

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201400575 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2015.02.27

(22) Дата подачи заявки  
2010.01.14

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
C07F 5/04 (2006.01)  
C07F 7/08 (2006.01)  
C07D 239/30 (2006.01)  
C07D 239/42 (2006.01)  
C07D 231/16 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ JAK КИНАЗ И РОДСТВЕННЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 61/144,991

(32) 2009.01.15

(33) US

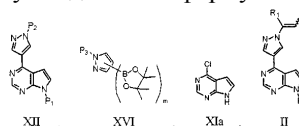
(62) 201170935; 2010.01.14

(71) Заявитель:  
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

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

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение касается способов получения синтетических промежуточных соединений формулы XII, XVI, XIa, используемых для синтеза хиральных замещенных пиразолилпирроло[2,3-d]пиримидинов, которые полезны как ингибиторы Янус киназ семейства протеинтирозинкиназ (JAK) для лечения воспалительных заболеваний, миелопролиферативных нарушений и других заболеваний. Изобретение также относится к промежуточному соединению формулы II.



201400575

A1

A1

201400575

**СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЯК КИНАЗ И РОДСТВЕННЫХ  
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

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

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

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

JAK семейство играет роль в цитокин-зависимой регуляции пролиферации и функции клеток, включенных в иммунную реакцию. JAK/STAT путь, и, в частности, все четыре члена семейства JAK, как предполагается, играют роль в патогенезе астматической реакции, хроническом обструктивном пульмонарном заболевании, бронхите и других родственных воспалительных заболеваниях нижних дыхательных путей. Кроме того, множественные цитокины, которые передают сигнал через JAK киназы, связаны с воспалительными заболеваниями или состояниями верхних дыхательных путей, такими как те, что поражают нос и синусы

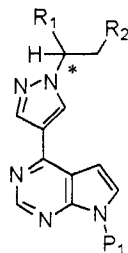
(например, ринит, синусит), независимо от того, являются ли они классическими аллергическими реакциями или нет. JAK/STAT путь также, как подразумевается, играет роль в воспалительных заболеваниях/состояниях глаза, включая, но не ограничиваясь этим, ирит, увеит, склерит, конъюнктивит, также как и хронические аллергические реакции. Таким образом, ингибирование JAK киназ может играть полезную роль в терапевтическом лечении этих болезней.

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

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

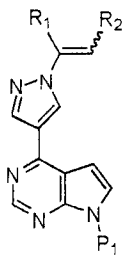
#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение представляет, *inter alia*, способы получения композиции, содержащей соединение формулы I:



I

которые включают реакцию соединения формулы II:



II

с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования;

где:

\* указывает на хиральный углерод;

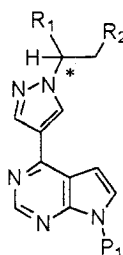
R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила;

R<sub>2</sub> выбирают из -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)O-R<sub>3</sub> и циано;

R<sub>3</sub> выбирают из C<sub>1-4</sub> алкила или C<sub>1-4</sub> фторалкила; и

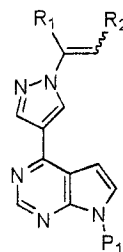
P<sub>1</sub> является защитной группой.

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



I

включающие реакцию соединения формулы II:



II

с газообразным водородом в присутствии рутениевого или родиевого катализатора, имеющего L<sub>1</sub>, где L<sub>1</sub> является хиральным фосфиновым лигандом;

где:

\* указывает на хиральный углерод;

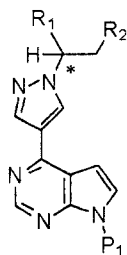
$R_1$  выбирают из  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  фторалкила;

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

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

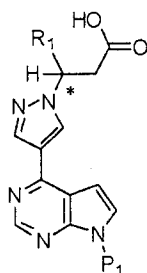
$P_1$  является защитной группой.

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



I

с металлическим гидроксидом с образованием соединения формулы Ic:



Ic

где:

\* указывает на хиральный углерод;

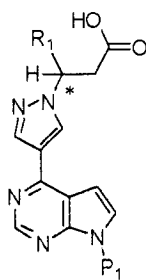
$R_1$  выбирают из  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  фторалкила;

$R_2$  является  $-C(=O)O-R_3$ ; и

$P_1$  является защитной группой.

