающийся тем, что P^1 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил.
- 84. Способ по любому из вариантов осуществления 80-83, отличающийся тем, что снятие защиты проводят путем взаимодействия соединения формулы 1aP с основанием В3.
- 85. Способ по варианту осуществления 84, отличающийся тем, что основание В3 представляет собой гидроксидное основание.
- 86. Способ по варианту осуществления 84 или 85, отличающийся тем, что основание В3 представляет собой гидроксид аммония
- 87. Способ по любому из вариантов осуществления 80-86, отличающийся тем, что снятие защиты проводят в растворяющем компоненте S4.
- 88. Способ по варианту осуществления 87, отличающийся тем, что растворяющий компонент S4 включает полярный апротонный растворитель.
- 89. Способ по варианту осуществления 87 или 88, отличающийся тем, что растворяющий компонент S4 включает спирт.
- 90. Способ по любому из вариантов осуществления 87-89, отличающийся тем, что растворяющий компонент S4 включает формулу C_{1-6} алкил-OH.
- 91. Способ по любому из вариантов осуществления 87- 90, отличающийся тем, что растворяющий компонент S4 включает метанол.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 80-91, отличающийся тем, что соединение формулы 1аР получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 2Р:



2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

- 93. Способ по варианту осуществления 92, отличающийся тем, что катализатор представляет собой железный катализатор.
- 94. Способ по варианту осуществления 92 или 93, отличающийся тем, что железный катализатор представляет собой ацетилацетонат железа(III).
- 95. Способ по любому из вариантов осуществления 92-94, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов MeMgCl по отношению к соединению формулы 2P.
- 96. Способ по любому из вариантов осуществления 92-95, отличающийся тем, что используется от около 1% до около 10% молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению формулы 2Р.
- 97. Способ по любому из вариантов осуществления 92-96, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 2P с MeMgCl проводят в растворяющем компоненте S5.
- 98. Способ по варианту осуществления 97, отличающийся тем, что растворяющий компонент S5 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.
- 99. Способ по варианту осуществления 97 или 98, отличающийся тем, что растворяющий компонент S5 включает тетрагидрофуран.
- 100. Способ по любому из вариантов осуществления 92-99, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 2P с MeMgCl проводят при температуре от около 10° C до около 30° C.
- 101. Способ по любому из вариантов осуществления 91-100, отличающийся тем, что соединение формулы 2Р получают способом, включающим:

защиту соединения формулы 12а:



12a

с образованием соединения формулы 2Р.

- 102. Способ по варианту осуществления 101, отличающийся тем, что защита включает взаимодействие соединения формулы 12a с гидридом щелочного металла и P^1 Y, где Y представляет собой галоген.
- 103. Способ по варианту осуществления 102, отличающийся тем, что P^1 -Y представляет собой $(R^1)_3Si$ -Y, где Y представляет собой галоген, а R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.
- 104. Способ по варианту осуществления 103, отличающийся тем, что P^1 представляет собой (R^1)₃Si, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.
- 105. Способ по варианту осуществления 102 или 103, отличающийся тем, что R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.
- 106. Способ по любому из вариантов осуществления 102-105, отличающийся тем, что \mathbf{P}^1 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил.
- 107. Способ по любому из вариантов осуществления 102-106, отличающийся тем, что гидрид щелочного металла представляет собой гидрид натрия.
- 108. Способ по любому из вариантов осуществления 102-107, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов гидрида щелочного металла по отношению к соединению формулы 12а.
- 109. Способ по любому из вариантов осуществления 102-108, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов P^1 -Y по отношению к соединению формулы 12a.
- 110. Способ по любому из вариантов осуществления 102-109, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 12a с гидридом щелочного металла и P^1 -Y проводят при температуре от около -10°C до около 20°C..
- 111. Способ по любому из вариантов осуществления 102-110, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 12a с гидридом щелочного металла и P^1 -Y проводят в растворяющем компоненте S6, где растворяющий компонент S6 включает органический растворитель.
- 112. Способ по варианту осуществления 111, отличающийся тем, что растворяющий компонент S6 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.
- 113. Способ по варианту осуществления 111 или 112, отличающийся тем, что растворяющий компонент S6 включает тетрагидрофуран.
- 114. Способ по любому из вариантов осуществлени 34 и 79-113, отличающийся тем, что соединение формулы 1а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 23Р:

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

- 115. Способ по варианту осуществления 114, отличающийся тем, что восстановление соединения формулы 23P осуществляют способом, включающим взаимодействие соединения формулы 23P с газообразным водородом в присутствии катализатора.
- 116. Способ по варианту осуществления 115, отличающийся тем, что катализатор представляет собой Pd^0 на угле.
- 117. Способ по варианту осуществления 115 или 116, отличающийся тем, что количество катализатора по отношению к соединению формулы 23P составляет от около 5% до около 15% по массе.
- 118. Способ по любому из вариантов осуществления 115-117, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 23P с водородом и катализатором проводят при температуре от около 40° C до около 70° C.
- 119. Способ по любому из вариантов осуществления 115-118, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 23аР с водородом и каталилизатором проводят в растворяющем компоненте S7.
- 120. Способ по варианту осуществления 119, отличающийся тем, что растворяющий компонент S7 включает полярный протонный растворитель.
- 121. Способ по варианту осуществления 119 или 120, отличающийся тем, что растворяющий компонент S7 включает спирт.
- 122. Способ по любому из вариантов осуществления 119-121, отличающийся тем, что растворяющий компонент S7 включает формулу $C_{1\text{-}6}$ алкил-OH.
- 123. Способ по любому из вариантов осуществления 119- 122, отличающийся тем, что растворяющий компонент S7 включает метанол.
- 124. Способ по любому из вариантов осуществления 114-123, отличающийся тем, что соединение формулы 23Р получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 22Р:

22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

- 125. Способ по варианту осуществления 124, отличающийся тем, что катализатор представляет собой железный катализатор.
- 126. Способ по варианту осуществления 125, отличающийся тем, что железный катализатор представляет собой ацетилацетонат железа(III).

- 127. Способ по любому из вариантов осуществления 124-126, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов MeMgCl по отношению к соединению формулы 22P.
- 128. Способ по любому из вариантов осуществления 124-127, отличающийся тем, что используется от около 1% до около 10% молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению формулы 22Р.
- 129. Способ по любому из вариантов осуществления 124-128, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 22P с MeMgCl проводят в растворяющем компоненте S8.
- 130. Способ по варианту осуществления 129, отличающийся тем, что растворяющий компонент S8 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.
- 131. Способ по варианту осуществления 129 или 130, отличающийся тем, что растворяющий компонент S8 включает тетрагидрофуран.
- 132. Способ по любому из вариантов осуществления 124-131, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 2P с MeMgCl проводят при температуре от около - 10° C до около 30 $^{\circ}$ C.
- 133. Способ по любому из вариантов осуществления 124-132, отличающийся тем, что соединение формулы 22Р получают способом, включающим:

защиту соединения формулы 22а:

22a.

с образованием соединения формулы 22Р.

- 134. Способ по варианту осуществления 133, отличающийся тем, что защита включает взаимодействие соединения формулы 22a с гидридом щелочного металла и P^2 Y, где Y представляет собой галоген.
- 135. Способ по варианту осуществления 134, отличающийся тем, что P^2 представляет собой (R^1)₃Si, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.
- 136. Способ по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.
- 137. Способ по любому из вариантов осуществления 134-136, отличающийся тем, что P^2 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил.
- 138. Способ по любому из вариантов осуществления 134-137, отличающийся тем, что гидрид щелочного металла представляет собой гидрид натрия.
- 139. Способ по любому из вариантов осуществления 134-138, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов гидрида щелочного металла по отношению к соединению формулы 22а.

- 140. Способ по любому из вариантов осуществления 134-139, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов P^2 -Y по отношению к соединению формулы 22a.
- 141. Способ по любому из вариантов осуществления 134-140, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 22a с гидридом щелочного металла и P^2 -Y проводят при температуре от около -10°C до около 20 °C.
- 142. Способ по любому из вариантов осуществления 134-141, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 22a с гидридом щелочного металла и P^2 -Y проводят в растворяющем компоненте S9, где растворяющий компонент S9 включает органический растворитель.
- 143. Способ по варианту осуществления 142, отличающийся тем, что растворяющий компонент S9 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.
- 144. Способ по варианту осуществления 142 или 143, отличающийся тем, что растворяющий компонент S9 включает тетрагидрофуран.
- 145. Способ по любому из вариантов осуществлени 34 и 79-113, отличающийся тем, что соединение формулы 1а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 18а:

18a

с кислотой А1 с образованием соединения формулы 1а.

- 146. Способ по варианту осуществления 145, отличающийся тем, что A1 представляет собой сильную кислоту.
- 147. Способ по варианту осуществления 145 или 146, отличающийся тем, что A1 представляет собой соляную кислоту.
- 148. Способ по любому из вариантов осуществления 145-147, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 18а с кислотой А1 проводят в растворяющем компоненте S10, где растворяющий компонент S10 включает полярный апротоннный растворитель.
- 149. Способ варианта осуществления 148, отличающийся тем, что растворяющий компонент S10 включает спирт.
- 150. Способ по варианту осуществления 148 или 149, отличающийся тем, что растворяющий компонент S10 включает формулу C_{1-6} алкил-OH.
- 151. Способ по любому из вариантов осуществления 148- 150, отличающийся тем, что растворяющий компонент S10 включает изопропиловый спирт.
- 152. Способ по любому из вариантов осуществления 148-151, отличающийся тем, что соединение формулы 18а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 17а:

17a

с формамидинацетатом и триэтилортоформиатом с образованием соединения формулы 17а.

153. Способ по варианту осуществления 152, отличающийся тем, что используется вариантах осуществления используется от около 10 до около 15 молярных эквивалентов ацетата формамидина по отношению к соединению формулы 17а, составляет от около 10 до около 15.

154. Способ по варианту осуществления 152 или 153, отличающийся тем, что используется от около 6 до около 10 молярных эквивалентов триэтилортоформиата по отношению к соединению формулы 17а.

155. Способ по любому из вариантов осуществления 152-154, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 17а с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом проводят при температуре от около 100° C до около 150° C.

156. Способ по любому из вариантов осуществления 152-155, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 17а с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом проводят в растворяющем компоненте S11, где растворяющий компонент S11 включает полярный протонный растворитель.

157. Способ варианта осуществления 156, отличающийся тем, что растворяющий компонент S11 включает спирт.

158. Способ по варианту осуществления 156 или 157, отличающийся тем, что растворяющий компонент S11 включает формулу C_{1-6} алкил-OH.

159. Способ по любому из вариантов осуществления 156-158, отличающийся тем, что растворяющий компонент S11 включает 1-бутанол.

160. Способ по любому из вариантов осуществления 152-159, отличающийся тем, что соединение формулы 17а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 20а:

20a

с соединением формулы 21а:

21a

с образованием соединения формулы 17а.

- 161. Способ по варианту осуществления 160, отличающийся тем, что используется от около 0,4 до около 1 молярных эквивалентов соединения формулы 21а по отношению к соединению формулы 20а.
- 162. Способ по варианту осуществления 160 или 161, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 20а с соединением формулы 21а проводят при комнатной температуре.
- 163. Способ по любому из вариантов осуществления 160-162, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 20а с соединением формулы 21а проводят в растворяющем компоненте S12, где растворяющий компонент S12 включает полярный апротоннный растворитель.
- 164. Способ по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что растворяющий компонент S12 включает диметилформамид.
- 165. Способ по любому из вариантов осуществления 160-164, отличающийся тем, что соединение формулы 20а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 19а:



19a

- с бром-1,1-диметоксиэтаном и основанием В4 с образованием соединения формулы 20а.
- 166. Способ по варианту осуществления 165, отличающийся тем, что основание В4 представляет собой карбонат щелочного металла.
- 167. Способ по варианту осуществления 165 или 166, отличающийся тем, что основание В4 представляет собой карбонат цезия.
- 168. Способ по любому из вариантов осуществления 165-167, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания В4 по отношению к соединению формулы 19а.
- 169. Способ по любому из вариантов осуществления 165-168, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов бром-1,1-диметоксиэтана по отношению к соединению формулы 19а.
- 170. Способ по любому из вариантов осуществления 165-169, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 19a с бром-1,1-диметоксиэтаном проводят при температуре от около 70°C до около 100 °C.
- 171. Способ по любому из вариантов осуществления 165-170, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 19а с бром-1,1-диметоксиэтаном проводят в растворяющем компоненте S13, где растворяющий компонент S13 включает полярный апротоннный растворитель.
- 172. Способ по варианту осуществления 171, отличающийся тем, что растворяющий компонент S13 включает диметилформамид.

173. Способ по любому из вариантов осуществления 152-159, отличающийся тем, что соединение формулы 17а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 16а:

16a

с этилацетатом и основанием В5 с образованием соединения формулы 17а.

- 174. Способ по варианту осуществления 173, отличающийся тем, что основание В5 представляет собой алкоксид щелочного металла.
- 175. Способ по варианту осуществления 173 или 174, отличающийся тем, что основание В5 представляет собой трет-бутоксид калия.
- 176. Способ по любому из вариантов осуществления 173-175, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания В5 по отношению к соединению формулы 16а.
- 177. Способ по любому из вариантов осуществления 173-176, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов этилацетата по отношению к соединению формулы 16а.
- 178. Способ по любому из вариантов осуществления 172-177, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 17а с этилацетатом и основанием В5 проводят при комнатной температуре.
- 179. Способ по любому из вариантов осуществления 172-178, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 17а с этилацетатом и основанием В5 проводят в растворяющем компоненте S14, где растворяющий компонент S14 включает органический растворитель.
- 180. Способ по варианту осуществления 179, отличающийся тем, что растворяющий компонент S14 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.
- 181. Способ по варианту осуществления 179 или 180, отличающийся тем, что растворяющий компонент S14 включает тетрагидрофуран.
- 182. Способ по любому из пп. 35-79, отличающийся тем, что соединение формулы 5а или его соль получают способом, включающим:

гидролиз соединения формулы 27а:

27a

в воде в присутствии основания В6.

183. Способ по варианту осуществления 182, отличающийся тем, что основание В6 представляет собой гидроксид щелочного металла.

- 184. Способ по варианту осуществления 182 или 183, отличающийся тем, что основание В6 представляет собой гидроксид натрия.
- 185. Способ по любому из вариантов осуществления 182-184, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания В6 по отношению соединения формулы 27а.
- 186. Способ по любому из вариантов осуществления 182-185, отличающийся тем, что гидролиз соединения формулы 27а проводят при комнатной температуре.
- 187. Способ по любому из вариантов осуществления 182-186, отличающийся тем, что гидролиз соединения формулы 27а проводят в растворяющем компоненте S15, где растворяющий компонент S15 включает органический растворитель.
- 188. Способ по варианту осуществления 187, отличающийся тем, что растворяющий компонент S15 включает тетрагидрофуран, ацетон или их комбинацию.
- 189. Способ по любому из вариантов осуществления 182-188, отличающийся тем, что соединение формулы 5а или его соль представляет собой натриевую соль соединения формулы 5а.
- 190. Способ по любому из вариантов осуществления 182-188, отличающийся тем, что соединение формулы 5а или его соль представляет собой соединение формулы 5а.
- 191. Способ по варианту осуществления 190, отличающийся тем, что соединение формулы 5а получают способом, включающим взаимодействие натриевой соли соединения формулы 5а с сильной кислотой А2.
- 192. Способ по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что сильная кислота А2 представляет собой соляную кислоту
- 193. Способ по варианту осуществления 191 или 192, отличающийся тем, что (а) реакцию натриевой соли соединения формулы 5а с сильной кислотой А2 и (б) гидролиз натриевой соли соединения формулы 27а проводят в одном реакторе.
- 194. Способ по любому из вариантов осуществления 182-193, отличающийся тем, что соединение формулы 27а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 26Р:

26P

с сильной кислотой A3, где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

- 195. Способ по варианту осуществления 194, отличающийся тем, что P^1 представляет собой п-толуолсульфонил..
- 196. Способ по варианту осуществления 194 или 195, отличающийся тем, что А3 представляет собой соляную кислоту.

- 197. Способ по любому из вариантов осуществления 194-196, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 26P с сильной кислотой А3 проводят при комнатной температуре.
- 198. Способ по любому из вариантов осуществления 194-197, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 26P с сильной кислотой А3 проводят в растворяющем компоненте S16.
- 199. Способ по любому из вариантов осуществления 194-198, отличающийся тем, что растворяющий компонент S16 включает формулу C_{1-6} алкил-OH.
- 200. Способ по варианту осуществления 199, отличающийся тем, что растворяющий компонент S16 включает этанол.
- 201. Способ по любому из вариантов осуществления 194-200, отличающийся тем, что соединение формулы 26Р получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 25Р:

EtO₂C CO₂Et

25P

с алкоксидом щелочного металла В8 с образованием соединения формулы 26P, где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

- 202. Способ по варианту осуществления 201, отличающийся тем, что используется около 0,1 молярного эквивалента алкоксида щелочного металла В8 по отношению к соединению формулы 25Р.
- 203. В некоторых вариантах осуществления 201 или 202, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 25P с алкоксидом щелочного металла В8 проводят при комнатной температуре.
- 204. Способ по любому из вариантов осуществления 201-202, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 25P с алкоксидом щелочного металла В8 проводят в растворяющем компоненте S17, где растворяющий компонент S17 включает полярный протоннный растворитель.
- 205. Способ по любому из вариантов осуществления 201-202, отличающийся тем, алкоксид щелочного металла В8 представляет собой этоксид натрия.
- 206. Способ по варианту осуществления 204 или 205, отличающийся тем, что растворяющий компонент S17 включает спирт.
- 207. Способ по любому из вариантов осуществления 204-206, отличающийся тем, что растворяющий компонент S17 включает формулу C_{1-6} алкил-OH.
- 208. Способ по любому из вариантов осуществления 204- 207, отличающийся тем, что растворяющий компонент S17 включает этанол.
- 209. Способ по любому из вариантов осуществления 182-193, отличающийся тем, что соединение формулы 27а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 25Р: €t0₂с __СО₂€t

25P

с алкоксидом щелочного металла В9 с образованием соединения формулы 27а.