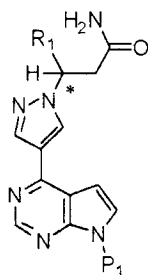
Настоящее изобретение также представляет способ превращения соединения формулы Ic в соединение формулы Ib, включающий реакцию соединения формулы Ic:

6



Ic

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



Ib

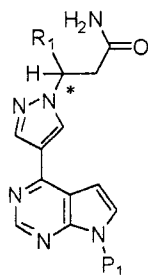
где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

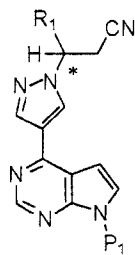
P<sub>1</sub> является защитной группой.

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



Ib

в условиях дегидратации с образованием соединения формулы Ia:



Ia

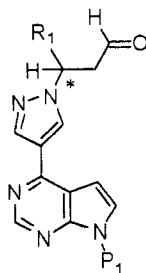
где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

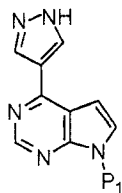
P<sub>1</sub> является защитной группой.

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



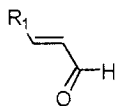
Id

которые включают реакцию соединения формулы IV:



IV

с соединением формулы V:



V

в присутствии хирального амина и органической кислоты;

где:

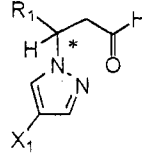
\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и



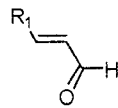
R<sub>1</sub> является защитной группой.

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



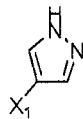
VI

которые включают реакцию соединения формулы V:



V

с соединением формулы VII:



VII

в присутствии хирального амина и органической кислоты;

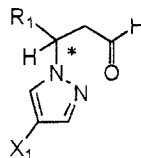
где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

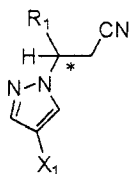
X<sub>1</sub> является галогеном.

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



VI

аммиаком или гидроксидом аммония и йодом с образованием соединения формулы VIII:



VIII

где:

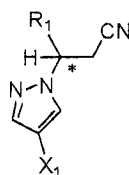
\* указывает на хиральный углерод;

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

$R_1$  является защитной группой; и

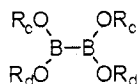
$X_1$  является галогеном.

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



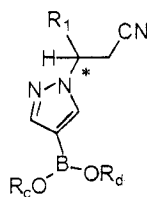
VIII

с соединением формулы B-1:



B-1

с образованием соединения формулы IX:



IX

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

$X_1$  является галогеном; и

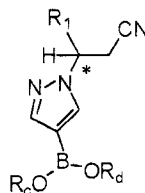
$R_c$  и  $R_d$ , каждый, выбирают, независимо, из H и  $C_{1-6}$  алкила;

или

$R_c$  и  $R_d$ , совместно с кислородными атомами, к которым они

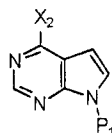
присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C<sub>1-4</sub> алкильными группами.

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



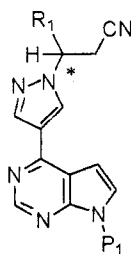
IX

с соединением формулы X:



X

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



Ia

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила;

X<sub>2</sub> является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом;

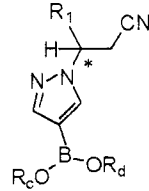
P<sub>1</sub> является защитной группой; и

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, выбирают, независимо, из H и C<sub>1-6</sub> алкила; или

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные

кислородные атомы, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C<sub>1-4</sub> алкильными группами.

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



IX

где:

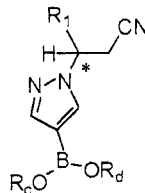
\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, представляет собой, независимо, C<sub>1-6</sub> алкил; или

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C<sub>1-4</sub> алкильными группами.

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



IX

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

где:

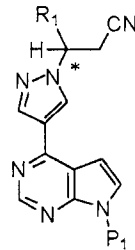
\* указывает на хиральный углерод;

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

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

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

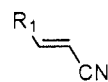
Настоящее изобретение представляет способы получения композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia:



Ia

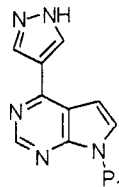
включающие:

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



D-1

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



IV

и

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

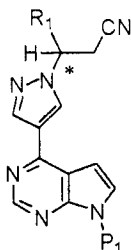
где:

\* отвечает хиральному углероду;

$P_1$  является защитной группой; и

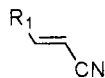
$R_1$  выбирают из  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  фторалкила.

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



Ia

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



D-1

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

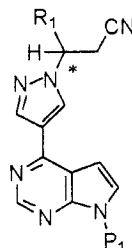
где:

\* отвечает хиральному углероду;

$P_1$  является защитной группой; и

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

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



Ia

которые включают пропускание композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia, через хиральную

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

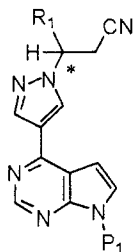
где:

\* отвечает хиральному углероду;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

P<sub>1</sub> является защитной группой.

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



Ia

включающие:

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

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

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

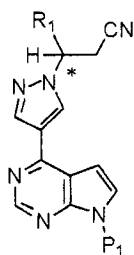
где:

\* отвечает хиральному углероду;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

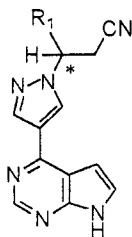
P<sub>1</sub> является защитной группой.

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



Ia

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



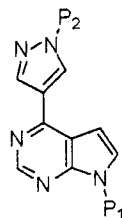
III

\* отвечает хиральному углероду;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

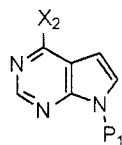
P<sub>1</sub> является защитной группой.

Настоящее изобретение также представляет способ получения соединения формулы XII:



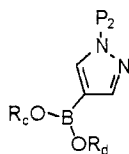
XII

включающий реакцию соединения формулы X:



X

с соединением формулы XIII:



XIII



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

где:

\* отвечает хиральному углероду;

X<sub>2</sub> является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом;

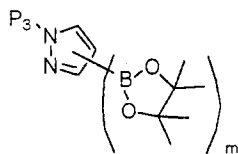
R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, представляет собой, независимо, H или C<sub>1-6</sub> алкил; или

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое является, необязательно, замещенным 1, 2, 3 или 4 C<sub>1-4</sub> алкильными группами; и

P<sub>1</sub> и P<sub>2</sub>, каждый, представляет собой, независимо, защитную группу.

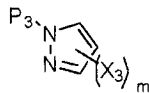
Настоящее изобретение также представляет способы получения соединения формулы XVI:



XVI

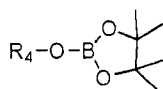
включающие:

(а) реакцию соединения формулы XVIII



XVIII

с приблизительно 1 или несколькими эквивалентами C<sub>1-6</sub> алкильного реактива Гриньяра или C<sub>1-6</sub> алкильного литиевого реактива с последующей обработкой приблизительно 1 или несколькими эквивалентами соединения формулы XVII:



XVII

и

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

где:

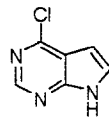
$R_3$  является защитной группой;

$X_3$  является галогеном;

$R_4$  является  $C_{1-6}$  алкилом; и

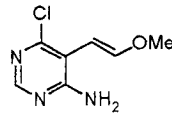
$m$  является целым числом, которое выбирают из 1 и 2.

Настоящее изобретение также представляет способ получения соединения формулы XIa:



XIa

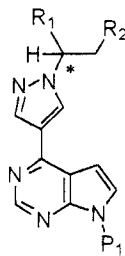
который включает обработку соединения формулы F-1:



F-1

кислотой в условиях, достаточных для получения соединения формулы XIa.

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



I

где:

\* отвечает хиральному углероду;

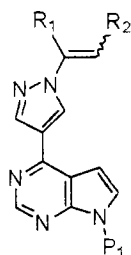
$R_1$  выбирают из  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  фторалкила;

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

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

$P_1$  является защитной группой.

Настоящее изобретение также представляет соединения формулы II:



II

где:

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

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

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

$P_1$  является защитной группой.

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

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В различных местах данной спецификации заместители соединений данного изобретения представлены в виде групп или в виде некоторого диапазона. В частности, предполагается, что данное изобретение включает каждую индивидуальную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин " $C_{1-6}$  алкил", как предполагается, представляет, индивидуально, метил, этил,  $C_3$  алкил,  $C_4$  алкил,  $C_5$  алкил и  $C_6$  алкил.