- 210. Способ по варианту осуществления 209, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов алкоксида щелочного металла В9 по отношению к соединению формулы 25Р.
- 211. Способ по варианту осуществления 209, отличающийся тем, что используется около 1 молярного эквивалента алкоксида щелочного металла B9 по отношению к соединению формулы 25P.
- 212. Способ по любому из вариантов осуществления 209-211, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 25P с алкоксидом щелочного металла B9 проводят при температуре от около 50° C до около 80° C.
- 213. Способ по любому из вариантов осуществления 209-212, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 25P с алкоксидом гидридом щелочного металла В9 проводят в растворяющем компоненте S18, где растворяющий компонент S18 включает формулу C_{1-6} алкил-OH.
- 214. Способ по варианту осуществления 213, отличающийся тем, что растворяющий компонент S18 включает этанол.
- 215. Способ по любому из вариантов осуществления 201-214, отличающийся тем, что соединение формулы 25Р получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 2Р:



2P

с диэтилмалонатом и основанием B10, где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

- 216. Способ по варианту осуществления 215, отличающийся тем, что основание В10 представляет собой карбонат щелочного металла.
- 217. Способ по варианту осуществления 215 или 216, отличающийся тем, что основание В10 представляет собой карбонат цезия.
- 218. Способ по любому из вариантов осуществления 215-217, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 2P с B10 проводят при температуре от около 40° C до около 70° C.
- 219. Способ по любому из вариантов осуществления 215-218, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 2P с основанием B10 проводят в растворяющем

компоненте S19, где растворяющий компонент S19 включает полярный апротоннный растворитель.

- 220. Способ по варианту осуществления 219, отличающийся тем, что растворяющий компонент \$19 включает диметилформамид.
- 221. Способ по любому из вариантов осуществления 215-220, отличающийся тем, что где соединение формулы 2P получают способом, включающим защиту соединения формулы 12а с образованием соединения формулы 2P.
- 222. Способ по варианту осуществления 221, отличающийся тем, что защита включает взаимодействие соединения формулы 12a с основанием В11 и P^1 -Y, где Y представляет собой галоген.
- 223. Способ по варианту осуществления 222, отличающийся тем, что P^1 представляет собой п-толуолсульфонил..
- 224. Способ по варианту осуществления 222 или 223, отличающийся тем, что основание В11 представляет собой гидроксид щелочного металла.
- 225. Способ по любому из вариантов осуществления 222-224, отличающийся тем, что основание В11 представляют собой гидроксид натрия.
- 226. Способ по любому из вариантов осуществления 222-225, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 12a с основанием В11 проводят в растворяющем компоненте S20, где растворяющий компонент S20 включает полярный апротоннный растворитель.
- 227. Способ по варианту осуществления 226, отличающийся тем, что растворяющий компонент \$20 включает ацетон.
- 228. Способ по любому из вариантов осуществления 101- 113 и 221-227, отличающийся тем, что соединение формулы 12а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 11а:

11a

или его соли с сильной кислотой А4.

- 229. Способ по варианту осуществления 228, отличающийся тем, чтосильная кислота А4 представляет собой соляную кислоту
- 230. Способ по варианту осуществления 228 или 229, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 11а или его соли с сильной кислотой А4 проводят в растворяющем компоненте S21, где растворяющий компонент S21 включает полярный апротонный растворитель.
- 231. Способ по варианту осуществления 230, отличающийся тем, что растворяющий компонент S21 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

- 232. Способ по варианту осуществления 230 или 231, отличающийся тем, что растворяющий компонент S21 включает тетрагидрофуран.
- 233. Способ по любому из вариантов осуществления 228-232, отличающийся тем, что реакцию соединения формулы 11а или его соли с сильной кислотой А4 проводят при температуре кипения тетрагидрофурана.
- 234. Способ по любому из вариантов осуществления 228-233, отличающийся тем, что соединение формулы 11а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 10а:

10a

или его соли с хлоридом (метоксиметил)трифенилфосфония и основанием В12.

- 235. Способ по варианту осуществления 234, отличающийся тем, что основание В12 представляет собой алкоксид щелочного металла.
- 236. Способ по варианту осуществления 234 или 235, отличающийся тем, что основание В12 представляет собой трет-бутоксид калия.
- 237. Способ по любому из вариантов осуществления 234-236, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 11a или его соли с хлоридом (метоксиметил)трифенилфосфония и основанием B12 проводят при температуре от около 10° C до около 30° C.
- 238. Способ по любому из вариантов осуществления 234-237, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 11а или его соли с хлоридом (метоксиметил)трифенилфосфония и основанием В12 проводят в растворяющем компоненте S22, где растворяющий компонент S22 включает полярный апротонный растворитель.
- 239. Способ по варианту осуществления 238, отличающийся тем, что растворяющий компонент S22 включает ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.
- 240. Способ по варианту осуществления 238 или 239, отличающийся тем, что растворяющий компонент S22 включает тетрагидрофуран.
- 241. Способ по любому из вариантов осуществления 238-240, отличающийся тем, что соединение формулы 10а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 9а:

9a

с аммиаком.

- 242. Способ по варианту осуществления 241, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 9a с аммиаком проводят при температуре от около 40° C до около 70° C.
- 243. Способ по варианту осуществления 241 или 242, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 9а с аммиаком проводят в растворяющем компоненте \$23, где растворяющий компонент \$23 включает органический растворитель.
- 244. Способ по варианту осуществления 243, отличающийся тем, что растворяющий компонент S23 включает толуол.
- 245. Способ по любому из вариантов осуществления 241-244, отличающийся тем, что соединение формулы 9а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 8а:

8a

с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

- 246. Способ по варианту осуществления 245, отличающийся тем, что реагент Вильсмайера получают способом, включающим взаимодействие диметилформамида с хлорирующим агентом.
- 247. Способ по варианту осуществления 246, отличающийся тем, что хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.
- 248. Способ по варианту осуществления 246 или 247, отличающийся тем, что хлорирующий агент представляет собой хлорокись фосфора.
- 249. Способ по любому из вариантов осуществления 101- 113 и 221-237, отличающийся тем, что соединение формулы 12а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 15а:



15a

с хлорирующим агентом.

- 250. Способ по варианту осуществления 249, отличающийся тем, что хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.
- 251. Способ по варианту осуществления 249 или 250, отличающийся тем, что хлорирующий агент представляет собой хлорокись фосфора.

- 252. Способ по любому из вариантов осуществления 249-251, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 15a с хлорирующим агентом проводят при температуре от около 50°C до около 100 °C.
- 253. Способ по любому из вариантов осуществления 249-252, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 15а с аммиаком проводят в растворяющем компоненте S24, где растворяющий компонент S24 включает органический растворитель.
- 254. Способ по варианту осуществления 253, отличающийся тем, что растворяющий компонент S24 включает толуол
- 255. Способ по любому из вариантов осуществления 249-254, отличающийся тем, что соединение формулы 15а получают способом, включающим:
 - (і) взаимодействие соединения формулы 14а:

14a

с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла с получением соединения формулы 14аа:

14аа; и

- (ii)взаимодействие соединения формулы 14aa с сильной кислотой A4.
- 256. Способ по варианту осуществления 255, отличающийся тем, что гидроксид щелочного металла представляет собой этоксид натрия.
- 257. Способ по варианту осуществления 255 или 256, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 14a с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла проводят при температуре от около 50°C до около 100°C.
- 258. Способ по любому из вариантов осуществления 255-257, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 14а с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла проводят в растворяющем компоненте S25, где растворяющий компонент S25 включает полярный протонный растворитель.
- 259. Способ варианта осуществления 258, отличающийся тем, что растворяющий компонент S25 включает спирт.
- 260. Способ по варианту осуществления 258 или 259, отличающийся тем, что растворяющий компонент S25 включает формулу C_{1-6} алкил-OH.
- 261. Способ по любому из вариантов осуществления 258- 260, отличающийся тем, что растворяющий компонент S25 включает этанол.
- 262. Способ по любому из вариантов осуществления 258- 261, отличающийся тем, что сильная кислота А4 представляет собой соляную кислоту

263. Способ по любому из вариантов осуществления 258-262, отличающийся тем, что соединение формулы 14а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 13а:



13a

с диэтилацеталем бромацетальдегида и трет-амилоксидом натрия.

- 264. Способ по варианту осуществления 263, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 13a с диэтилацеталем бромацетальдегида и третамилоксидом натрия проводят при температуре от около 80°C до около 100°C.
- 265. Способ по варианту осуществления 263 или 264, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 13а с диэтилацеталем бромацетальдегида и третамилоксидом натрия проводят в растворяющем компоненте S26, где растворяющий компонент S26 включает полярный апротонный растворитель.
- 266. Способ по варианту осуществления 265, отличающийся тем, что растворяющий компонент S26 включает диметилсульфоксид
- 267. Способ по любому из вариантов осуществления 1-266, отличающийся тем, что соединение формулы 3а или его соль представляет собой L-тартратную соль соединения формулы 3.
- 268. Способ по варианту осуществления 267, отличающийся тем, что L-тартратная соль формулы 3 получают способом, включающим:

взаимодействие соединения 7а:

7a

с L-винной кислотой.

- 269. Способ по варианту осуществления 268, отличающийся тем, что используется около 1 молярного эквивалента L-винной кислоты по отношению к соединению формулы 7а.
- 270. Способ по варианту осуществления 268 или 269, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 7a с L-винной кислотой проводят в растворяющем компоненте S27.
- 271. Способ по варианту осуществления 270, отличающийся тем, что растворяющий компонент \$27 включает воду и органический растворитель.
- 272. Способ по варианту осуществления 270 или 271, отличающийся тем, что растворяющий компонент S27 включает приблизительно 1:1 (об.) воды к органическому растворителю.
- 273. Способ по любому из вариантов осуществления 270- 272, отличающийся тем, что растворяющий компонент S27 включает полярный апротонный растворитель.

- 274. Способ по любому из вариантов осуществления 270- 273, отличающийся тем, что растворяющий компонент S27 включает ацетонитрол.
- 275. Способ по любому из вариантов осуществления 268-274, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 7a с L-винной кислотой проводят при температуре от около 20° C до около 30° C.
- 276. Способ по любому из вариантов осуществления 268-275, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы 7а и L-винной кислоты дополнительно включает затравку солью формулы 3а.
- 277. Способ по любому из вариантов осуществления 268-276, отличающийся тем, что соединение формулы 7а получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы ба:

6a

с гидразином.

- 278. Способ по варианту осуществления 277, отличающийся тем, что используется от около 2 до около 3 эквивалентов гидразина по отношению к Соединению ба.
- 279. Способ по варианту осуществления 278, отличающийся тем, что гидразин представляет собой гидразин гидрат.
- 280. Способ по варианту осуществления 278 или 279, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы ба с гидразином проводят при температуре от около -10°C до около 30°C.
- 281. Способ по любому из вариантов осуществления 1-280, отличающийся тем, что соль руксолитиниба представляют собой фосфат руксолитиниба.
- 282. Способ по варианту осуществления 281, отличающийся тем, что фосфат руксолитиниба получают способом, включающим взаимодействие руксолитиниба с фосфорной кислотой.
- 283. Способ по варианту осуществления 282, отличающийся тем, что используется от около 1 до около 2 молярных эквивалентов фосфорной кислоты по отношению к руксолитинибу.
- 284. Способ по варианту осуществления 282 или 283, отличающийся тем, что взаимодействие руксолитиниба с фосфорной кислотой проводят при температуре от около 20° С до около 50° С.
- 285. Способ по любому из вариантов осуществления 282-284, отличающийся тем, что фосфорная кислота представляет собой водный раствор фосфорной кислоты.
- 286. Способ по любому из вариантов осуществления 281-285, отличающийся тем, что фосфат руксолитиниба получают способом, включающим:

добавление первого растворяющего компонента к фосфату руксолитиниба для получения первого раствора;

концентрирование первого раствора для получения второго раствора;

добавление второго растворяющего компонента ко второму раствору для получения третьего раствора;

добавление третьего растворителя к третьему раствору для получения четвертого раствора;

концентрирование четвертого раствора для получения пятого раствора; и выделения фосфата руксолитиниба из пятого раствора.

- 287. Способ по варианту осуществления 286, отличающийся тем, что растворяющий компонент включает формулу C_{1-6} алкил-OH.
- 288. Способ по варианту осуществления 286 или 287, отличающийся тем, что первый растворяющий компонент включает метанол.
- 289. Способ по любому из вариантов осуществления 286-288, отличающийся тем, что первый раствор нагревают до температуры около 30° С до около 80° С.
- 290. Способ по любому из вариантов осуществления 286-289, отличающийся тем, что второй растворяющий компонент включает формулу C_{1-6} алкил-OH
- 291. Способ по любому из вариантов осуществления 286- 290, отличающийся тем, что второй растворяющий компонент включает изопропиловый спирт.
- 292. Способ по любому из вариантов осуществления 286-291, отличающийся тем, что температура второго раствора составляет от около 30° C до около 80° C.
- 293. Способ по любому из вариантов осуществления 286- 292, отличающийся тем, что третий растворяющий компонент включает неполярный растворитель.
- 294. Способ по любому из вариантов осуществления 286-293, отличающийся тем, что третий растворяющий компонент включает C_{1-8} алкан.
- 295. Способ по любому из вариантов осуществления 286- 294, отличающийся тем, что третий растворяющий компонент включает н-гептан.
- 296. Способ по любому из вариантов осуществления 286-295, отличающийся тем, что температура третьего раствора составляет от около 30° C до около 80° C.
- 297. Способ по любому из вариантов осуществления 286-296, отличающийся тем, что пятый раствор охлаждают до температуры от около 20° C до около 30° C.
 - 298. Способ получения фосфата руксолитиниба, включающий:
 - (а) взаимодействие соединения формулы 1а или его соли:

1a

с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида, с получением соединения формулы 2c:

2c;

(b) взаимодействие соединения формулы 2c с L-тартратной солью соединения формулы 3:

3,

для получения руксолитиниба; и

- (с) взаимодействие руксолитиниба с фосфорной кислотой с образованием фосфата руксолитиниба.
- 299. Способ по варианту осуществления 298, отличающийся тем, что соединение формулы 1а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 12а:

12a

с трет-бутилдиметилсилилхлоридом с образованием соединения формулы 12b:

12b;

взаимодействие соединения формулы 12b с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения формулы 12c:

12с; и

снятие защиты с соединения формулы 12с с получением соединения формулы 1a или его соли.

300. Способ по варианту осуществления 298, отличающийся тем, что соединение формулы 1а или его соль получают способом, включающим:

взаимодействие соединения формулы 22а:

с трет-бутилдиметилсилилхлоридом и MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с получением соединения формулы 23а:

23a;

взаимодействие соединения формулы 23а с водородом и палладием на углероде с получением соединения формулы 1а или его соли.

301. Соединение, которое представляет собой HN-NH₂ или его соль.

302. Соединение согласно варианту осуществления 301, где соединение или его соль выбраны из:

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

303. Соединение, которое представляет собой:

или его соль.

304. Соединение, которое представляет собой:

или его соль.

305. Соединение, которое представляет собой:

или его соль.

306. Соединение, которое представляет собой:

или его соль.

307. Соединение, которое представляет собой:

$$O$$
 H_2N
 O

или его соль.

308. Соединение, которое представляет собой соль формулы 2a:

2a

где X^{-} представляет собой противоанион, отличный от $C1^{-}$.

309. Соединение согласно варианту осуществления 308, где соединение или его соль выбраны из:

310. Кристаллическая форма соли формулы 2d:

2d.

- 311. Кристаллическая форма по варианту осуществления 310, имеющая Форму I.
- 312. Кристаллическая форма по варианту осуществления 311, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу показанную на Фигуре 1.
- 313. Кристаллическая форма по варианту осуществления 311 или 312, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, такую, как изображена на Фигуре 2.
- 314. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 311-313, имеющая термограмму термогравиметрического анализа (TGA) по существу, такую, как изображена на Фигуре 3.
- 315. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 311-314, имеющая по меньшей мере один пик XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранный из 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градусов.
- 316. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 311-314, имеющая по меньшей мере два пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градусов.
- 317. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 311-314, имеющая по меньшей мере три пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градусов.
- 318. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 311-314, имеющая по меньшей мере четыре пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градусов.

- 319. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 311-314, имеющая характеристические пики XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса) при 7,4, 12,5, 13,1, 14,1, 14,6, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,0, 20,5, 20,8, 22,2, 23,0, 24,3, 26,3 и 27,9 градуса
- 320. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 311-319, имеющая эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 56°C и максимумом при 101°C на термограмме DSC.
 - 321. Кристаллическая форма по варианту осуществления 310, имеющая Форму II.
- 322. Кристаллическая форма по варианту осуществления 321, имеющая рентгенограмму XRPD по существу показанную на Фигуре 4.
- 323. Кристаллическая форма по варианту осуществления 321 или 322, имеющая термограмму DSC по существу, такую, как изображена на Фигуре 5.
- 324. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 321-323, имеющая термограмму ТGA по существу, такую, как изображена на Фигуре 6.
- 325. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 321-324, имеющая по меньшей мере один пик XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранный из 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градусов.
- 326. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 321-324, имеющая по меньшей мере два пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градусов.
- 327. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 321-324, имеющая по меньшей мере три пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градусов.
- 328. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 321-324, имеющая по меньшей мере четыре пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градусов.
- 329. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 321-324, имеющая характеристические пики XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных 7,3, 11,5, 11,9, 13,3, 15,5, 15,8, 16,1, 17,4, 19,1, 19,4, 19,6, 21,4, 22,0, 22,6, 23,2, 24,9, 25,5, 26,7 и 29,1 градусов.
- 330. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 321-329, имеющая эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 47°C и максимумом при 99°C на термограмме DSC.
 - 331. Кристаллическая форма гексфторфосфата Соединения 2:

- 332. Кристаллическая форма по варианту осуществления 331, рентгенограмму XRPD по существу показанную на Фигуре 7.
- 333. Кристаллическая форма по варианту осуществления 331 или 332, имеющая термограмму DSC по существу, такую, как изображена на Фигуре 8.
- 334. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 331-333, имеющая термограмму TGA по существу, такую, как изображена на Фигуре 9.
- 335. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 331-334, имеющая по меньшей мере один пик XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранный из 10,8, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,6, 17,0, 17,6, 18,1, 20,1, 20,4, 21,3, 21,5, 22,1, 24,2, 24,7, 25,0, и 26,3 градусов.
- 336. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 331-334, имеющая по меньшей мере два пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранных из $10,8,\ 12,0,\ 13,9,\ 14,3,\ 15,2,\ 16,6,\ 17,0,\ 17,6,\ 18,1,\ 20,1,\ 20,4,\ 21,3,\ 21,5,\ 22,1,\ 24,2,\ 24,7,\ 25,0,\ и\ 26,3$ градусов.
- 337. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 331-334, имеющая по меньшей мере три пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранных из $10,8,\ 12,0,\ 13,9,\ 14,3,\ 15,2,\ 16,6,\ 17,0,\ 17,6,\ 18,1,\ 20,1,\ 20,4,\ 21,3,\ 21,5,\ 22,1,\ 24,2,\ 24,7,\ 25,0,\ и\ 26,3$ градусов.
- 338. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 331-334, имеющая по меньшей мере четыре пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 10,8, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,6, 17,0, 17,6, 18,1, 20,1, 20,4, 21,3, 21,5, 22,1, 24,2, 24,7, 25,0, и 26,3 градусов.
- 339. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 331-334, имеющая характеристические пики XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранные из 10,8, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,6, 17,0, 17,6, 18,1, 20,1, 20,4, 21,3, 21,5, 22,1, 24,2, 24,7, 25,0, и 26,3 градусов
- 340. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 331-339, имеющая первый эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 232°C и максимумом при 233°C и второй эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 241°C и максимум при 242°C на термограмме DSC.
 - 341. Кристаллическая форма Соединения 3а:

- 342. Кристаллическая форма по варианту осуществления 341, имеющая рентгенограмму XRPD по существу такую, как показано на Фигуре 11.
- 343. Кристаллическая форма по варианту осуществления 341 или 342, имеющая термограмму DSC, по существу, такую, как изображена на Фигуре 12.
- 344. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 341-343, имеющая термограмму TGA по существу, такую, как изображена на Фигуре 13.
- 345. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 341-344, имеющая по меньшей мере один пик XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранный из 6,4, 12,8, 13,8, 16,3, 17,3, 18,0, 18,2, 19,3, 22,5, 25,9, 26,4, 27,2, и 29,6 градусов.
- 346. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 341-344, имеющая по меньшей мере два пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранных из 6,4, 12,8, 13,8, 16,3, 17,3, 18,0, 18,2, 19,3, 22,5, 25,9, 26,4, 27,2, и 29,6 градусов.
- 347. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 341-344, имеющая по меньшей мере три пика XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса), выбранных из 6,4, 12,8, 13,8, 16,3, 17,3, 18,0, 18,2, 19,3, 22,5, 25,9, 26,4, 27,2, и 29,6 градусов.
- 348. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 341-344, имеющая по меньшей мере четыре пика XRPD в пересчете на 2-тета (± 0,2 градуса), выбранных из 6,4, 12,8, 13,8, 16,3, 17,3, 18,0, 18,2, 19,3, 22,5, 25,9, 26,4, 27,2, и 29,6 градусов.
- 349. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 341-344, имеющая характеристические пики XRPD в пересчете на 2-тета (\pm 0,2 градуса) при 6,4, 12,8, 13,8, 16,3, 17,3, 18,0, 18,2, 19,3, 22,5, 25,9, 26,4, 27,2, и 29,6 градусов.
- 350. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 341-349, имеющая первый эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 55°C и максимумом при 79°C и второй эндотермический пик с начальной температурой (\pm 3 °C) при 121°C и максимум при 124°C на термограмме DSC.
- 351. Кристаллическая форма по варианту осуществления 341, характеризующаяся рентгеновской дифракцией монокристалла, имеющей моноклинную пространственную группу P21 и единицы формулы ячейки (Z), равные 4.
- 352. Кристаллическая форма по варианту осуществления 351, где пространственная группа имеет параметры элементарной ячейки: а составляет около 7,68 Å, b составляет около 7,60 Å, c составляет около 13,72 Å и бета составляет около 96,94°.
- 353. Кристаллическая форма по любому из вариантов реализации 341-352, отличающаяся тем, что Соединение 3а имеет хиральную чистоту более 99%.
- Пример 1. Получение гидрохлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (гидрохлорида хлорида Соединения 2)

Раствор оксалилхлорида (21,88 г, 15,1 мл, 169 ммоль, 2,25 экв) в безводном ацетонитриле (65 мл) охлаждали до 0-5°C на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный ДМФА (70,8 г, 75,0 мл, 969 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмайера. Во время добавления ДМФА внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10 $^{\circ}$ С. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды в течение 40 минут. Метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (1a, 10,0 г, 75,1 ммоль) загружали в полученный insitu реагент Вильсмайера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 85-90 °C. Реакционную смесь перемешивали при 85-90°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 100 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух часов, а затем при 0-5°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью один к одному ТГФ и МТВЕ (2×100 мл) и сушили в вакууме до постоянной массы с получением желаемого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорид (2d, 24,38 г, теоретическое 23,72 г, 98,9% по ВЭЖХ площадь%, 90,2 мас.% по данным ЯМР, выход 92,6%), в виде кристаллического твердого вещества от желтого до коричневого цвета (Форма I), которое содержало 6-7% ДМФА и ацетонитрила и 1-2% воды и использовалось в последующей реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2d: ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,48 (с, 2Н), 7,99-7,94 (м, 1Н), 6,84 (дд, Ј=3,6, 1,6 Гц, 1Н), 3,48 (с, 6H), 2,82 (c, 6H) м.д.; ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ 163,8, 151,3, 147,6, 145,0, 132,1, 117,5, 102,9, 91,6, 48,9, 42,1 м.д.; С₁₃H₁₉Cl₂N₅ (ММ, 279,77 для Соединения 2с и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (M^+ , основной пик).

Кристаллическая Форма I Соединения 2d была охарактеризована методами XRPD, DSC и TGA.

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD): Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) была получена с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра (XRPD) Bruker D8 Advance ECO. Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,5418 Å и детектор LYNXEYETM; (2) мощность рентгеновского излучения при 40 кВ, 25 мА; и (3) порошок

образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 30 градусов; отбор пробы 0,015 градуса; и скорость сканирования 2 град/мин.

Было подтверждено, что Форма I Соединения 2d представляет собой твердое кристаллическое вещество согласно анализу XRPD. Рентгенограмма XRPD Соединения 2d кристаллической Формы I показана на Фигуре 1, а пиковые данные приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Пиковые данные XRPD для Формы I Соединения 2d

2-тета (°)	XRPD для Формы I Соединения 2d Относительная интенсивность (%)
7,4	14,9
9,2	1,9
11,0	3,4
11,5	0,8
12,5	40,1
13,1	11,4
14,1	28,9
14,6	34,0
15,0	10,2
15,5	1,0
15,9	17,3
17,3	2,8
17,7	18,4
18,5	57,3
19,0	10,2
19,5	0,6
20,5	19,1
20,8	42,2
21,1	3,2
21,3	1,8
22,2	53,8
23,0	15,9
23,1	3,6
24,1	11,5
24,3	26,7
24,9	3,2
25,3	18,9

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
25,5	16,9
26,0	22,4
26,3	100
27,2	1,9
27,9	81,5
28,2	6,3
28,8	11,7
29,2	19,8
29,5	3,9

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): DSC получали от компании TA Instruments для дифференциальной сканирующей калориметрии, Discovery DSC2500 с автоматическим пробоотборником. Условия прибора DSC были следующими: 20-300°C со скоростью 10°C/мин; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; и поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.DSC-анализ Соединения 2d кристаллической Формы I выявил один эндотермический пик с начальной температурой 55,6°C и максимумом при 100,6°C. Термограмма DSC Соединения 2d кристаллической Формы I представлена на Фигуре 2.

Термогравиметрический анализ (TGA): TGA получали с помощью термогравиметрического анализатора TA Instruments Thermogravimetric Analyzer, Discovery TGA5500 с автоматическим пробоотборником. Общие экспериментальные условия для TGA были следующими: изменение температуры от 25°C до 300°C со скоростью 10°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 25 мл/мин; платиновый держатель образца. TGA-анализ Соединения 2d кристаллической Формы I показал потерю массы на 8,0% при температуре ниже 100°C и значительную потерю массы при температуре выше 175°C из-за разложения. Термограмма TGA Соединения 2d кристаллической Формы I представлена на Фигуре 3.

Пример 2: Альтернативное получение гидрохлорида хлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (Соединение 2d)

Раствор оксалилхлорида (43,76 г, 30,2 мл, 338 ммоль, 2,25 экв) в безводном ацетонитриле (130 мл) охлаждали до 0-5°С на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный ДМФА (141,6 г, 140,0 мл, 1938 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмайера. Во время добавления ДМФА внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10 °С. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды в течение 40 минут. Гидрохлорид метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (гидрохлорид Соединения 1а, 25,44 г, 150 ммоль) загружали в полученный п-situ реагент Вильсмайера в виде твердого вещества

одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 85-90 °C. Реакционную перемешивали при 85-90°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 200 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов, а затем при 0-5°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью один к одному ТГФ и МТВЕ (2 х 200 мл) и сушили в постоянной массы с получением желаемого продукта, вакууме до (диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорид (Соединение 2d), 46,17 г, теоретическое 47,43 г, 99,5% по данным ВЭЖХ площадь%, 95,2 мас.% по данным ЯМР, выход 92,7%) в виде кристаллического твердого вещества от желтого до коричневого цвета(Форма II), которое содержало 2,3% ДМФА и ацетонитрила и 0,8% воды и использовалось в последующей реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2d: 1 H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (c, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,48 (с, 2Н), 7,99-7,94 (м, 1Н), 6,84 (дд, Ј=3,6, 1,6 Гц, 1Н), 3,48 (с, 6Н), 2,82 (с, 6H) м.д.; ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ 163,8, 151,3, 147,6, 145,0, 132,1, 117,5, 102,9, 91,6, 48,9, 42,1 м.д.; $C_{13}H_{19}Cl_2N_5$ (ММ, 279,77 для Соединения 2с и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) $m/e 244,2 (M^+, основной пик).$

Кристаллическая Форма II Соединения 2d была охарактеризована методами XRPD, DSC и TGA.

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD): Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) была получена с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра (XRPD) Bruker D8 Advance ECO. Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,5418 Å и детектор LYNXEYETM; (2) мощность рентгеновского излучения при 40 кВ, 25 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 30 градусов; отбор пробы 0,015 градуса; и скорость сканирования 2 град/мин.

Было подтверждено, что кристаллическая Форма II Соединения 2d представляет собой твердое кристаллическое вещество согласно анализу XRPD. Рентгенограмма XRPD Соединения 2d кристаллической Формы II показана на Фигуре 4, а пиковые данные приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Пиковые данные XRPD для Формы II Соединения 2d

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
7,3	7,3
11,1	0,9
11,5	49,6
11,9	17,0

13,3	29,2
14,6	3,3
15,5	27,3
15,8	26,5
16,1	13,1
16,4	1,5
17,4	32,8
17,9	8,1
18,2	6,4
19,1	19,5
19,4	16,2
19,6	14,9
20,7	5,3
21,4	40,8
22,0	35,6
22,4	10,8
22,6	26,2
23,2	71,6
23,8	4,9
24,0	8,0
24,9	70,7
25,5	100
26,0	1,7
26,4	0,9
26,7	21,1
27,0	15,3
27,4	4,6
27,9	12,6
29,1	23,1
29,5	4,2

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): DSC получали от компании TA Instruments для дифференциальной сканирующей калориметрии, Discovery DSC2500 с автоматическим пробоотборником. Условия прибора DSC были следующими: 20-300°C со скоростью 10°C/мин; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; и поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.DSC-анализ кристаллической Формы II

Соединения 2d выявил один эндотермический пик с начальной температурой 46,6°C и максимумом при 99,2°C. Термограмма DSC кристаллической Формы II Соединения 2d представлена на Фигуре 5.

Термогравиметрический анализ (TGA): TGA получали с помощью термогравиметрического анализатора TA Instruments Thermogravimetric Analyzer, Discovery TGA5500 с автоматическим пробоотборником. Общие экспериментальные условия для TGA были следующими: изменение температуры от 25°C до 300°C со скоростью 10°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 25 мл/мин; платиновый держатель образца. TGA-анализ кристаллической Формы II Соединения 2d показал потерю массы на 4,7% при температуре ниже 150°C и значительную потерю массы при температуре выше 175°C из-за разложения. Термограмма TGA кристаллической Формы II Соединения 2d представлена на Фигуре 6.

Пример 3: Альтернативное получение гидрохлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (2d)

Раствор оксохлорида фосфора (POCl₃, 17,25 г, 10,5 мл, 112,5 ммоль, 1,5 экв) в безводном ацетонитриле (65 мл) охлаждали до 0-5°C на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный ДМФА (70,8 г, 70,0 мл, 968 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмайера. Во время добавления ДМФА внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10 °C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды. Гидрохлорид метил-7Нпирроло[2,3-d]пиримидина (гидрохлорид Соединения 1а, 12,72 г, 75,0 ммоль) загружали в полученный in-situ реагент Вильсмайера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 75-80 °C. Реакционную смесь перемешивали при 75-80°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 100 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух часов, а затем при 0-5°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью один к одному $T\Gamma\Phi$ и MTBE (2×100 мл) с получением желаемого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-

метилметанаминия хлорида гидрохлорид (Соединение 2d, 27,83 г, теоретическое 23,72 г, 96,1% по ВЭЖХ площадь% , 69,0 мас.% по данным ЯМР, выход 81,0%), в виде кристаллического твердого вещества от желтого до коричневого цвета (Форма I), которое

содержало 11,49% ДМФА и ацетонитрила и 1,38% воды и использовалось в последующей реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2d: 1 H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (c, 1H), 8,99 (c, 1H), 8,48 (c, 2H), 7,99-7,94 (м, 1H), 6,84 (дд, J=3,6, 1,6 Гц, 1H), 3,48 (c, 6H), 2,82 (c, 6H) м.д.; 13 С ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ 163,8, 151,3, 147,6, 145,0, 132,1, 117,5, 102,9, 91,6, 48,9, 42,1 м.д.; $C_{13}H_{19}Cl_{2}N_{5}$ (ММ, 279,77 для Соединения 2c и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (М $^{+}$, основной пик).

Пример 4: Получение (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (Соединение 1)

Раствор гидрохлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (Соединение 2d, 20,0 г, 55,8 ммоль) в воде (22,7 мл) обрабатывали 50%-ным водным раствором NaOH при 0-5°C до рН 7-8. К полученному водному раствору добавляли древесный уголь (3,6 г) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2-4 часов. Уголь удаляли фильтрованием через слой целита и влажную угольный слой промывали водой (20 мл). Полученный который содержал (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3водный раствор, d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорид (Соединение 2c), затем обрабатывали этанолом (160 мл) и дигидратом соли L-винной кислоты (R)-3-циклопентил-3-гидразинилпропаннитрила (Соединение 3а, 18,91 г, 55,8 ммоль, 1,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12- 24 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали для удаления твердых веществ (L-винной кислоты). Целитовый слой промывали этанолом (2×25 мл). Фильтрат и промывной раствор объединяли и объединенный раствор концентрировали при пониженном давлении при 40-50°C для удаления большей части этанола. Затем к остатку добавляли Н₂О (70 мл) и дихлорметан (ДХМ, 200 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (80 мл). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором бикарбоната натрия (4% водного раствора NaHCO₃, 112 мл) и водой (2 х 100 мл), и полученный раствор содержал желаемый продукт (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Hпиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил (Соединение 1) концентрировали пониженном давлении и остаток (18,7 г, теоретическое 17,1 г) использовали для последующей реакции образования фосфатной соли без дополнительной очистки. Свободное основание соединения 1, полученное современным синтетическим способом, идентично во всех сравнимых аспектах соединению, полученному ранее описанными синтетическими способами (US 8410265 B2). Для соединения 1: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,10 (шир. с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H, J= 2,3, 3,4 Гц), 6,97 (дд, 1Н, Ј=1,5, 3,6 Гц), 4,50 (тд, 1Н, Ј=9,7, 4,2 Гц), 3,26 (дд, 1Н, Ј=17,5, 10,2 Гц), 3,17 (дд, 1H, J=17,2, 4,3 Γ ц), 2,40 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,85-1,10 (м, 7H) м.д.; $C_{17}H_{18}N_6$ (MM, 306,37), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 307 (M⁺ + H).

Пример 5: Альтернативное получение (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (Соединение 1)

2 перхлорат: $X = C M_0^-$ 2 тетрафторборат: $X = B F_0^-$ 2 гексафторфосфат: $X = P F_0^-$ 2 гексафторарсенат: $X = As F_0^-$ 2 гексафторантимонат: $X = Sb F_0^-$

Это общая процедура получения Соединения 1 с использованием любой из солей Соединения 2а (например, перхлората Соединения 2, тетрафторбората Соединения 2, гексафторфосфата Соединения 2, гексафторарсената Соединения 2 или гексафторантимоната Соединения 2) в качестве исходного материала, где масштаб, молярность и объемы могут быть отрегулированы пропорционально, соответственно. Получение Соединения 1 с использованием перхлората Соединения 2 в качестве исходного материала включено в данный документ в качестве иллюстративного примера.

К раствору перхлората (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (перхлорат Соединения 2, 200,0 мг, 0,582 ммоль) в этаноле (EtOH, 2,0 мл) добавляли дигидрат соли L-винной кислоты (R)-3-циклопентил-3гидразинилпропаннитрила (Соединение 3а, 217,2 мг, 0,64 ммоль, 1,1 экв) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали для удаления твердых веществ (L-винной кислоты). Целитовый слой промывали этанолом (2,0 мл). Фильтрат и промывной раствор объединяли и объединенный раствор концентрировали при пониженном давлении при 40-50°C для удаления большей части этанола. Затем к остатку добавляли Н₂О (4,0 мл) и дихлорметан (ДХМ, 5,0 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2×4,0 мл). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором (4,0 мл) и водой (4,0 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта, (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Hпиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (Соединение 1, 174 мг, теоретическое178,3 мг выход 97,6%) в виде желтого масла, которое идентично соединению полученному в Примере 4 и описанными ранее синтетическими способами (US 8410265 B2) во всех сравнимых аспектах, и использовали для последующей реакции образования фосфатной соли без дополнительной очистки.

Пример 6: Альтернативное получение (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (Соединение 1).

К (Е)-3-гидрокси-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)акрилового альдегида (Соединение 2b, 5,0 г, 26,4 ммоль) в ДМФА (70,4 мл) добавляли дигидрат соли L-винной кислоты (R)-3-циклопентил-3-гидразинилпропаннитрила (Соединение 3a, 9,4 г, 27,7 ммоль, 1,05 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 часов. После завершения реакции добавляли воду (80 мл) и бикарбонат натрия (NaHCO₃ 5,0 г, 59,5 ммоль, 2,25 экв.) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Смесь экстрагировали дихлорметаном (ДХМ, 3×40 мл) и объединенные органические экстракты промывали водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и водой (2×20 мл). Полученный раствор ДХМ, который содержал неочищенный желаемый продукт, (R)-3-(4-(7Hпирроло[2,3-dd]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3циклопентилпропаннитрил (Соединение 1) концентрировали при пониженном давлении и остаток (7,88 г, теоретическое 8,09 г) использовали для последующей реакции образования фосфатной соли без дополнительной очистки. Свободное основание Соединения 1, полученное современным синтетическим способом, идентично во всех сравнимых аспектах соединению, полученному способами, перечисленными в примерах 4-5, и ранее описанными синтетическими способами (US 8410265 B2). Для соединения 1: 1 H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,10 (шир. c, 1H), 8,78 (c, 1H), 8,67 (c, 1H), 8,36 (c, 1H), 7,58 (дд, 1Н, Ј= 2,3, 3,4 Гц), 6,97 (дд, 1Н, Ј=1,5, 3,6 Гц), 4,50 (тд, 1Н, Ј=9,7, 4,2 Гц), 3,26 (дд, 1Н, Ј=17,5, 10,2 Гц), 3,17 (дд, 1Н, Ј=17,2, 4,3 Гц), 2,40 (м, 1Н), 1,78 (м, 1Н), 1,85-1,10 (м, 7Н) м.д.; $C_{17}H_{18}N_6$ (MM, 306,37), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 307 (M⁺ + H).