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

Термин "n-членный", где n является целым числом, описывает, обычно, число колецобразующих атомов в

составляющей, где число кольцеобразующих атомов равно  $n$ . Например, пиперидинил служит примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

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

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

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

Как здесь используется, фраза "замещенный, необязательно", означает незамещенный или замещенный. Как здесь используется, термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Как здесь используется, фраза "замещенный

оксо" означает, что два водородных атома удалены от атома углерода и заменены кислородом, связанным двойной связью с данным атомом углерода. Понятно, что замещение на данном атоме ограничивается валентностью.

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

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

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

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

содержит 2-10 или 2-6 углеродных атомов.

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

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

Как здесь используется, термин "три- $C_{n-m}$  алкилсилил" касается группы формулы -Si(алкил)<sub>3</sub>, где каждая алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах каждая алкильная группа имеет от 1 до 6 углеродных атомов.

Как здесь используется, термин "три- $C_{n-m}$  алкилсилилокси" касается группы формулы -OSi(алкил)<sub>3</sub>, где каждая алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах каждая алкильная группа имеет от 1 до 6 углеродных атомов.

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

Как здесь используется, термин "ариламино" касается группы формулы -NH(арил).

Как здесь используется, термин "карбокси" касается группы формулы -C(O)OH.

Как здесь используется, термин "циклоалкил", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается неароматической циклической углеводородной составляющей,

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

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

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

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

Как здесь используется, термин "гетероарил", "гетероарильное кольцо" или "гетероарильная группа", примененный отдельно или в комбинации с другими терминами, касается моноциклической или полициклической (например, имеющей 2, 3 или 4 слитых кольца) ароматической углеводородной составляющей, которая имеет один или несколько гетероатомных кольцевых членов, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах данное гетероарильное кольцо или группа

имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S. В некоторых вариантах данное гетероарильное кольцо или группа имеет 1 или 2 кольца. Когда данная гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного кольцевого члена, данные гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах данная гетероарильная составляющая может быть дополнительно слита с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничений, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил и тому подобное. В некоторых вариантах данная гетероарильная группа имеет от 1 до приблизительно 20 углеродных атомов, и в дополнительных вариантах от приблизительно 3 до приблизительно 20 углеродных атомов. В некоторых вариантах гетероарильная группа содержит от приблизительно 3 до приблизительно 14, от приблизительно 4 до приблизительно 14, от приблизительно 3 до приблизительно 7 или от 5 до 6 кольцообразующих атомов. В некоторых вариантах данная гетероарильная группа имеет от приблизительно 1 до приблизительно 4, от приблизительно 1 до приблизительно 3 или от приблизительно 1 до приблизительно 2 гетероатомов. На связывающую гетероарильную группу здесь ссылаются как на "гетероарилен."

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

Как здесь используется, термин "гетероциклоалкил" касается неароматических гетероциклов, включая циклизированный алкил, алкенил и алкинильную группы, где один или несколько кольцообразующих углеродных атомов заменен гетероатомом, таким как атом O, N или S. Гетероциклоалкильные группы включают моноциклическую и полициклическую (например, имеющую 2, 3 или 4 слитых кольца) системы, также как и спироциклы. Примеры "гетероциклоалкильных" групп включают морфолино, тиоморфолино,



пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тому подобное. Кольцеобразующие углеродные атомы и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть замещены, необязательно, оксо или сульфидо. В определение гетероциклоалкила также включены составляющие, которые имеют одно или несколько ароматических колец, слитых (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, фталимидилом, нафталимидилом и бензо производными гетероциклов. Данная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцеобразующий углеродный атом или кольцеобразующий гетероатом. Гетероциклоалкильная группа, содержащая слитое ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцеобразующий атом, включая кольцеобразующий атом данного слитого ароматического кольца. В некоторых вариантах данная гетероциклоалкильная группа имеет от приблизительно 1 до приблизительно 20 углеродных атомов, и в дополнительных вариантах - от приблизительно 3 до приблизительно 20 углеродных атомов. В некоторых вариантах гетероциклоалкильная группа содержит от приблизительно 3 до приблизительно 14, от приблизительно 4 до приблизительно 14, от приблизительно 3 до приблизительно 7 или от 5 до 6 кольцеобразующих атомов. В некоторых вариантах данная гетероциклоалкильная группа имеет от приблизительно 1 до приблизительно 4, от приблизительно 1 до приблизительно 3 или от приблизительно 1 до приблизительно 2 гетероатомов. В некоторых вариантах данная гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных или тройных связей. В некоторых вариантах данная гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных или тройных связей. На связывающую гетероциклоалкильную группу здесь ссылаются как на "гетероциклоалкилен."