Пример 7: Получение хлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (хлорид Соединения 2) с использованием POCl₃

Раствор оксохлорида фосфора (POCl₃, 23,0 г, 14,0 мл, 150 ммоль, 2,0 экв) в безводном ацетонитриле (65 мл) охлаждали до 0-5°C на бане со льдом. К раствору по

каплям добавляли безводный ДМФА (70,8 г, 70,0 мл, 968 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмайера. Во время добавления ДМФА внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10 °C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды. Гидрохлорид метил-7Нпирроло[2,3-d]пиримидина (гидрохлорид Соединения 1а, 12,72 г, 75,0 ммоль) загружали в полученный in-situ реагент Вильсмайера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 75-80 °C. Реакционную смесь перемешивали при 75-80°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (100 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух часов, а затем при 0-5°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали смесью $T\Gamma\Phi$ и MTBE один к одному (2×100 мл) с получением желаемого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-Nметилметанаминия хлорида гидрохлорид (Соединение 2d) в виде влажной лепешки от желтого до коричневого цвета. Затем влажный осадок растворяли в воде (120 мл) и рН полученного водного раствора доводили до 7-8 путем обработки 50%-ным водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 19,06 г) при 0-5 °C. Затем нейтрализованный водный раствор обрабатывали древесным углем (5,5 г) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Уголь удаляли фильтрованием через слой целита и влажный угольный слой промывали водой (50 мл). Полученный водный раствор, который содержал желаемый продукт, (Е)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорид (Соединение 2с, чистота >99,0% по данным ВЭЖХ площадь%), использовали для последующих реакций без дополнительной обработки.

Пример 8: Синтез (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (Соединение 2c) с использованием трифосгена

Раствор трифосгена ((CCl₃O)₂CO, 37,4 г, 126 ммоль, 1,5 экв) в безводном ацетонитриле (73 мл) охлаждали до 0-5°C на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный ДМФА (79,0 г, 84 мл, 1083 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмайера. Во время добавления ДМФА внутреннюю

температуру поддерживали на уровне ниже 10 °C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды в течение 40 минут. Гидрохлорид метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидина (гидрохлорид Соединения 1а, 14,25 г, 84,0 ммоль) загружали в полученный in-situ реагент Вильсмайера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 80-90 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80-90°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 112 мл) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов, а затем при 0-5°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью один к одному ТГФ и МТВЕ (2 х 200 мл) и сушили в постоянной массы с получением желаемого продукта, (диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорид (Соединение 2с), 28,3 г, теоретическое 23,5 г, 98,8% по данным ВЭЖХ площадь%, 64,9 мас.% по данным ЯМР, выход 78,2%) в виде кристаллического твердого вещества от желтого до коричневого цвета (Форма II), которое содержало 19,7% ДМФА и ацетонитрила и 0,8% воды и использовалось в последующей реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2c: 1 H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (c, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,48 (с, 2Н), 7,99-7,94 (м, 1Н), 6,84 (дд, Ј=3,6, 1,6 Гц, 1Н), 3,48 (с, 6Н), 2,82 (c, 6H) м.д.; ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ 163,8, 151,3, 147,6, 145,0, 132,1, 117,5, 102,9, 91,6, 48,9, 42,1 м.д.; $C_{13}H_{19}Cl_2N_5$ (ММ, 279,77 для Соединения 2с и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (M^+ , основной пик).

Пример 9: Получение солей (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия

2 гексафторарсенат: $X = AsF_6$ 2 гексафторантимонат: $X = SbF_6$

(E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия перхлорат (перхлорат Соединения 2):

.К раствору хлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (Соединение 2с, 2,94 г, 10,525 ммоль) в воде (8,06 мл) добавляли перхлорат натрия (NaClO₄, 1,933 г, 15,79 ммоль, 1,50 экв) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°С в течение 12 часов суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали, промывали холодной H_2O (3 х 2 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия перхлората (перхлорат Соединения 2) в виде белого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50-12,17 (c, 1H), 8,94-8,73 (c, 1H), 8,08-7,87 (c, 2H), 7,77-7,57 (дд, JJ=3,4, 2,3 Γ ц, 1H), 6,56-6,31 (дд, J=3,5, 1,7 Γ ц, 1H), 3,54-3,04 (c, 6H), 2,45-2,17 (c, 6H) м.д.; $C_{13}H_{18}ClN_5O_4$ (ММ, 343,77 для перхлората Соединения 2 и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (М⁺, основной пик).

(E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия тетрафторборат (тетрафторборат Соединения 2)::

К раствору хлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (Соединение 2с, 2,94 г, 10,525 ммоль) в воде (8,06 мл) добавляли гексафторантимонат натрия (NaBF₄, 1,733 г, 15,79 ммоль, 1,50 экв) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°С в течение 12 часов суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали, промывали холодной H_2O (3 х 2 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-

d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-Nметилметанаминия тетрафторбората (тетрафторборат Соединения 2, 1,80 г, теоретическое 3,49 г, выход 51,6%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39-12,34 (c, 1H), 8,85-8,80 (c, 1H), 7,99-7,94 (c, 2H), 7,71-7,65 (дд, J=3,4, 2,2 Гц, 1H), 6,52-6,46 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 3,34-3,29 (c, 6H), 2,38-2,33 (c, 6H) м.д.; 11 В ЯМР (ДМСО-d₆, 128 МГц) δ - 1,27 м. д.; 19 F ЯМР (ДМСО-d₆, 376,5 МГц) δ - 148,23 и - 148,28 м. д.; C_{13} H₁₈BF₄N₅ (ММ, 331,13 для тетрафторбората Соединения 2 и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (М⁺, основной пик).

(E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторфосфат (гексафторфосфат Соединения 2):

неочищенного гидрохлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Hраствору пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (Соединение 2d, 25,61 г, 91,6 ммоль) в воде (80 мл), полученного из 4-метил-7H-пирроло[2,3d]пиримидина (12,19 г, 91,6 ммоль) *посредством* соответствующей реакции Вильсмайера, как описано в Примере 1, добавляли водный раствор гидроксида натрия (NaOH) при 0-5°C для доведения рН раствора до 7-8. В полученный водный раствор добавляли древесный уголь (7,69 г) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2-4 часов. Уголь удаляли фильтрованием через слой целита и влажный угольный слой промывали водой (15 мл). Затем к объединенному водному раствору добавляли гексафторфосфат натрия (NaPF₆, 20,08 г, 120 ммоль, 1,31 экв.) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°C в течение 1 часа суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 30 минут. Твердые вещества отфильтровывали, промывали холодной H₂O (2×25 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4целевого продукта, ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторфосфат (гексафторфосфат Соединения 2, 24,30 г, теоретическоге 35,81 г, выход 67,9%, 98,7% по ВЭЖХ площадь%) в виде белых кристаллических твердых веществ, которые использовали в последующей реакцию без дополнительной очистки. Неочищенный гексафторфосфат Соединения 2 может быть очищен перекристаллизацией из воды с получением чистого продукта в виде белых кристаллических твердых веществ. Для гексафторфосфата Соединения 2: ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,36 (c, 1H), 8,83 (c, 1H), 7,97 (шир. c, 2H), 7,68 (дд, J=3,2, 2,6 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 6H), 2,36 (шир. с, 6H) м.д.; ¹³С ЯМР(125 МГц, ДМСОd₆) δ 163,7, 152,9, 151,4, 151,0, 128,9, 120,7, 101,5, 99,8, 48,9, 40,0 м. д.; ¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆, 470,6 МГц) δ - 70,2 (д, 1 J(PF)=711,1 Гц) миллионных долей; ЯМР 31 Р (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ - 144,19 (септет, $^1J(PF)\!\!=\!\!711$ Гц) м.д. $C_{13}H_{18}F_6N_5P$ (ММ, 389,29 для гексафторфосфата Соединения 2 и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (М⁺ основной пик) Кристалличность гексафторфосфата Соединения 2 характеризовали XRPD, DSC и TGA.

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD): Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) была получена с помощью порошкового рентгеновского

дифрактометра (XRPD) Bruker D8 Advance ECO. Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,5418 Å и детектор LYNXEYETM; (2) мощность рентгеновского излучения при 40 кВ, 25 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 30 градусов; отбор пробы 0,015 градуса; и скорость сканирования 2 град/мин. Согласно анализу XRPD было подтверждено, что гексафторфосфат Соединения 2 представляет собой твердое кристаллическое вещество. Рентгенограмма XRPD гексафторфосфата Соединения 2 показана на Фигуре 7, а пиковые данные приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Пиковые данные XRPD для гексафторфосфата Соединения 2

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
8,2	0,7
8,9	0,4
10,8	3,2
12,0	2,9
12,9	0,3
13,5	0,3
13,9	5,5
14,3	100
15,2	3,0
15,5	0,5
16,6	19,9
17,0	5,7
17,6	5,4
18,1	24,1
19,4	0,2
20,1	36,3
20,4	26,7
20,6	3,3
21,3	28,2
21,5	38,7
22,1	10,7
22,4	5,6
22,9	1,1
23,5	11,5

24,0	6,1
24,2	12,3
24,7	23,1
25,0	10,7
26,3	26,8
26,6	2,6
26,9	0,3
27,3	5,8
27,5	1,9
27,8	1,7
28,1	0,3
28,3	1,5
28,6	6,7
28,8	1,8
29,0	0,9
29,5	0,4

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): DSC получали от компании TA Instruments для дифференциальной сканирующей калориметрии, Discovery DSC2500 с автоматическим пробоотборником. Условия прибора DSC были следующими: 20-300°C при 10°С/мин; Алюминиевый поддон для образцов Tzero и крышка; и поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин. DSC-анализ кристаллического образца гексафторфосфата Соединения 2 выявил один эндотермический пик с начальной температурой 231,7 °C и максимумом при 232,7 °C вследствие плавления и второй эндотермический пик с начальной температурой 241,1 °C и максимумом при 242,1 °C вследствие разложения. Термограмма DSC гексафторфосфата Соединения 2 представлена на Фигуре 8.

Термогравиметрический анализ (TGA): TGA получали с помощью термогравиметрического анализатора TA Instruments Thermogravimetric Analyzer, Discovery TGA5500 с автоматическим пробоотборником. Общие экспериментальные условия для TGA были следующими: изменение температуры от 25°C до 300°C со скоростью 10°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 25 мл/мин; платиновый держатель образца. TGA-анализ кристаллического образца гексафторфосфата Соединения 2 выявил значительную потерю массы при температуре выше 250°C из-за разложения. Термограмма TGA гексафторфосфата Соединения 2 представлена на Фигуре 9.

(E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторарсенат (гексафторарсенат Соединения 2):

К раствору хлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (Соединение 2c, 2,94 г, 10,525 ммоль) в воде (8,06

мл) добавляли гексафторарсенат натрия (NaAsF₆, 3,35 г, 15,79 ммоль, 1,50 экв) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°C в течение 12 часов суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 2 часов. Твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной H₂O (3 х 2 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторарсената (гексафторарсенат Соединения 2, 4,51 г, теоретический 4,56 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для гексафторарсената соединения 2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,38 (с, 1H), 8,83 (с, 1Н), 7,97 (с, 2Н), 7,76-7,57 (т, Ј=2,9 Гц, 1Н), 6,59-6,36 (дд, Ј=3,2, 1,8 Гц, 1Н), 3,32 (с, 6Н), 2,35 (с, 6H) м.д.; 19 F ЯМР (ДМСО-d₆, 376,5 МГц) δ - 62,16 (квартет, 1 J(AsF)=937,5 Гц) м.д.; $C_{13}H_{18}F_6N_5As$ (ММ, 433,23 для гексафторарсената Соединения 2 и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (М⁺, основной пик).

(E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторантимонат (гексафторантимонат Соединения 2):

К раствору хлорида (Е)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (Соединение 2с, 2,94 г, 10,525 ммоль) в воде (8,06 мл) добавляли гексафторантимонат натрия (NaSbF₆, 4,08 г, 15,79 ммоль, 1,50 экв) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°C в течение 12 часов суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 2 часов. Твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной H₂O (3 х 2 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3целевого продукта, d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (гексафторантимонат Соединения 2, 2,61 г, теоретическое 5,05 г, выход 51,7%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для гексафторантимоната Соединения 2: ¹Н ЯМР (400 МГц. ДМСО- d_6) δ 12,37 (c, 1H), 8,83 (c, 1H), 7,98 (c, 2H), 7,68 (c, 1H), 6,49 (c, 1H), 3,32 (c, 6H), 2,35 (с, 6H) м.д.; 19 F ЯМР (ДМСО-d₆, 376,5 МГц) δ - 166,86 м. д.; $C_{13}H_{18}F_6N_5Sb$ (ММ, 480,07 для гексафторантимоната Соединения 2 и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (М⁺, основной пик).

Пример 10: Альтернативное получение перхлората (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (перхлорат Соединения 2)

Способ 1

Оксалилхлорид (20,0 мл, 228 ммоль, 3,04 экв.) медленно загружали в ДМФА (107 мл, 1378 ммоль, 18,4 экв.) в течение 15 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже 50°C. После добавления полученную взвесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. 4-Метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (Соединение 1а, 10,0 г, 75 ммоль) добавляли к взвеси при температуре окружающей среды и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, а затем при 50°C в течение 5,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили льдом (60 г). Погашенную реакционную смесь концентрировали в вакууме до остатка, который затем растворяли в воде (50 мл). Затем к водному раствору при комнатной температуре добавляли перхлорат натрия (NaClO₄, 20,23 г, 165 ммоль, 2,2 экв.). Полученную смесь охлаждали на бане со льдом, после чего медленно добавляли гидроксид натрия (NaOH, 7,5 г, 188 ммоль, 2,5 экв.). Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (30 мл) и сушили в вакууме с получением (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3неочищенного целевого продукта, d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия перхлорат (перхлорат Соединения 2, 18,7 г, 25,78 г, теоретический, выход 72,5%) в виде серых твердых веществ, которые использовали для последующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,50-12,17 (c, 1H), 8,94-8,73 (c, 1H), 8,08-7,87 (c, 2H), 7,77-7,57 (дд, J=3,4,2,3 Γ ц, 1H), 6,56-6,31 (дд, J=3,5, 1,7 Γ ц, 1H), 3,54-3,04 (с, 6H), 2,45-2,17 (с, 6H) м.д.; C₁₃H₁₈ClN₅O₄ (MM, 343,77 для перхлората Соединения 2 и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (M⁺, основной пик).

Способ 2

К раствору 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (Соединение

5а, 354 мг, 2,0 ммоль) в безводном ДМФА (2,92 г, 3,1 мл, 40 ммоль, 20 экв.) добавляли оксихлорид фосфора (РОСІ₃, 920 мг, 0,56 мл, 6,0 ммоль, 3,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 80-90°C и перемешивали при 80-90°C в течение 30 минут. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Охлажденную реакционную смесь гасили, выливая на лед (10 г). Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали водой (3 мл). Водный раствор нейтрализовали водным раствором NaOH до pH 7-8 перед обработкой активированным углем (50 мг). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут перед фильтрованием через слой целита. Слой целита промывали водой (2 мл). Объединенный фильтрат и промывочный раствор затем обрабатывали твердым перхлоратом натрия (NaClO₄, 367 мг, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем при 0-5°C в течение 1 часа. Затем твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (2×2 мл), сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-

метилметанаминия перхлорат (перхлорат Соединения 2), 330 мг, теоретическое 688 мг выход 48%) в виде серых твердых веществ, которые использовали для последующей реакции без дополнительной очистки. Для перхлората Соединения 2: 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50-12,17 (c, 1H), 8,94-8,73 (c, 1H), 8,08-7,87 (c, 2H), 7,77-7,57 (дд, J=3,4, 2,3 Гц, 1H), 6,56-6,31 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 3,54-3,04 (c, 6H), 2,45-2,17 (c, 6H) м.д.; $C_{13}H_{18}ClN_{5}O_{4}$ (ММ, 343,77 для перхлората Соединения 2 и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (М $^{+}$, основной пик).

Способ 3

К раствору 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата натрия (Соединение 5b, 1,70 г, 8,54 ммоль) в безводном ДМФА (12,48 г, 13,2 мл, 171 ммоль, 20 экв.) добавляли оксихлорид фосфора (POCl₃, 3,93 г, 2,4 мл, 25,6 ммоль, 3,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 80-90°С и перемешивали при 80-90°С в течение 30 минут. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Охлажденную реакционную смесь гасили, выливая на лед (40 г). Затем раствор концентрировали при пониженном давлении

и полученный остаток обрабатывали водой (10 мл). Водный раствор нейтрализовали водным раствором NaOH до рН 7-8 перед обработкой активированным углем (200 мг). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут перед фильтрованием через слой целита. Слой целита промывали водой (5 мл). Объединенный фильтрат и промывочный раствор затем обрабатывали твердым перхлоратом натрия (NaClO₄, 1,57 г, 12,8 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем при 0-5°С в течение 1 часа. Затем твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (2 x 5 мл), сушили в вакууме с получением желаемого продукта, (E)-NN-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3 -d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия перхлорат (перхлорат Соединения 2, 1,3 г, 2,94 г теоретическое выход 44,3%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали для последующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50-12,17 (c, 1H), 8,94-8,73 (с, 1Н), 8,08-7,87 (с, 2Н), 7,77-7,57 (дд, Ј=3,4, 2,3 Гц, 1Н), 6,56-6,31 (дд, Ј=3,5, 1,7 Гц, 1Н), 3,54-3,04 (c, 6H), 2,45-2,17 (c, 6H) м.д.; $C_{13}H_{18}CIN_5O_4$ (MM, 343,77 для перхлората Соединения 2 и 244,32 для Соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (ЭИ) m/e 244,2 (М⁺, основной пик).

Пример 11: Получение 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малонового альдегида ((Е)-3-гидрокси-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4 -ил)акриловый альдегид (Соединение 2b)

Оксалилхлорид (12,00 мл, 137 ммоль, 3,64 экв.) добавляли по каплям к ДМФА (50 мл, 646 ммоль, 17,18 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 50°С. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Одной порцией добавляли 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (Соединение 1а, 5,00 г, 37,6 ммоль) в виде твердого вещества и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и 50°С в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили льдом (30 г). К погашенной реакционной смеси добавляли гидроксид натрия (NaOH, 16,1 г, 403 ммоль, 10,72 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 часов. Добавляли дополнительное количество гидроксида натрия (NaOH, 2,2 г, 55,0 ммоль, 1,46 экв.) и смесь перемешивали при 40°С в течение 4 часов. После завершения реакции гидролиза смесь охлаждали до 0-5°С в порции льда, а затем

добавляли концентрированный раствор HCl для доведения pH до 5-6. Смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали холодной водой и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малонового альдегида ((E)-3-гидрокси -2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)акриловый альдегид (Соединение 2b, 6,33 г, теоретическое 7,113 г , выход 89%) в виде серого порошка, который использовали непосредственно в последующей реакцию без дополнительной очистки. Для соединения 2b: 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,74 (широкий с, 2H), 9,52 (с, 2H), 8,73 (с, 1H), 7,53 (дд, J=3,4, 2,3 Гц, 1H) , 7,46 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H) м.д.; C_{9} H₇N₃O₂ (MM, 189,17). ЖХ-МС (ЭИ) m/e 190,1 (М⁺, основной пик).