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

Как здесь используется, термин "трифлатная группа"

касается трифторметилсульфонилокси группы.

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

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

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

Как здесь используется, термин "хиральная хроматография" или "хиральная хроматографическая колонка" или "хиральная колонка" касается хроматографического устройства или метода для разделения смесей энантиомеров или диастереомеров, которые растворены в подвижной фазе. Когда в сочетании с любым из вышеупомянутых терминов используется термин "препаративный", это означает, что данное устройство или метод имеют достаточный масштаб для выделения соответствующих количеств требуемого энантиомера или диастереомера. Иллюстративные методы разделения, подходящие для хиральной хроматографии, включают высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), сверхкритическую жидкостную хроматографию (СЖХ), обе в режиме пакетной обработки и непрерывной обработки, например, ХПС

(хроматография с псевдодвижущимся слоем), и родственные методы. В способе настоящего изобретения могут использоваться любые хроматографические методы для разделения рацемических соединений с получением оптически чистого требуемого энантиомера. Такие методы включают, но не ограничиваясь этим, традиционную одноколоночную пакетную хроматографию, непрерывную хроматографию, или стационарный, последовательный инъекционный способ (как описано, например, в патенте США № 5630943 и РСТ публикации № WO 98/51391). Непрерывные хроматографические методы включают, но не ограничиваясь этим, мультиколоночные непрерывные хроматографические методы, включая такие противоточные хроматографические процессы, как ХПС (как описано, например, в патентах США №№ 2985589, 4402832 и 4498991), или нестационарные непрерывные хроматографические методы, известные как "Varicol™" метод (как описано, например, в патентах США №№ 6136198, 6375839, 6413419 и 6712973).

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

Как здесь используется, термин "хиральная стационарная фаза" относится к стационарным фазам, в которых данным взаимодействующим агентом является энантиомерно обогащенный расщепляющий агент, например, иммобилизованный путем покрытия, путем химического связывания или путем инсолубилизации посредством сшивания на инертном материале-носителе. Подходящий инертный материал-носитель является, преимущественно, макропористым, например, структурированный полистирол, полиакриламид, полиакрилат, окись алюминия, кизельгур (диатомовый), кварц, каолин, оксид магния или диоксид титана. В некоторых вариантах данный инертный материал-носитель содержит силикагель. Средний диаметр частиц набивочного материала варьирует в зависимости от объемной скорости потока растворителя, текущего в данной хроматографической системе. В

некоторых вариантах, он составляет от 1 до 300 мкм, от 2 до 100 мкм, от 5 до 75 мкм или от 10 до 30 мкм. Соответствующий выбор среднего диаметра частиц набивочного материала поможет отрегулировать падение давления в данном хроматографическом процессе и эффективность набивочного материала. Примерами стационарных фаз, содержащих энантимерно обогащенный расщепляющий материал, являются, например, фазы, основанные либо на синтетических либо на природных хиральных полимерах, макроциклические фазы, лиганд-обменные фазы и фазы типа пиркловских. Такие хиральные стационарные фазы известны и имеются в продаже. В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза дериватизирована с, по меньшей мере, одним производным сахара, и, в частности, является дериватизированным полисахаридом, который выбирают из амилозного, целлюлозного, хитозанового, ксиланового, курдланового, декстранового и инуланового класса полисахаридов. В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза является членом амилозного или целлюлозного класса полисахаридов. В частности, подходят эфиры и карбаматы этих материалов. В дополнительных вариантах хиральную стационарную фазу выбирают из целлюлоза фенолкарбаматных производных, таких как целлюлоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel Chemical Industries, Ltd. (Daicel), в виде "Chiralcel<sup>®</sup> OD" или "Chiralpak<sup>®</sup> IB", где данное карбаматное производное связано с целлюлозным остовом); целлюлоза трибензоатные производные, такие как целлюлоза три 4-метилбензоат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel<sup>®</sup> OJ"); целлюлоза трициннамат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel<sup>®</sup> OK"); амилаза фенол- и бензилкарбаматных производных, таких как амилоза трис[(S)- $\alpha$ -метилбензилкарбамат] (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak<sup>®</sup> AS"); амилоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak<sup>®</sup> AD" или "Chiralpak<sup>®</sup> IA", где данное карбаматное производное связано с амилозным остовом); амилоза 3,4-замещенный фенолкарбамат или амилоза 4-замещенный фенолкарбамат; и амилоза трициннамат. В некоторых вариантах данная хиральная фаза является членом семейства фаз

Пиркла (Pirkle); предпочтение отдается (S,S) Whelk-O<sup>®</sup>1 и (R,R) Whelk-O<sup>®</sup>1 (имеются на фирме Regis technologies Inc.).

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

В жидкостной хроматографии могут использоваться C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> спирты или смеси этих спиртов с углеводородами, например, н-гексаном или н-гептаном. В сверхкритической хроматографии могут использоваться смеси диоксида углерода и полярных протонных растворителей, например, метанола. Оптимальный растворитель (комбинация) может быть отобран с использованием известных в данной отрасли методов. При использовании другой стационарной фазы может быть найден иной оптимальный растворитель (комбинация).

Соединения настоящего изобретения также включают

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

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

Реакции описанных здесь процессов могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть в значительной мере нереакционными в

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

Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутил хлорид, дихлорметан, тетрачлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан,  $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси и тому подобное.

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

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

Подходящие апротонные растворители могут включать, в

качестве примера и без ограничений, тетрагидрофуран (ТГФ), N,N-диметилформаид (ДМФА), N,N-диметилацетаид (ДМА), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (ДМПИ), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (ДМИ), N-метилпирролидинон (НМП), формаид, N-метилацетаид, N-метилформаид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформаид, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропионаид, тетраметилмочеина, нитрометан, нитробензол или гексаметилфосфораид.

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, м-, о- или п-ксилен, октан, индан, нонан или нафталин.

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

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

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

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



как кислые соли присоединения.

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

Иллюстративные основания включают гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия и карбонат калия. Некоторые иллюстративные сильные основания включают, но не ограничиваясь этим, гидроксид, алкоксиды, металлические амиды, металлические гидриды, металлические диалкиламины и ариламины, где алкоксиды включают литиевые, натриевые и калиевые соли метила, этила и трет-бутил оксиды; металлические амиды включают амид натрия, амид калия и амид лития; металлические гидриды включают гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и металлические диалкиламины включают натриевые и калиевые соли метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, трет-бутила, триметилсилила и циклогексил замещенные амиды.

Настоящее изобретение также включает солевые формы описанных здесь соединений. Примеры солей (или солевых форм) включают, но не ограничиваясь этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочи, или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и тому подобное. В общем солевые формы могут быть получены путем реакции свободного основания или кислоты со стехиометрическими количествами или с избытком необходимой солеобразующей неорганической или органической кислоты или

основания в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей. Перечни подходящих солей можно найти в работе Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, с. 1418, которая включена здесь в своей полноте путем отсылки.

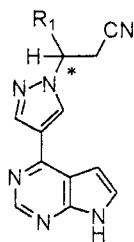
После получения соединений в соответствии с описанными здесь способами, могут быть использованы обычные операции выделения и очистки, такие как концентрирование, фильтрация, экстракция, твердофазная экстракция, рекристаллизация, хроматография и тому подобное, для выделения необходимых продуктов.

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

#### СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

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

ингибитора или его промежуточного соединения.



III

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

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

Описанные здесь способы включают методы получения соединений и промежуточных соединений и их композиций, где  $R_1$  выбирают из цикlopентила, метила и трифторметила. В некоторых вариантах  $R_1$  является цикlopентилом или циклопропилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является цикlopентилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является метилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является трифторметилом. Эти варианты применимы к любым промежуточным

соединениям или соединениям, описанным здесь, в любом из соответствующих методов.

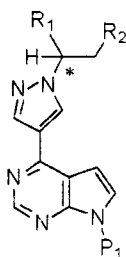
В некоторых вариантах данный способ может использоваться для получения соединения формулы III, которое является 3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрилом или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах данный способ может быть использован для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

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

#### I. Способы каталитического гидрирования (включая методы асимметрического гидрирования)

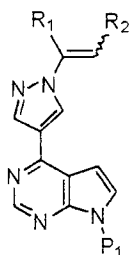
Соединения формулы III могут быть получены путем каталитического гидрирования соединения формулы II с получением соединения формулы I, которое затем может быть превращено в соединение формулы III посредством стадий трансформирования и/или депротектирования функциональной группы. В некоторых вариантах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

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



I

который включает реакцию соединения формулы II:



II

с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования;

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

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

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

$P_1$  является защитной группой.