Пример 12. Получение дигидрата L-тартрата (R)-3-циклопентил-3-гидразинилпропаннитрила (Соединение 3а).

Стадия 1: 3-циклопентил-3-гидразинеилпропаннитрил (Соединение 7а):

В реакционный сосуд объемом 20 л загружали (Е)-3-циклопентилакрилонитрил (Соединение 6а, 1040 г, 8,582 моль, 1,0 экв.) и охлаждали на бане со льдом в атмосфере азота. Гидразингидрат (902 г, 18,0 моль, 2,1 экв.) медленно добавляли в реакционный сосуд в течение 40 минут, поддерживая температуру реакции от 0°С до 5°С. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды от 18°С до 22°С в течение 24-30 часов. По завершении реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ (2080 мл) и соляным раствором (1040 мл). Полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 10 минут, чтобы гарантировать перемешивание. Затем органический слой отделяли и собирали. Водный слой еще раз экстрагировали ДХМ (1040 мл). Объединенный органический слой упаривали *в вакууме*. Неочищенный целевой продукт, 3-циклопентил-3-гидразинеилпропаннитрил (Соединение 7а), получали в виде светложелтого геля, который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Для соединения 7а: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 3,45 (широкий, 3H), 2,79 (дд, Ј=16,8, 4,6 Гц, 1H), 2,56 (дд, Ј=16,8, 4,6 Гц, 1H), 2,49 (дт, Ј=8,9, 4,5 Гц, 1H), 1,94-1,65 (м, 3H), 1,62-1,44 (м, 4H), 1,21 (дтт, Ј= 20,6, 8,3, 4,6 Гц, 2H) м.д.; ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, 101

МГц) δ 119,90, 64,03, 42,22, 29,71 (29,75, 29,67), 25,36 (25,43, 25,29), 20,04 м. д.; $C_8H_{15}N_3$ (ММ, 153,23), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 154,2 (М⁺ + H).

Стадия 2. (R)-3-Циклопентил-3-гидразинилпропаннитрил (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцината дигидрат (Соединение 3a):

К раствору L-винной кислоты (1417 г, 9,44 моль, 1,1 экв.) в соотношении один к одному (объем к объему) смеси воды и ацетонитрила (9,86 л) медленно добавляли раствор неочищенного 3-циклопентил-3-гидразинеилпропаннитрила. (Соединение 7а, 1315 г, 8,582 моль, 1,0 экв.) в смеси воды и ацетонитрила (3,29 л) один к одному (объем к объему) за 1-1,5 часа. Реакционную смесь защищали в атмосфере азота, при этом температуру реакции регулировали ниже 25°C с помощью водяной бани. Когда добавили 42-43% раствора 3циклопентил-3-гидразинилпропаннитрила (Соединение 7а), в реакцию вносили затравку (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцината твердых веществ желаемого дигидрата циклопентил-3-гидразинеилпропаннитрила (Соединение 3а, 0,03-0,05% по массе) твердые вещества. После посева реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, чтобы убедиться, что затравка не растворилась. Затем к реакционной смеси медленно добавляли оставшуюся часть раствора 3-циклопентил-3-гидразинеилпропаннитрила (Соединение 7а) в течение 0,5-1 часа. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, а затем медленно охлаждали до -2°C-2°C в течение 2-часового периода. После перемешивания при температуре от -2°C до 2°C в течение еще 2 часов твердые вещества отделяют. Влажный твердый осадок трижды промывали смесью 5% об./об. воды и ацетонитрила (каждый раз по 2 л). После сушки твердых веществ продувкой воздухом в течение 24 часов целевой продукт, дигидрат (R)-3-циклопентил-3гидразинеилпропаннитрила (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцината (Соединение 3a), был получен в виде белого кристаллического твердого вещества. (1177 г, 40,4% за два этапа). 1 Н ЯМР (D₂O, 400 МГц) δ 4,79 (шир., 11H), 4,54 (с, 2H), 3,26 (дт, J=9,1, 4,5 Гц, 1H), 3,11-2,87 (M, 2H), 2,12 (Y, J=9,2 Γ II, I), 1,92-1,88 (M, 2H), 1,71-1,62 (M, 4H), 1,38-1,25 (M, 2H) м.д.; 13 С ЯМР (D₂O, 101 МГц) δ 176,36, 118,37, 72,82, 60,15, 41,01, 29,06 (29,11, 29,01), 24,69 (24,85, 24,53), 19,31 м. д.; С₁₂H₂₅N₃O₈ (MM 339,35), С₈H₁₅N₃ (153,23, MM свободного основания), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 154,2 ($M^+ + H$); хиральная чистота (er, R : S)=99,71:0,29; KF=9,98; соотношение соли=1 (кислота: основание=1:1).

Необязательная ресуспензионная очистка Соединения 3а для улучшения хиральной чистоты:

В реакционный сосуд добавляли дигидрат (R)-3-циклопентил-3-гидразинеилпропаннитрила (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцината (Соединение 3а, 20 г, 1,0 экв.) и 10%-ный водный раствор ацетонитрила (вода к ацетонитрилу=1 : 9 по объему, 200 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 16 часов реакционную смесь фильтровали и собирали твердое вещество. Влажный твердый осадок дважды промывали 5%-ным водным раствором ацетонитрила (соотношение воды к ацетонитрилу=5:95 по объему, каждый раз по 40 мл). Твердое вещество сушили продувкой воздухом в течение 24 часов, и очищенный продукт, дигидрат (R)-3-

циклопентил-3-гидразинилпропаннитрила (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцината (Соединение 3a), получали в виде белых кристаллических твердых веществ. Структура и абсолютная стереохимия соединения 3a также были подтверждены рентгеноструктурным анализом монокристалла (Фигуры 10A и 10B).

Рентгеновские данные монокристалла: C6 H12,50 N1,50 O4, из воды, бесцветный, прямоугольная пластинка, \sim 0,240 \times 0,180 \times 0,020 мм, моноклинная, P21, a=7,6791(5) Å, b=7,5988(5) Å, c=13,7174(8) Å, бета=96,941(2)°, Vol=794,57(9) ų, Z=4, T=-173°C, Формульная масса=169,67, Плотность=1,418 г/см³ μ (Cu)=1,02 мм¹.

Сбор рентгеновских данных монокристалла: Bruker D8 Venture с детектором PhotonII, микроисточник Cu, длина волны=1,5418, мощность анода=50,0 кВ х 1,1 мА, расстояние от кристалла до пластины=2,7 см, 768×1024 пикселей/кадр, центр луча=(381,11,510,89), всего кадров=5679, колебание/кадр=0,00°, экспозиция/кадр=переменная, интеграция SAINT, hkl min/max=(-9, 9, -9, 8, -16, 16), данные ввод в shelx=19514 , уникальные данные=3003 , диапазон двух тета=от 6,49 до 144,58 °, полнота до двух тета 144,58=99,80%, R (int-xl)=0,0416, применена коррекция SADABS.

Решение и уточнение: Структура решена с использованием XS(Shelxtl), уточнена с помощью программного пакета shelxtl, уточнение полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 коэффициенты рассеяния из Int. Таb. Том C Таблицы 4.2.6.8 и 6.1.1.4, количество данных=3003, количество ограничений=1, количество параметров=308, отношение данных/параметров=9,75, качество соответствия F^2 =1,06, индексы R[I >4sigma(I)] R1=0,0245, wR2=0,0586, R-индексы (все данные) R1=0,0256, wR2=0,0592, максимальная разность между пиком и отверстием=0,250 и -0,137 e/ų, уточненный параметр Флэка=0,08(5) Все атомы водорода были идеализированы с использованием модели «верхового водорода».

Рентгеновское исследование монокристалла определяет, что асимметричная единица содержит одну молекулу C8N3H16[+1], одну L-тартрат[-1] и две молекулы воды, как показано на Фигурах 10A и 10B с тепловыми эллипсоидами, проведенными с вероятностью 50%. Предсказанная структура подтверждается. Энантиомерная установка была основана на хиральности L-тартрата и параметре Флэка, уточненном до 0,08(5). Это исследование определило абсолютную конфигурацию в хиральном центре C1=R.

Кристалличность дигидрата L-тартрата (R)-3-циклопентил-3-гидразинилпропаннитрила (Соединение 3а) характеризовали с помощью XRPD, DSC и TGA. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD): Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) была получена с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра (XRPD) Bruker D8 Advance ECO. Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,5418 Å и детектор LYNXEYETM; (2) мощность рентгеновского излучения при 40 кВ, 25 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 30

градусов; отбор пробы 0,015 градуса; и скорость сканирования 2 град/мин.

Дигидрат L-mapmpama (R)-3-циклопентил-3-гидразинилпропаннитрила (Соединение 3а), полученный описанным выше способом, представляет XRPD. кристаллическое твердое вещество, что было подтверждено анализом XRPD кристаллического образца (R)-3-Рентгенограмма дигидрата L-тартрата циклопентил-3-гидразинилпропаннитрила (Соединение 3а) показана на Фигуре 11, а пиковые данные приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Пиковые данные XRPD для дигидрата L-тартрата (R)-3-циклопентил-3-

гидразинилпропаннитрила (Соединение 3а)

идразинилпропаннитрила (Соединен 2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
5,8	0,2
6,4	100
9,6	0,1
11,5	0,2
12,6	0,3
12,8	0,8
13,2	0,2
13,8	0,8
16,3	0,6
17,3	1,6
18,0	0,8
18,2	0,7
18,8	0,1
19,3	16,2
20,0	0,3
20,3	0,1
21,6	0,1
21,8	0,1
22,5	7,9
23,1	0,2
23,6	0,5
24,0	0,5
24,4	0,4
24,8	0,1
25,3	0,3

25,9	4,6
26,4	2,1
27,2	3,1
27,4	0,1
27,9	0,1
28,4	0,9
29,6	1,6

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): DSC получали от компании TA Instruments для дифференциальной сканирующей калориметрии, Discovery DSC2500 с автоматическим пробоотборником. Условия прибора DSC были следующими: 20-300°C при 10°С/мин; Алюминиевый поддон для образцов Tzero и крышка; и поток газообразного скоростью 50 мл/мин. DSC-анализ (R)-3-циклопентил-3азота co 3a) гидразинилпропаннитрила выявил эндотермический пик с начальной температурой 55,3 °C и максимумом при 79,1 °C вследствие дегидратации и второй экзотермический пик с температурой начала 121,0 °C и максимумом при 123,5 °C. Термограмма DSC кристаллического образца Соединения За представлена на Фигуре 12.

TGA Термогравиметрический анализ (TGA): получали помощью термогравиметрического анализатора ТА Instruments Thermogravimetric Analyzer, Discovery TGA5500 с автоматическим пробоотборником. Общие экспериментальные условия для TGA были следующими: изменение температуры от 25°C до 300°C со скоростью 10°С/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 25 мл/мин; платиновый ТGА-анализ кристаллического образца (R)-3-циклопентил-3образца. гидразинеилпропаннитрила дегидрата L-тартрата (Соединение 3а) показал потерю массы на 10,3% при температуре ниже 100°C из-за дегидратационного разложения при температуре выше 120 °C. Термограмма ТGA кристаллического образца Соединения За представлена на Фигуре 13.

Пример 13: Получение фосфата Соединения 1

Неочищенный (3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил фосфат (неочищенный фосфат Соединения 1):

Раствор неочищенного (3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4ил)пиразол-1-ил]пропионитрила (Соединение 1, свободное основание, теоретическое 17,1 г 55,8 ммоль), полученного на предыдущей стадии процесса в дихлорметане (ДХМ, 294 мл) и изопропаноле (IPA, 12,8 мл), нагревали до 36°C перед добавлением раствора фосфорной кислоты (85%-ный водный раствор Н₃РО₄, 7,40 г, 64,2 ммоль, 1,15 экв) в изопропаноле (IPA, 12,7 мл) при 36 °С. Практически сразу образовался осадок. Полученную смесь затем нагревали при 36°C в течение 1 часа, затем постепенно охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали ДХМ (2 x 50,8 мл) и μ -гептаном (22,6 мл) и сушили в вакуумной печи при 40-45°C до постоянного веса с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4ил)пиразол-1-ил]пропионитрилфосфата (неочищенный фосфат Соединения 1, 23,04 г, теоретическое 22,56 г, выход 102%) от белых до грязно-белых кристаллических порошков, которые содержали некоторое количество остаточной фосфорной кислоты и были очищены перекристаллизацией в смеси метанола (MeOH), изопропанола (IPA) и *н*-гептана на последующей стадии. Для фосфата Соединения 1: 1 H ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) d м.д. 12,10 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,58 (дд, 1Н, Ј=1,9, 3,5 Гц), 6,97 (д, 1Н, Ј=3,6 Гц), 4,52 (тд, 1Н, Ј=3,9, 9,7 Гц), 3,25 (дд, 1Н, Ј=9,8, 17,2 Гц), 3,16 (дд, 1Н, Ј=4,0, 17,0 Гц), 2,41, (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,42 (м, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,18 (м, 1H); ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) d м.д. 152,1, 150,8, 149,8, 139,2, 131,0, 126,8, 120,4, $118,1,\ 112,8,\ 99,8,\ 62,5,\ 44,3,\ 29,1,\ 29,0,\ 24,9,\ 24,3,\ 22,5;\ C_{17}H_{18}N_6$ (ММ, 306,37 для свободного основания). ЖХ-МС (EI) m/e $307 (M^+ + H, \text{ пик основания}), 329,1 (M^+ + Na).$

Очистка неочищенного фосфата Соединения 1:

(3R)-Циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрилфосфат (фосфат Соединения 1)

Суспензию неочищенного фосфата Соединения 1 (40,0 г, 100 ммоль) в метаноле (MeOH, 520 мл) нагревают до 50-60°C для получения гомогенного раствора. Раствор пропускают через рафинирующий/очищающий фильтр при 50-60 °C. Метанол (287 мл) частично отгоняют при атмосферном давлении при 60-70 °C, а затем к смеси добавляют ИПС (320 мл) при той же температуре, чтобы инициировать кристаллизацию конечного продукта (фосфат Соединения 1). н-Гептан (1000 мл) затем добавляют к смеси при 60-70°C и продолжают перегонку при атмосферном давлении при 60-70 °C. После завершения перегонки смесь перемешивают при 60-70°C в течение 10-60 минут, затем постепенно охлаждают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 3-6 часов. Твердые вещества собирают фильтрованием, промывают последовательно смесью изопропилового спирта и н-гептана и н-гептана и сушат при 40-50°С в вакууме с получением конечного продукта (фосфат Соединения 1, 39,4 г, 98,5%) в виде белых кристаллических порошков. Для фосфата Соединения 1: т.пл. 197,6 °C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ м.д. 12,10 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,58 (дд, 1Н, Ј=1,9, 3,5 Гц), 6,97 (д, 1Н, Ј=3,6 Гц), 4,52 (тд, 1Н, Ј=3,9, 9,7 Гц), 3,25 (дд, 1Н, Ј=9,8, 17,2 Гц), 3,16 (дд, 1Н, Ј=4,0, 17,0 Гц), 2,41, (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,59 (м, 1Н), 1,51 (м, 2Н), 1,42 (м, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,18 (м, 1H); ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ м.д. 152,1, 150,8, 149,8, 139,2, 131,0, 126,8, 120,4, 118,1, 112,8, 99,8, 62,5, 44,3, 29,1, 29,0, 24,9, 24,3, 22,5; $C_{17}H_{18}N_6$ (MM, 306,37 для свободного основания). ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M⁺ + H, пик основания), $329,1 (M^+ + Na)$.

Пример 14: Получение 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 12а)

Стадия 1. 4,6-Дихлорпиримидин-5-карбальдегид (Соединение 9а):

В 4-горлую колбу объемом 5 л, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, холодильником, термопарой и продувкой N_2 в водный скрубберный раствор NaOH, загружали оксихлорид фосфора (POCl₃, 1 л, 10,572 моль, 4,82 экв.) и охлаждали в бане со льдом/солью. Затем в колбу по каплям добавляли N, N-диметилформамид (ДМФА, 320 мл, 4,138 моль, 1,85 экв.) при 0 ± 2 °С. После добавления около 100 мл ДМФА в течение около 0,5 ч происходила кристаллизация, и температура реакции повышалась от 0 до 10 °C. Добавление прекращали и смеси давали возможность повторно охладиться до около 2°C. Оставшийся ДМФА добавляли в течение 2,5 ч при температуре ниже 8 °C. Суспензия стала очень густой, что затрудняло перемешивание. По окончании добавления ДМФА смесь перемешивали при 3-5 °C в течение 0,5 часа. Порциями добавляли 4,6дигидроксипиримидин (Соединение 8а, 250 г, 2,232 моль) в виде твердого вещества. После добавления около одной трети 4,6-дигидроксипиримидина реакционная смесь становилась более подвижной, и происходили медленные экзотермические явления с повышением температуры реакции до около 12 °C в течение 0,5 часа. Оставшийся 4,6дигидроксипиримидин добавляли порциями в течение 0,25 ч при повышении температуры реакции с 12 до 27 °C. Температуру реакции поддерживали на уровне 25-27 °C с периодическим охлаждением, в течение которого желтая суспензия становилась менее густой, а затем снова густела. После того как экзотермическое явление прекратилось примерно через 1 ч, реакционную смесь медленно нагревали. При около 55 °C реакционная смесь стала чрезвычайно густой, и произошло второе умеренное экзотермическое явление. Нагревательный кожух удаляли, в то время как температура реакции продолжала повышаться примерно до 63 °C, и выдерживали при этой температуре в течение нескольких минут перед сбросом. Нагревание смеси возобновляли до слабого кипения с обратным холодильником (около 100°C). При температуре около 95 °C началось устойчивое, довольно быстрое выделение газообразного HCl, и реакционная смесь постепенно разжижалась и темнела. Примерно через 0,5 часа образовывался прозрачный коричневый раствор, при этом температура кипения медленно повышалась до 115 °C в течение 1,25 часа. Через 2,5 часового суммарного кипячения с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Избыточное количество РОСІ3 (насколько это возможно) удаляли при пониженном давлении (температура бани 45-50 °C). Густое остаточное коричневое масло очень медленно выливали в холодную Н₂О (5 л) в делительной воронке на 20 л, добавляя лед по мере необходимости для поддержания температуры водной смеси близкой к комнатной. Водную смесь экстрагировали EtOAc (2×3 л, затем 1×2 л). Объединенные экстракты EtOAc промывали H_2O (2×2,5 л), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 л), рассолом (1 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (температура бани 35°C) с получением сырого 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (Соединение 9а, 270 г, теоретическое 395 г, 68,4%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. 20 г порцию этого неочищенного материала очищали перегонкой Кугельрора (температура печи 90-100 °C, 225 мторр) с получением 15,3 г чистого 4,6дихлорпиримидин-5-карбальдегида (Соединение 9а) в виде белого твердого вещества, которое превратилось в желтое при стоянии при комнатной температуре. Для 4,6дихлорпиримидин-5-карбальдегида: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ10,46 (c, 1H), 8,89 (c, 1H) М.Д.

Стадия 2. 4-Амино-6-хлортиримидин-5-карбальдегид (Соединение 10а):

Раствор 7 M NH₃ в MeOH (265 мл, 1,855 моль, 2,0 экв.) в течение 1,25 ч. добавляли к раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (Соединение 9а, 163,7 г, 0,9301 моль) в толуоле (3 л) при температуре окружающей среды. Температура реакции медленно повышалась от 20 до 26 °C, и образовывалась суспензия желтого цвета. Для поддержания температуры реакции ниже 26 °C применяли мягкое охлаждение. Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3,5 ч, после чего твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали EtOAc (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и твердые вещества растирали с толуолом и н-гептаном (2:1 по объему, 600 мл), фильтровали и сушили, с получением 71,1 г 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида в виде желтого твердого вещества. Исходное твердое вещество, отфильтрованное из реакционной смеси, содержало дополнительное количество 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида. Продукт экстрагировали отфильтрованного твердого вещества перемешиванием в EtOAc (1,25 л) в течение 1,5 часов, фильтрованием, затем перемешиванием в ТГФ (750 мл) в течение 1 часа и фильтрованием. Фильтраты EtOAc и ТГФ концентрировали при пониженном давлении, и полученные твердые вещества растирали с толуолом и н-гептаном (2:1 по объему, 450 мл), фильтровали и сушили, с получением дополнительно 44,1 г 4-амино-6. -хлорпиримидин-5карбальдегида в виде желтого твердого вещества. Общий выход 4-амино-6хлорпиримидин-5-карбальдегида (115,2 г, теоретическое 146,5 г) составил 78,6%. Для 4амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,23 (с, 1H), 8,71 (шир.с, 1Н), 8,55 (шир.с, 1Н), 8,39 (с, 1Н) м.д.; С₅Н₄ClN₃O (ММ 157,56), ЖХ-МС (ЭИ) $m/e 158 (M^+ + H).$

Стадия 3. 6-Хлор-5-(2-метоксивинил) тиримидин-4-иламин (Соединение 11а):

Суспензию хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (276,0 г, 0,807 моль, 1,1 экв.) в ТГФ (1,5 л) охлаждали на бане со льдом и солью до -2 °C и добавляли 1 М третбутоксид калия (KO^tBu) в $T\Gamma\Phi$ (807 мл, 0,807 моль, 1,1 экв.) в течение 1,5 часов при температуре от -2 до -3 °C. Темно-красно-оранжевую смесь перемешивали при температуре от -2 до -3 °C.в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси порциями добавляли 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (Соединение 10а, 115,2 г, 0,7338 моль, 1,0 экв.) в виде твердой формы с использованием ТГФ (200 мл) для промывки контейнера и воронки. Во время добавления температура реакции повышалась от -3 до 13 °С и появлялась коричневая окраска. Когда температура реакции упала до 10 °С, охлаждающую баню убрали, реакционной смеси дали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 42 часов. Реакционную смесь охлаждали до -2 °C, а затем гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (750 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ТГФ. Остаток распределяли между EtOAc (3 л) и Н₂ (1 л). Органическую фазу фильтровали для удаления нерастворимого материала на поверхности раздела, затем экстрагировали 2 н. HCl (4×250 мл), а затем 3 н. HCl (2×250 мл). Объединенные экстракты HCl повторно экстрагировали EtOAc (500 мл), затем фильтровали через целит для удаления нерастворимого материала. Фильтрат охлаждали на бане со льдом/солевым раствором, доводили до рН 8 с помощью 6 н. водного раствора NaOH и экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенные экстракты EtOAc промывали рассолом (1 л), сушили над Na₂SO₄, перемешивали с углем (10 г) и силикагелем (10 г) в течение 1 часа. Смесь фильтровали через целит, промывая слой целита EtOAc (1 л). Фильтрат концентрировали, выпаривая остаточный EtOAc совместно с *н*-гептаном (500 мл). Полученное рыжевато-коричневое твердое вещество перекачивали под высоким вакуумом течение получением неочищенного 6-хлор-5-(2метоксивинил)пиримидин-4-иламина (Соединение 11а, 72,3 г, теоретическое 136,2 г, 53,1%). Неочищенный целевой продукт Соединение 11а использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Образец неочищенного продукта соединения 11а (2,3 г) очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-35% EtOAc/н-гептан, с получением 1,7 г чистого 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин- 4иламина (Соединение 11а) в виде белого твердого вещества, которое, как было установлено, представляет собой смесь изомеров Е/Z в соотношении 1:2. Для 6-хлор-5-(2метоксивинил)пиримидин-4-иламина: 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- 1 до для Е-изомера: δ 8,02 (с, 1Н), 7,08 (шир.с, 2Н), 6,92 (д, 1Н, Ј=13,1), 5,35 (д, 1Н, Ј=13,0 Гц), 3,68 (с, 3Н) м.д. и для Z-изомера: δ 8,06 (с, 1H), 7,08 (шир.с, 2H), 6,37 (д, 1H, J=6,8 Гц), 5,02 (д, 1H, J=6,7 Γ ц), 3,69 (c, 3H) м.д.; $C_7H_8ClN_3O$ (MM, 185,61), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 186/188 (M⁺ + H).

Стадия 4. 4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (соединение 12а):

Концентрированную водную соляную кислоту (HCl, 5 мл) добавляли к раствору неочищенного 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина (Соединение 11a, 70,0 г,

0,3784 моль) в ТГФ (700 мл) и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7,5 часов. При нагревании образовывалась легкая взвесь, которая постепенно вновь растворялась. Когда по данным ВЭЖХ реакция считалась завершенной, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. К реакционной смеси добавляли твердый NaHCO₃ (15 г) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Добавляли древесный уголь (7 г), силикагель (7 г) и Na₂SO₄ (20 г) и смесь нагревали до 40 °C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через целит, промывая слой целита ТГФ (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением неочищенного 4-хлор-7Нпирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 12а, 58,1 г, теоретическое 58,1 г, 100%) в виде желто-коричневых твердых веществ. Этот неочищенный желаемый продукт Соединение 12 растворяли в EtOAc (1,0 л) при 50-55 °C и обрабатывали активированным углем (3 г). Смесь фильтровали в теплом состоянии через целит и слой целита промывали теплым EtOAc (250 мл). Фильтрат концентрировали до около 500 мл и суспензию оставляли на ночь при температуре окружающей среды. Затем суспензию охлаждали до 0-5 ° в течение 2 ч, после чего твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества сушили с получением чистого 4-хлор-7Н-[пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 12а, 54,5 г, теоретическое 58,1 г, 94%) в виде желто-коричневых кристаллов. Для Соединения 12а: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,58 (шир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=3,5 Гц), 6,59 (д, 1H, J=3,5 Γ ц) м. д.; ЖХ-МС (ЭИ) m/e 154/156 (M⁺ + H).

Пример 15: Альтернативное получение 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 12a)

Стадия 1. Этил-2-циано-4,4-диэтоксибутаноат (Соединение 14а):

К смеси этилцианоацетата (Соединение 13а, 182 кг, 1609 молей) и ДМСО (325 кг) добавляли порциями *тет*-амилоксид натрия (t AmONa, 158,8 кг) при 5 o C. Затем смесь нагревали до 70-75 o C и загружали этилцианоацетат (191 кг, 1689 молей; всего 3298 молей,

5,0 экв). Смесь перемешивали при 70-75°C в течение 30 минут, после чего добавляли диэтилацеталь бромацетальдегида (130,4 кг, 665,2 моля). Полученную реакционную смесь затем нагревали до 90°C и перемешивали при 90°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и добавляли 16% водный раствор хлорида аммония (NH₄Cl). Смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего загружали этилацетат (490 кг). Органическую фазу отделяют и промывают водой (695 кг). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (455 кг). Объединенную органическую фазу промывали 17% водным раствором хлорида натрия (NaCl, 318 кг) и соляным раствором (325 кг). Органический раствор сушат над сульфатом натрия (Na₂SO₄) и фильтруют. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в петролейном эфире (390 кг) и обрабатывали углем при 60 °C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного этил-2-циано-4,4-диэтоксибутаноата (Соединение 14а, 146,6 кг, теоретическое 152,5 кг, 96,1%) в виде масла от желтого до коричневого цвета, которое непосредственно использовали. в последующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2. 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ол (Соединение 15а):

В реактор загружали раствор 18% этоксида натрия (EtONa) в этаноле (1558 кг) и ацетат формамидина (153,5 кг, 1474,4 моль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, после чего загружали этил 2-циано-4,4диэтоксибутаноат (Соединение 14а, 269,8 кг, 1176,7 моль, 1,25 экв.). Реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивали при 75°C до тех пор, пока не был обнаружен непрореагировавший этил-2-циано-4,4-диэтоксибутаноат (Соединение охлаждали до 0°C и загружали водный раствор 21% хлорида аммония (NH₄Cl, 783 кг). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и концентрировали при пониженном давлении. Остаточный раствор охлаждали до 20-30°C и фильтровали. Осадок ресуспендировали в воде (493 кг) и фильтровали. Твердые вещества суспендировали в воде (474 кг) и добавляли концентрированную соляную кислоту (HCl, 89,2 кг). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа и затем нагревали до 30°C до завершения реакции циклизации. Затем смесь охлаждали до 5°C и добавляли водный раствор гидроксида аммония (NH₄OH, 72 кг). После добавления смесь перемешивали при 5°C в течение 1 часа и затем фильтровали. Влажный осадок промывали водой и сушили в вакуумной печи с получением 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ола (Соединение 15а, 99,6 кг, теоретическое 159 кг, 62,6%) в виде от не совсем белого до желтого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3. 4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (Соединение 12a):

7H-Пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ол (Соединение 15а, 99,6 кг, 737 моль) добавляли к раствору DIEA (128,4 кг, 99,53 моля, 1,35 экв.) в толуоле (500 кг) при температуры окружающей среды и полученную смесь охлаждали до $^{\circ}$ C. Затем к смеси добавляли POCl₃ (338 кг, 2202 моля, 3,0 экв.) при $^{\circ}$ C, полученную реакционную смесь нагревали до 70 C и перемешивали при 70 C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 30 C и добавляли воду (3500 кг), карбонат натрия (82 CO₃, 700 кг) и 20

метилтетрагидрофуран (MeTHF, 1200 кг). Полученную смесь затем фильтровали. Органическую фазу фильтрата отделяли и промывали соляным раствором (424 кг), сушали над сульфатом натрия (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали для удаления околно 1000 кг MeTHF. Оставшийся раствор обрабатывали древесным углем (28 кг) при 60°С в течение 1 часа и фильтровали. Фильтрат концентрировали до густой взвеси, охлаждали до 0°С и фильтровали. Осадок сушили при пониженном давлении с получением чистого 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 12а, 71,9 кг, теоретическое 113,2 кг, 63,5%) в виде кристаллов от желтого до коричневого цвета. 4-Хлор-7Нпирроло[2,3-d]пиримидин (Соединение 12а), полученный этим синтетическим способом, во всех сравнимых аспектах идентичен соединению, полученному в Примере 14. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,58 (шир. c, 1H), 8,58 (c, 1H), 7,69 (д, 1H, J=3,5 Гц), 6,59 (д, 1H, J=3,5 Гц) м.д.; ЖХ-МС (ЭИ) m/e 154/156 (М⁺ + H).

Пример 16. Получение 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 1а)

Суспензию гидрида натрия (NaH, 60% суспензия в минеральном масле, 309, 7726 ммоль, 1,211 экв) в ТГФ (4,0 л) охлаждали до 0-5°C на ледяной бане перед загрузкой 4хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 12а, 980,0 г, 6381 ммоль) Смесь перемешивали при 0-15°C в течение 30 минут, после чего при 0-15°C загружали раствор ТВDMS-C1 (1165 г, 7728 ммоль, 1,211 экв.) в ТГФ. Полученную смесь перемешивали при 0-15°C в течение 1-2 часов. Смесь охлаждали до -10°C и загружали ацетилацетонат железа(III) (Fe(acac)₃, 113 г, 319 ммоль, 0,05 экв). К смеси медленно добавляли раствор бромистого метилмагния в ТГФ (3260 мл, 9780 ммоль, 1,53 экв.) и поддерживали внутреннюю температуру ниже 15 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 15-30°C в течение 2 часов. После завершения реакции сочетания загружали водный раствор хлорида аммония (NH₄Cl, 8,0 л) для гашения реакционной смеси, и во время гашения внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10 °C. В погашенную реакционную смесь загружали метил трет-бутиловый эфир (МТБЭ, 5,0 л) и полученную смесь фильтровали через слой целита. Целитовый слой промывали MTBE (2×500 мл). Две фазы объединенного фильтрата и промывочного раствора разделяли и водную фазу экстрагировали MTBE (2×5,0 л). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле (МеОН, 5,0 л). Затем раствор обрабатывали водным раствором 26-28% гидроксида аммония (NH4OH, 1,0 л) и полученную смесь перемешивали при 15-40°C в течение 16 часов. Когда реакция снятия защиты с N-TBDMS была завершена, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и загружали H-гептан (2×4,0 л) для удаления воды в азеотропных

условиях. Остаток затем обрабатывали n-гептаном (8,0 л) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение по меньшей мере одного часа. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали n-гептаном (2×1,0 л) с получением неочищенного целевого продукта, 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 1a, 840 г, теоретическое 849,6 г, 98,9%), в виде коричневых порошков, которые очищали перекристаллизацией в смеси этилацетата и n-гептана.

Раствор неочищенного метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 1а, 1640 г) в метаноле (МеОН, 8,0 л) обрабатывали древесным углем (2,0 кг) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали MeOH (2×8,0 л). Объединенный метанольный раствор концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли этилацетат (8,0 л). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части этилацетата (около 6,0 л) перед введением н-гептана (8,0 л). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью этилацетата и нгептана, затем н-гептаном и сушили до постоянного веса с получением очищенного метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидина (Соединение 1а, 1325 г, теоретическое 1640 г, 80,8% для очистки перекристаллизацией и 80% в целом) в виде кристаллических порошков от желтого до светло-коричневого цвета. Для Соединения 1a: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ 12,10 (шир. c, 1H), 8,61 (c, 1H), 7,47 (дд, J= 3,3, 2,5 Гц, 1H), 6,62 (c, дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 2,64 (c, 3H) м.д.; ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ 158,7, 151,3, 151,2, 126,5, 117,6, 99,6, 21,3 м. д.; $C_7H_7N_3$ (MM, 133,15). ЖХ-МС (ЭИ) m/e 134,1 (M⁺ + H, основной пик).

Пример 17. Альтернативное получение 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 1a)

Стадия 1. 4-Метил-7Н-пирроло[2,3-d] тиримидин (соединение 1а):

Мутную смесь *теме* бутоксида калия (18,31 г, 163 ммоль, 2,12 экв.) в ТГФ (100 мл) охлаждали на ледяной бане перед тем как раствор 4,4-диметоксибутаннитрила (Соединение 16а, 10,00 г, 77 ммоль) и этилацетат (7,46 г, 85 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (20 мл) загружали в течение 15 минут. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. 2-Ацетил-4,4-

диметоксибутаннитрил, полученный in situ, затем обрабатывали ацетатом формамидина (65,0 г, 624 ммоль, 8,1 экв.), 1-бутанолом (80 мл) и триэтилортоформиатом (56,2 мл, 337 ммоль, 4,38 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревали до 110-120°C и перемешивали при 110-120°C в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество триэтилортоформиата (26,5 мл, 159 ммоль, 2,06 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение дополнительных 16 часов. Добавляли дополнительное количество ацетата формамидина (31,38 г, 302 ммоль, 3,92 экв.) и триэтилортоформиата (56,5 мл, 115 ммоль, 1,5 экв.) тремя порциями в течение 24 часов. Смесь нагревали еще 24 часа и концентрировали при пониженном давлении до остатка. Остаток обрабатывали водой (150 мл) и МеТГФ (210 мл). Полученную смесь пропускали через слой целита (12 г). Две фазы фильтрата разделяли и водную фазу экстрагировали МеТНГ (175 мл х 2). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали раствором HCl в IPA (5,5 M, 50,8 г), водой (31 мл) и концентрированной НСІ (12 М, 15,6 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавляли концентрированный водный раствор NH₄OH (38,6 г, 28-30%) и смесь концентрировали до остатка, который растирали с $T\Gamma\Phi$ (170 мл, 2×150 мл). Фильтраты объединяли и концентрировали до остатка, который растворяли в ДХМ (30 мл) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, 120 г), элюируя 0-100% EtOAc в ДХМ, с получением желаемого продукта, 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 1а, 5,1 г, теоретическое 10,25 г, , 49,8% для трех стадий) в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества, которое во всех сравнимых аспектах идентично соединение, полученному в Примере 16.

Стадия 2. 2-Ацетил-4,4-диметоксибутанамид (Соединение 20а):

Раствор 3-оксобутанамида (Соединение 19а, 5,0 г, 49,5 ммоль) в ДМФА (15 мл) обрабатывали карбонатом цезия (Сs₂CO₃, 16,11 г, 49,5 ммоль, 1,0 экв) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Затем к смеси добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (8,36 г, 49,5 ммоль, 1,0 экв.) и полученную реакционную смесь нагревали до 80° С в течение 5-8 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем гасили водой (20 мл). Погашенную реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл), сушили безводным сульфатом натрия (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂) с получением 2-ацетил-4,4-диметоксибутанамида (Соединение 20а, 5,8 г, теоретическое 9,37 г, 61,9%) в виде густого масла, которое содержит некоторое количество остаточного ДМФА. Для 2-ацетил-4,4-диметоксибутанамида: 1 H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 6,70 (c, 1H), 6,30 (c, 1H), 4,28 (дд, 1H), 3,47 (т, 1H), 3,23 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,19 (м, 1H), 2,00 (м, 1H); C₈H₁₅NO₄ (ММ, 189,21), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 190,2 (М⁺ + H).

Стадия 3. 2-ацетил-4,4-диметоксибутаннитрил (Соединение 17а):

Раствор 2-ацетил-4,4-диметоксибутанамида (Соединение 20а, 1,0 г, 4,23 ммоль) в

ДМФА (4 мл) обрабатывали цианурхлоридом (Соединение 21а, 0,39 г, 2,11 ммоль, 0,5 экв). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (10 мл) и погашенную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл), сушили безводным сульфатом натрия (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении.. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2) с получением 2-ацетил-4,4диметоксибутаннитрила (Соединение 17а, 280 мг, теоретическое 724 мг, 38,7%) в виде густого масла. Для 2-ацетил-4,4-диметоксибутаннитрила: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц, получена смесь кетонной и енольной форм) δ 10,7 (уш. c, $\frac{1}{2}$ H для енольной формы -OH), 4,38 (м, 1Н), 3,25 (м, 6Н для двух ОМе и ½ Н для кетонной формы -СН-), 2,25-2,50 (м, 2H), 2,15 и 2,25 (c, 3H); $C_8H_{13}NO_3$ (MM, 171,196), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 172,2 (M⁺ + H). 2-Ацетил-4,4-диметоксибутаннитрил (Соединение 17а), полученный этим способом, взаимодействует с ацетатом формамидина с последующей обработкой HCl с получением 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидина (Соединение 1a) в соответствии с Примером 16, описанным выше.

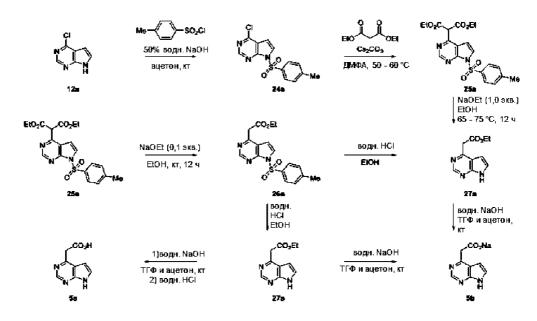
Пример 18. Получение 4-метил-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) гидрохлорида (Соединение 1а гидрохлорид)

В реактор в атмосфере азота загружали 2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (Соединение 22a, 200 г, 1,064 моля) и $T\Gamma\Phi$ (1,2 л). Содержимое реактора охлаждали до температуры ниже -5° перед добавлением порциями 60% NaH в минеральном масле (51 г, 1,28 моль, 1,2 экв). Во время добавления NaH внутреннюю температуру поддерживали на уровне от - 5 до 5 °C. После добавления перемешивание продолжали в течение 30 минут, а затем медленно добавляли раствор TBDMS-Cl (193 г. 1,28 моль, 1,2 экв.) в ТГФ (200 мл). поддерживая внутреннюю температуру от -5 до 5 °C. Перемешивание реакционной смеси продолжали в течение 30 минут, затем добавляли Fe(acac)₃ (18,8 г, 53,2 ммоль, 0,05 экв.), а затем добавляли 3,0 M раствор MeMgCl в ТГФ (532 мл, 1,596 моль, 1,5 экв) при температуре от - 5 до 5 °C. После выдерживания реакционной смеси еще в течение 1 ч, когда ІРС с помощью ВЭЖХ показала завершение реакции связывания, реакционную смесь выливали в раствор дигидрата динатриевой соли ЭДТА (200 г) в воде (2,0 л), в то время как внутренняя температура поддерживалась на уровне ниже 15 °C. Двухфазную смесь разбавляли метил трет-бутиловым эфиром (МТБЭ, 2,0 л), обрабатывали целитом (150 г) и фильтровали с помощью центрифуги. Твердый осадок промывали МТБЭ и фильтрат оставляли для разделения фаз. Водную фазу отделяют и экстрагируют МТБЭ

(1,0 л). Органическую фазу объединяли и последовательно промывали 3% водным раствором лимонной кислоты (2×400 мл) и соляным раствором (600 мл). После сушки над Na₂SO₄ органическую фазу фильтровали и концентрировали досуха. Остаток поглощали петролейным эфиром (2,0 л) и удаляли любые нерастворимые материалы фильтрованием через тонкий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали с получением сырого целевого продукта, 7-(*трет*-бутилдиметилсилил)-2-хлор-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 22а, 300 г), в виде маслянистого остатка., который использовали непосредственно в последующей реакции без дополнительной очистки.

Смесь неочищенного 7-(трет-бутилдиметилсилил)-2-хлор-4-метил-7Hпирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 22а, 300 г, 1,064 моль) и 5% палладия на угле (Pd/ С, 30 г) в метаноле (1,8 л) энергично перемешивали под давлением водорода 1 атм при 50-55°C в течение 3 часов. После того, как IPC методом ВЭЖХ подтвердил завершение реакции, реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали метанолом и фильтрат концентрировали досуха. Остаток суспендировали в этилацетате (EtOAc, 225 мл) и перемешивали при 10-15°C в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали этилацетатом и сушили в вакууме при 40-45°C с получением гидрохлорида 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (гидрохлорид Соединения 1а, 151,5 г, теоретическое 180,5 г, выход 84% за две стадии) в виде светложелтых кристаллических порошков. Для гидрохлорида Соединения 1а: ¹Н ЯМР (ДМСОd₆, 500 МГц) δ м.д. 13,54 (шир. c, 1H), 9,04 (c, 1H), 7,95 (дд, Ј=3,4, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (с, дд, J=3,4, 1,5 Γ ц, 1H), 2,97 (c, 3H); ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, 125 М Γ ц) δ м.д. 154,0, 151,0, 144,0, 131,6, 117,2, 103,1, 17,6; С₇H₈ClN₃ (ММ 169,61; С₇H₇N₃ для свободного основания, ММ 133,15). ЖХ-МС (ЭИ) m/e 134,1 (M^+ + H, основной пик).

Пример 19. Получение 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата натрия (5b) и 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (Соединение 5a)



Стадия 1. 4-Хлор-7-тозил-7Н-тирроло[2,3-d]пиримидин (Соединение 24а):

К суспензии 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидина (Соединение 12а, 18,0 г, 117 ммоль) в ацетоне (180 мл) добавляли 50%-ный водный раствор гидроксида натрия (NaOH, 14,07 г, 176 ммоль, 1,5 экв) при температуре окружающей среды. Полученную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды до образования прозрачного раствора. К раствору при температуре окружающей среды добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (pTsCl, 25,7 г, 135 ммоль, 1,15 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а твердые вещества промывали ацетоном перед удалением. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток обрабатывали метил трет-бутиловым эфиром (МТБЭ, 180 мл) и н-гептаном (180 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали н-гептаном (180 мл) и сушили в вакуумной печи до постоянного веса с получением желаемого продукта, 4-хлор-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d **Пиримидина** (Соединение 24a, 32,1 г, теоретическое 36,0 г выход 89,2%) в виде не совсем белого порошка, который использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. Для 4-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина: 1 H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,78 (c, 1H), 8,10 (д, 2H), 7,79 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 6,72 (д, 1H), 2,41 (c, 3H) м.д.; $C_{13}H_{10}CIN_3O_2S$ (MM, 307,75), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 308,1 (M⁺ + H).

Стадия 2. Диэтил-2-(7-тозил-7H-тирроло[2,3-d]тиримидин-4-ил)малонат (Соединение 25а):

Раствор 4-хлор-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение 24а, 7,0 г, 22,75 ммоль) и диэтилмалонат (5,46 г, 34,1 ммоль, 1,5 экв) в безводном ДМФА (30 мл) обрабатывали твердым карбонатом цезия (Cs_2CO_3 , 18,53 г, 56,9 ммоль, 2,5 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 50-60°C и перемешивали при 50-60°C в течение 2-3 часов. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды перед обработкой водой (H₂O, 80 мл). Погашенную реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем при 0-5°C в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (50 мл), затем н-гептаном (50 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C до постоянного веса с получением желаемого продукта, диэтил 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малоната (Соединение 2-(7-тозил-25a, 6,2 теоретическое 9,81 г, выход 63,2%) в виде не совсем белого порошка, который использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. Для диэтил-2-(7тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малоната: 1 H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,98 (с, 1Н), 8,12 (д, 2Н), 7,77 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 6,72 (д, 1Н), 5,10 (с, 1Н), 4,25 (м, 4Н), 2,42 (с, 3H), 1,27 (м, 6H) м.д.; $C_{20}H_{21}N_3O_6S$ (MM, 431,46), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 432,3 (M⁺ + H).

Стадия 3. Этил 2-(7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетат (Соединение 26a):

Раствор диэтил-2-(7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малоната (Соединение 25а, 4,0 г, 9,27 ммоль) в этаноле (EtOH, 20 мл) обрабатывали раствором 21%

этоксида натрия в этаноле (NaOEt, 21 мас.%, 0,30 г, 0,927 ммоль, 0,10 экв.) при температуре окружающей среды и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили 0,1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (10 мл) и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂) с получением желаемого продукта, этил 2-(7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата (Соединение 26а, 2,08 г, теоретическое 3,33 г выход 62,6%), в виде не совсем белого порошка, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для этил-2-(7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата: 1 H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,96 (c, 1H), 8,11 (д, 2H), 7,75 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 4,19 (к, 2H), 4,30 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,25 (т, 3H) м.д.; C_{17} H₁₇N₃O₄S (MM, 359,40), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 360,2 (М $^{+}$ + H).

Стадия 4. Этил 2-(7H-пирроло[2,3-d]тиримидин-4-ил)ацетат (Соединение 27а):

Раствор диэтил-2-(7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малоната (Соединение 25а, 4,0 г, 9,27 ммоль) в этаноле (EtOH, 20 мл) обрабатывали раствором 21% этоксида натрия в этаноле (NaOEt, 21 мас.%, 3,0 г, 9,27 ммоль, 1,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 65-75°С и перемешивали при 65-75°С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили 1,0 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂) с получением желаемого продукта, этил 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата (Соединение 27а, 1,3 г, теоретическое 1,9 г выход 68,3%), в виде не совсем белого порошка, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для этил-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата: 1 H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 11,40 (шир. с, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 4,23 (к, 2H), 4,13 (с, 2H), 1,27 (т, 3H) м.д.; C_{10} H₁₁N₃O₂ (ММ, 205,22), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 206,2 (М $^{+}$ + H).

Стадия 5. 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетат натрия (Сединение 5b):

Раствор этил 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата (Соединение 27а, 1,2 г, 5,85 ммоль) в ацетоне (10 мл) и ТГФ (10 мл) обрабатывали водным раствором 6 н. гидроксида натрия (6 н. NаOH, 1,462 мл, 8,77 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием и выделенные твердые вещества суспендировали в метаноле (МеОН, 4,0 мл). Затем к полученной суспензии добавляли ацетон (15 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали ацетоном (2×5 мл) и сушили в вакууме с получением желаемого продукта, 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата натрия (Соединение 5b, 1,1 г, теоретическое 1,164 г выход 94,5%), в виде не совсем белого порошка, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата натрия: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,36 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,40 (д, 1H),

3,61 (c, 2H) м.д.; $C_8H_6N_3NaO_2$ (MM 199,15; $C_8H_7N_3O_2$ для соответствующей кислоты, MM 177,16), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 178,1 (М $^+$ + H).

Стадия 6. 2-(7H-тирроло[2,3-d] тиримидин-4-ил) уксусная кислота (Соединение 5а): Раствор этил 2-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) ацетата (Соединение 27а, 1,2 г, 5,85 ммоль) в ацетоне (10 мл) и ТГФ (10 мл) обрабатывали водным раствором 6 н. гидроксида натрия (6 н. NаОН, 1,462 мл, 8,77 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Затем реакционную смесь обрабатывали раствором 1 н. водной хлористоводородной кислоты (1 н. HCl, 9,0 мл) перед концентрацией при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂) с получением желаемого продукта, 2-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) уксусной кислоты (Соединение 5а, 0,83 г, теоретическое 1,04 г выход 79,8%), в виде не совсем белых твердых веществ, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для 2-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) уксусной кислоты: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,01 (широкий с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,57 (д, 1H),

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области техники из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

3,66 (c, 2H) м.д.; $C_8H_7N_3O_2$ (MM, 177,16), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 178,1 (M⁺ + H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения руксолитиниба или его соли, включающий: осуществление взаимодействия соединения формулы 3:

3,

или его соли с реагентом, который представляет собой соль формулы 2a или ее соль, или соединение формулы 2b:

где Х представляет собой противоанион.

2. Способ по п. 1, при этом способ получения руксолитиниба или его соли включает:

осуществление взаимодействия соединения формулы 3:

3,

или его соли с реагентом, который представляет собой соль формулы 2a или соединение формулы 2b:

где X⁻ представляет собой противоанион.

- 3. Способ по п. 2, в котором соединение формулы 3 или его соль представляет собой хиральную соль соединения формулы 3.
- 4. Способ по п. 3, в котором хиральную соль получают путем осуществления взаимодействия соединения формулы 3 с оптически активной формой кислоты, выбранной из миндальной кислоты, 2-хлорминдальной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, 3-бромкамфор-8-сульфокислоты, 10-камфорсульфокислоты,

дибензоилвинной кислоты, ди-п-толуоилвинной кислоты, 2-амино-7,7-диметилбициклоп[2,2,1]гептан-1-метиленсульфоновой кислоты и 2-акриламид-7,7-диметилбицикло[2,2,1]гептан-1-метиленсульфоновой кислоты.

- 5. Способ по п. 3, в котором хиральная соль представляет собой L-(+)-тартратную соль соединения формулы 3.
 - 6. Способ по п. 3, в котором соединение формулы 3 или его соль имеет формулу 3а:

3a.

7. Способ по любому из пп. 5-6, в котором L-(+)-тартратную соль формулы 3 получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения 7а

7a

с L-винной кислотой.

8. Способ по п. 7, в котором соединение формулы 7а получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы ба:

6a

с гидразином.

- 9. Способ по любому из пп. 2-8, в котором X^- выбран из Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- и ClO_4^- .
 - 10. Способ по любому из пп. 2-8, в котором X^- представляет собой Cl^- .
- 11. Способ по любому из пп. 2-10, в котором реагент представляет собой соль формулы 2а.
- 12. Способ по любому из пп. 2-8, в котором реагент представляет собой соединение формулы 2b.
- 13. Способ по любому из пп. 2-12, в котором соль формулы 2а или соединение формулы 2b получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 1а:

1a.

или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

- 14. Способ по п. 13, в котором реагент Вильсмайера получают способом, включающим осуществление взаимодействия диметилформамида с хлорирующим агентом.
- 15. Способ по п. 13, в котором хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора и трифосгена.
- 16. Способ по п. 13, в котором хлорирующий агент представляет собой оксалилхлорид.
- 17. Способ по любому из пп. 13-16, в котором продукт осуществления взаимодействия с реагентом Вильсмайера имеет формулу 2d:

2d.

18. Способ по п. 17, дополнительно включающий осуществление взаимодействия соли формулы 2d:

2d

с основанием с образованием соли формулы 2с:

2c.

19. Способ по любому из пп. 13-16, в котором осуществление взаимодействия с реагентом Вильсмайера дает соль формулы 2с:

2c.

20. Способ по любому из пп. 18-19, дополнительно включающий: осуществление взаимодействия соли формулы 2c:

2c

с солью формулы M^+X^- с образованием соли формулы $2a^-$, где:

М⁺ представляет собой противокатион; и

Х представляет собой противоанион, отличный от С1.

- 21. Способ по любому из пп. 18-20, в котором соединение формулы 2b получают способом, включающим осуществление взаимодействия соли формулы 2a или соли формулы 2c с основанием с образованием соединения формулы 2b.
- 22. Способ по любому из пп. 13-21, в котором соединение формулы 1а или его соль получают способом, включающим:

снятие защиты с соединения формулы 1аР:

1aP

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

- 23. Способ по п. 22, в котором P^1 выбран из $(R^1)_3 Si$, где R^1 представляет собой $C_{1\text{-}6}$ алкил.
- 24. Способ по п. 23, в котором ${\bf R}^1$ представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.
- 25. Способ по любому из пп. 22-24, в котором соединение формулы 1aP получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 2Р:

2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

26. Способ по п. 25, в котором соединение формулы 2P получают способом, включающим:

защиту соединения формулы 12а:

12a

с образованием соединения формулы 2Р.

- 27. Способ по п. 26, в котором защита включает осуществление взаимодействия соединения формулы 12a с гидридом щелочного металла и P^1 -Y, где Y представляет собой галоген.
- 28. Способ по п. 27, в котором P^1 -Y представляет собой $(R^1)_3$ Si-Y, где Y представляет собой галоген, а R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.
- 29. Способ по любому из пп. 26-28, в котором соединение формулы 12а получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 11а:

11a

или его соли с сильной кислотой.

30. Способ по п. 29, в котором соединение формулы 11а или его соль получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 10а:

10a

или его соли с хлоридом (метоксиметил)трифенилфосфония и основанием.

31. Способ по п. 30, в котором соединение формулы 10а или его соль получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 9а:

9a

с аммиаком.

32. Способ по п. 31, в котором соединение формулы 9а получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 8а:

8a

с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

- 33. Способ по п. 32, в котором реагент Вильсмайера получают способом, включающим осуществление взаимодействия диметилформамида с хлорирующим агентом.
- 34. Способ по любому из пп. 26-28, в котором соединение формулы 12а получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 15а:

15a

с хлорирующим агентом.

- 35. Способ по п. 34, в котором соединение формулы 15а получают способом, включающим:
 - (і) осуществление взаимодействия соединения формулы 14а:

14a

с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла с получением соединения формулы 14аа:

14аа; и

- (ii) осуществление взаимодействия соединения формулы 14aa с сильной кислотой.
- 36. Способ по п. 35, в котором соединение формулы 14а получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 13а:

13a

с диэтилацеталем бромацетальдегида и трет-амилоксидом натрия.

37. Способ по любому из пп. 13-21, в котором соединение формулы 1а или его соль получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 23Р:

23P

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

- 38. Способ по п. 37, в котором восстановление соединения формулы 23Р осуществляют способом, включающим осуществление взаимодействия соединения формулы 23Р с газообразным водородом в присутствии катализатора.
- 39. Способ по любому из пп. 37-38, в котором соединение формулы 23Р получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 22Р:

22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

40. Способ по п. 39, в котором соединение формулы 22P получают способом, включающим:

защиту соединения формулы 22а:

22a.

с образованием соединения формулы 22Р.

- 41. Способ по п. 40, в котором защита включает осуществление взаимодействия соединения формулы 22a с гидридом щелочного металла и P^2 -Y, где Y представляет собой галоген.
- 42. Способ по п. 41, в котором P^2 представляет собой $(R^1)_3Si$, где R^1 представляет собой $C_{1\text{-}6}$ алкил.
- 43. Способ по любому из пп. 13-21, в котором соединение формулы 1а или его соль получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 18а:

18a

с кислотой с образованием соединения формулы 1а.

44. Способ по п. 43, в которомо соединение формулы 18а или его соль получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 17а:

17a

- с формамидинацетатом и триэтилортоформиатом с образованием соединения формулы 17а.
- 45. Способ по п. 44, в котором соединение формулы 17а или его соль получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 20а:

20a

с соединением формулы 21а:

21a

с образованием соединения формулы 17а.

46. Способ по п. 45, в котором соединение формулы 20a или его соль получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 19а:

19a

- с бром-1,1-диметоксиэтаном и основанием с образованием соединения формулы 20a.
- 47. Способ по п. 46, в котором основание представляет собой карбонат щелочного металла.
- 48. Способ по п. 44, в котором соединение формулы 17а или его соль получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 16а:

16a

с этилацетатом и основанием с образованием соединения формулы 17а.

49. Способ по п. 48, в котором основание представляет собой алкоксид щелочного металла.

50. Способ по любому из пп. 2-12, в котором соль формулы 2а или соединение формулы 2b получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 5а:

5a,

или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида.

- 51. Способ по п. 50, в котором реагент Вильсмайера получают способом, включающим осуществление взаимодействия диметилформамида с хлорирующим агентом.
- 52. Способ по п. 51, в котором хлорирующий агент выбран из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора и трифосгена.
- 53. Способ по п. 51, в котором хлорирующий агент представляет собой оксалилхлорид.
- 54. Способ по любому из пп. 50-53, в котором продукт осуществления взаимодействия с реагентом Вильсмайера имеет формулу 2d:

2d.

55. Способ по п. 54, дополнительно включающий осуществление взаимодействия соли формулы 2d:

2d

с основанием с образованием соли формулы 2с:

2c.

56. Способ по любому из пп. 50-53, в котором осуществление взаимодействия с реагентом Вильсмайера дает соль формулы 2c:

2c.

57. Способ по любому из пп. 55-56, дополнительно включающий:

осуществление взаимодействия соли формулы 2с:

2c,

с солью формулы $M^{+}X^{-}$ с образованием соли формулы $2a^{-}$, где:

M⁺ представляет собой противокатион; и

Х представляет собой противоанион, отличный от С1.

- 58. Способ по любому из пп. 55-57, в котором соединение формулы 2b получают способом, включающим осуществление взаимодействия соли формулы 2a или соли формулы 2c с основанием с образованием соединения формулы 2b.
- 59. Способ по любому из пп. 50-58, в котором соединение формулы 5а или его соль получают способом, включающим:

гидролиз соединения формулы 27а:



27a

в воде в присутствии основания.

- 60. Способ по п. 60, в котором основание, используемое для гидролиза соединения формулы 27а, представляет собой гидроксид натрия; и соединение формулы 5а или его соль представляет собой натриевую соль соединения формулы 5а.
- 61. Способ по п. 61, дополнительно включающий осуществление взаимодействия натриевой соли соединения формулы 5а с сильной кислотой.
- 62. Способ по любому из пп. 59-61, в котором соединение формулы 27а получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 26Р:

26P

с сильной кислотой, где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

- 63. Способ по п. 62, в котором P^1 представляет собой п-толуолсульфонил.
- 64. Способ по любому из пп. 62-63, в котором соединение формулы 26Р получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 25Р:

EtO₂C CO₂Et

25P

с алкоксидом щелочного металла с образованием соединения формулы 26P, где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

65. Способ по п. 64, в котором соль формулы 25Р получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы 2Р:

2P

- с диэтилмалонатом и основанием, где ${\bf P}^1$ представляет собой аминозащитную группу.
- 66. Способ по любому из пп. 1-65, в котором руксолитиниб или его соль представляют собой фосфат руксолитиниба.
- 67. Способ по п. 66, в котором фосфат руксолитиниба получают способом, включающим осуществление взаимодействия руксолитиниба с фосфорной кислотой.
- 68. Способ получения руксолитиниба или его соли, включающий осуществление взаимодействия соли формулы 2c:

2c,

с L-(+)-тартратной солью соединения формулы 3:

3,

с образованием руксолитиниба или его соли.

69. Способ по п. 68, в котором L-(+)-тартратная соль соединения формулы 3 представляет собой соль формулы 3а:

$$\begin{array}{c|c} & OH \\ & \vdots \\ & NH_2 \end{array} \bullet \begin{array}{c} OH \\ & \vdots \\ & HO_2C \end{array} \begin{array}{c} OH \\ & \vdots \\ & OH \end{array} \begin{array}{c} OH \\ & \vdots \\ & OH \end{array}$$

3a.

70. Способ по п. 69, в котором соль формулы 2с получают способом, включающим осуществление взаимодействия соли формулы 2d:

2d

с основанием с образованием соли формулы 2с.

- 71. Способ по п. 70, в котором соль формулы 2d получают способом, включающим:
- (а) осуществление взаимодействия соединения формулы 2Р:

2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения формулы 1aP:

1aP

(b) снятие защиты с соединения формулы 1aP с образованием соединения формулы 1a:

1a

или его соли; и

(c) осуществление взаимодействия соединения формулы 1a или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида и хлорирующего агента, с образованием соли формулы 2d;

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

72. Способ по п. 70, в котором соль формулы 2d получают способом, включающим: осуществление взаимодействия соединения формулы 22P:

22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения формулы 23P:

23P;

восстановление соединения формулы 23Р с образованием соединения формулы 1а:

1a

или его соли; и

(c) осуществление взаимодействия соединения формулы 1a или его соли с реагентом Вильсмайера, полученным из диметилформамида и хлорирующего агента, с образованием соли формулы 2d;

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

73. Способ по пп. 69-72, в котором соль формулы 3а получают способом, включающим:

осуществление взаимодействия соединения формулы ба:

6a

с гидразином с образованием соединения формулы 7а:

7а; и

- (b) осуществление взаимодействия соединения формулы ба с L-винной кислотой с образованием соли формулы 3а.
 - 74. Соединение или соль, выбранные из:

, где X^{-} представляет собой противоанион, отличный от Cl^{-} ;

или

75. Кристаллическая форма соли формулы 2d:

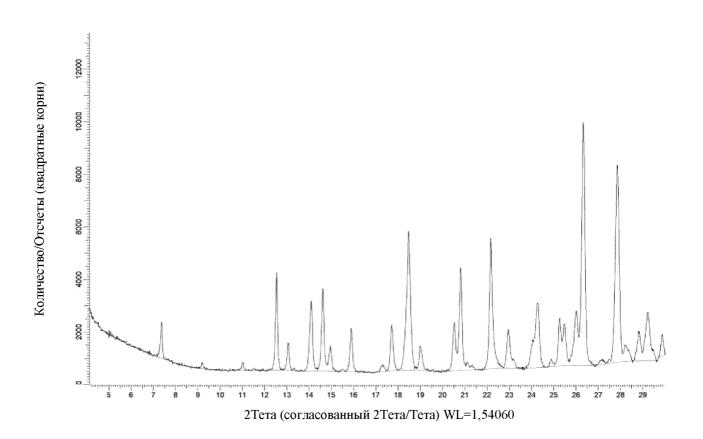
2d

выбранная из формы I и формы II.

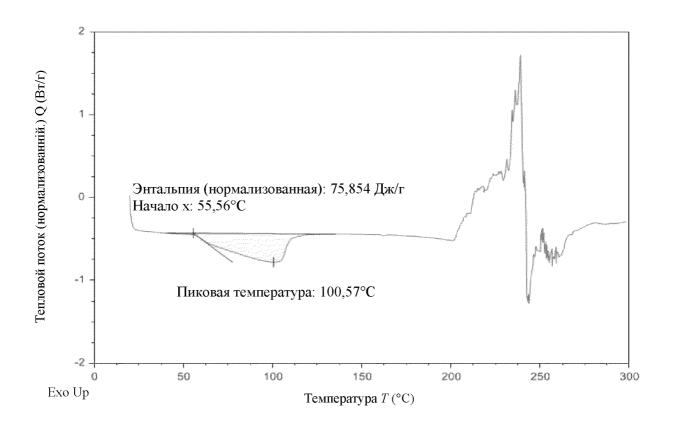
76. Кристаллическая форма соли формулы 3а:

3a.

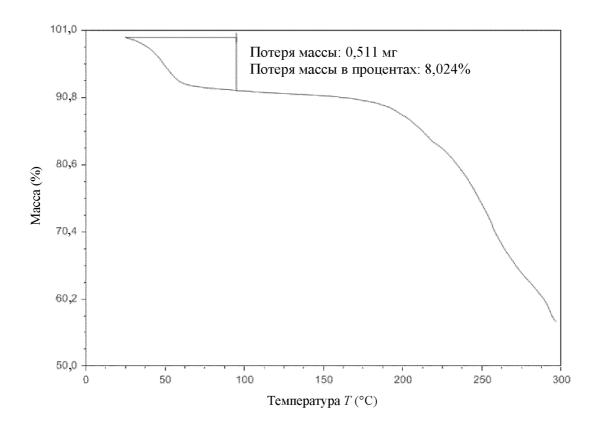
По доверенности



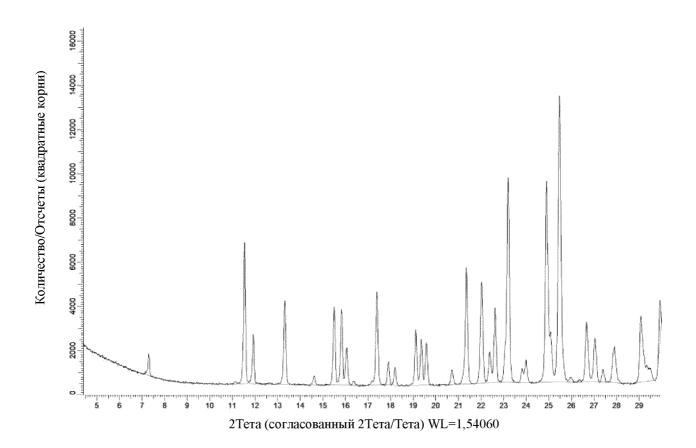
Фиг. 1



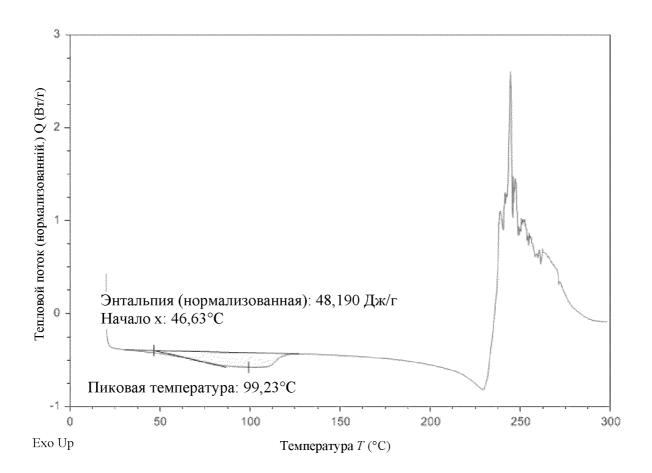
Фиг. 2



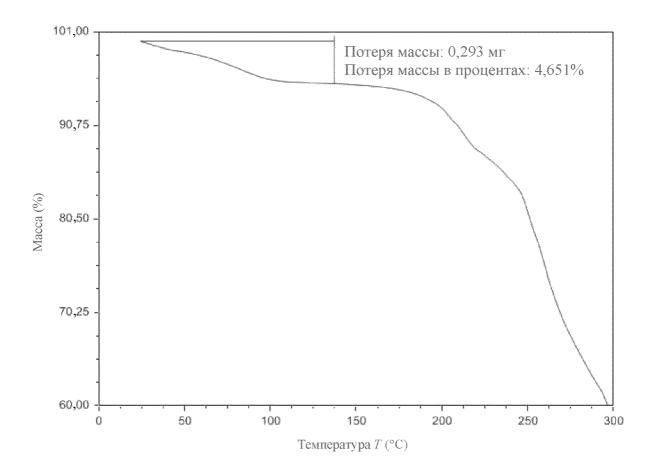
Фиг. 3



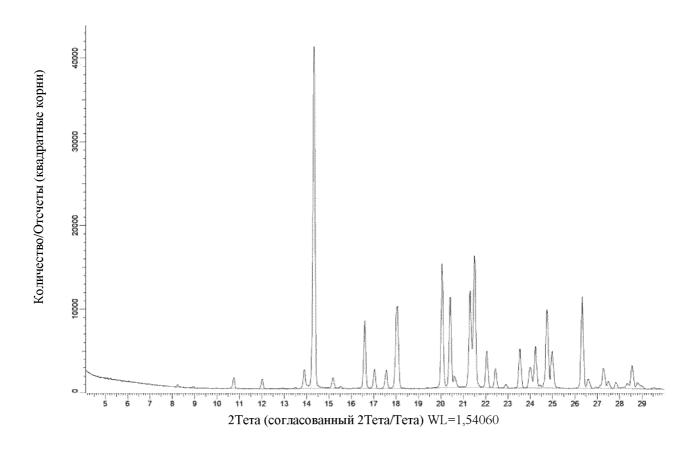
Фиг. 4



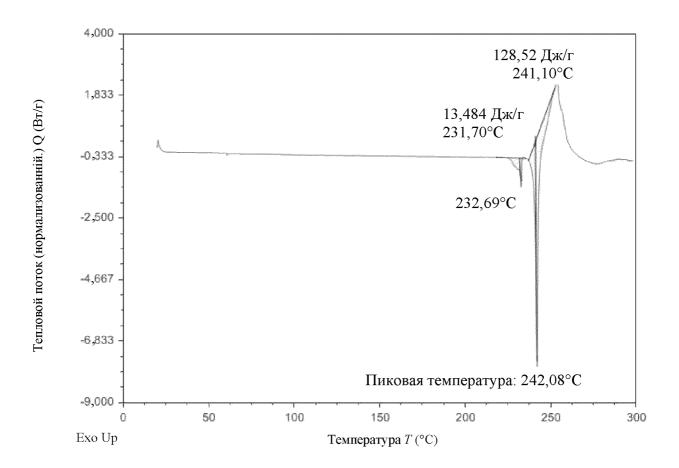
Фиг. 5



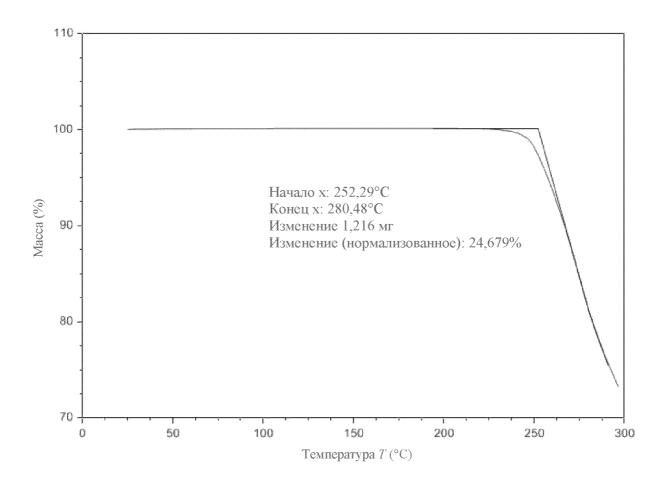
Фиг. 6



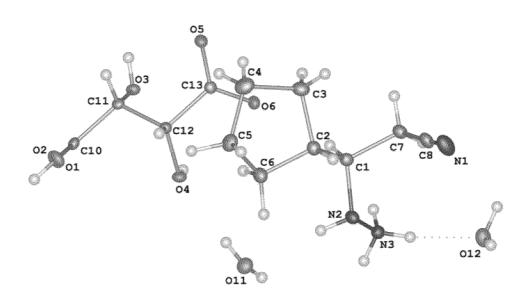
Фиг. 7



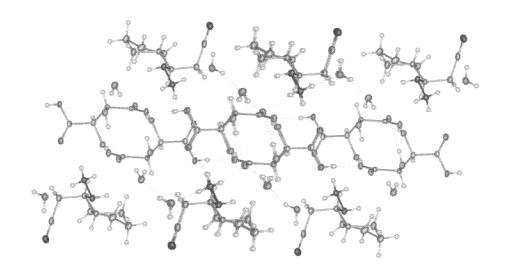
Фиг. 8



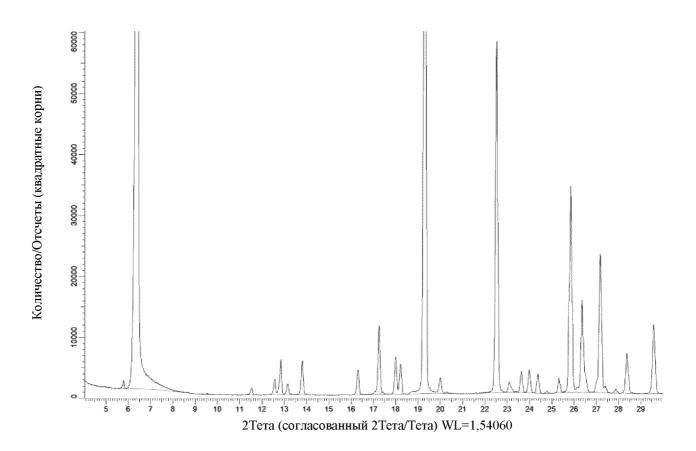
Фиг. 9



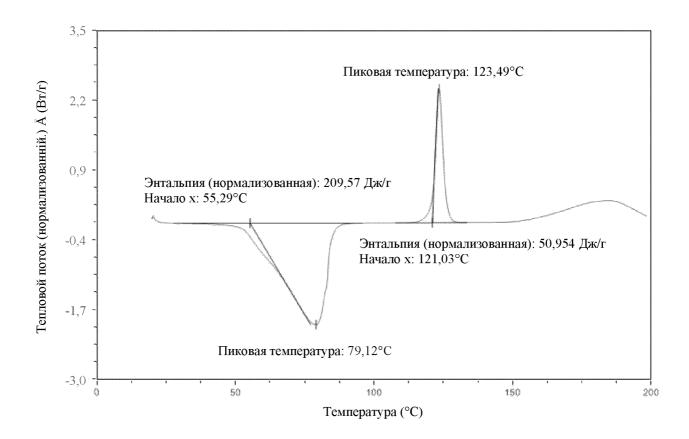
Фиг. 10А



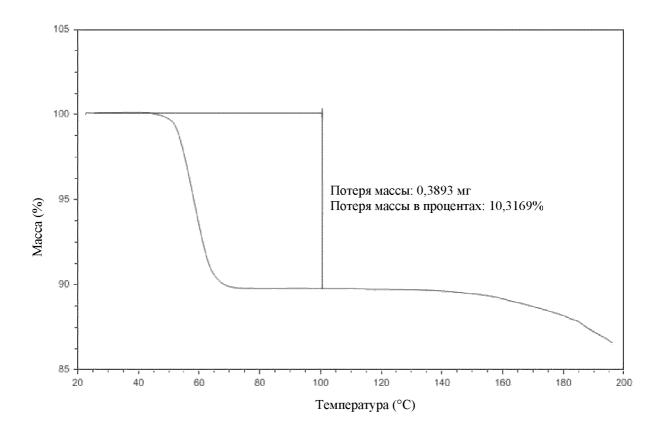
Фиг. 10В



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13