В некоторых вариантах  $R_1$  выбирают из цикlopентила, метила и трифторметила. В некоторых вариантах  $R_1$  является цикlopентилом или циклопропилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является цикlopентилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является метилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является трифторметилом.

В некоторых вариантах  $R_2$  является  $-C(=O)O-R_3$ . В некоторых вариантах  $R_2$  является  $-C(=O)OCH_3$ . В некоторых вариантах  $R_2$  является циано.

В некоторых вариантах  $R_3$  выбирают из  $C_{1-4}$  алкила. В некоторых вариантах  $R_3$  выбирают из метила.

Фигурный символ для связи, соединенной с  $R_2$ , указывает, что данное соединение может быть в (E)- или (Z)-конформации. В некоторых вариантах, когда  $R_2$  является циано или  $-C(=O)-NH_2$ ,

данное соединение формулы II является (Z)-изомером, и когда R<sub>2</sub> является -C(=O)O-R<sub>3</sub>, данное соединение формулы II является (E)-изомером. В некоторых вариантах данное соединение формулы II является (Z)-изомером. В некоторых вариантах соединение формулы II является (E)-изомером.

В некоторых вариантах P<sub>1</sub> является -CH<sub>2</sub>OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. В некоторых вариантах P<sub>1</sub> выбирают из -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Соответствующие P<sub>1</sub> защитные группы включают, но не ограничиваясь этим, защитные группы для аминов, описанные в работе Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с. 696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. В некоторых вариантах защитная группа для данной группы P<sub>1</sub> представляет собой такую группу, которая является стабильной в условиях для удаления защитной группы P<sub>2</sub> на других стадиях способа, описанного ниже. В некоторых вариантах P<sub>1</sub> является группой, которая резистентна к кислотным условиям при комнатной температуре. В некоторых вариантах P<sub>1</sub> является группой, которая не удаляется в среде хлористоводородной кислоты с нормальностью от приблизительно 1 до приблизительно 5 н. при комнатной температуре, при температуре от приблизительно 10 до приблизительно 40°C, при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 40°C или при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах P<sub>1</sub> представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), или 2-тетрагидропиранил (THP). В некоторых вариантах P<sub>1</sub>

представляет собой три ( $C_{1-4}$  алкил) силил (например, три (изопропил) силил). В некоторых вариантах  $R_1$  является 1,1-диэтоксиметилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является 2-(триметилсилил)этоксиметилом (SEM). В некоторых вариантах  $R_1$  является N-пивалоилоксиметилом (POM).

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

В других вариантах данный способ дает композицию, содержащую энантиомерный избыток (R)- или (S)-энантиомера соединения формулы I. В общем, когда требуется энантиомерный избыток соединения формулы I, используется катализатор асимметричного гидрирования. В некоторых вариантах катализатором гидрирования является рутениевый или родиевый катализатор, имеющий  $L_1$ ; где  $L_1$  является хиральным лигандом. В данной области известно множество подходящих катализаторов. В некоторых вариантах используются хиральные фосфиновые лиганды. Активные катализаторные системы (металлические, лигандные и аддитивные) могут быть сгенерированы *in situ* в процессе реакции или сгенерированы до данной реакции.

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

В некоторых вариантах заранее известно, какой энантиомер соединения формулы I будет получен с помощью конкретного

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

(i) реакции соединения формулы II с газообразным водородом в присутствии рутениевого или родиевого катализатора, имеющего  $L_2$ ; и анализа полученной композиции для определения того, является ли избыточным (R)- или (S)-энантиомер; где  $L_2$  является хиральным лигандом;

(ii) реакции соединения формулы II с газообразным водородом в присутствии рутениевого или родиевого катализатора, имеющего  $L_3$ ; и анализа полученной композиции для определения того, является ли избыточным (R)- или (S)-энантиомер; где  $L_3$  является тем же самым хиральным лигандом, что и  $L_2$ , имеющим противоположную стереохимию; и

(iii) выбора  $L_2$  или  $L_3$  для использования как  $L_1$ , исходя из необходимой стереохимии для энантиомерного избытка данной композиции.

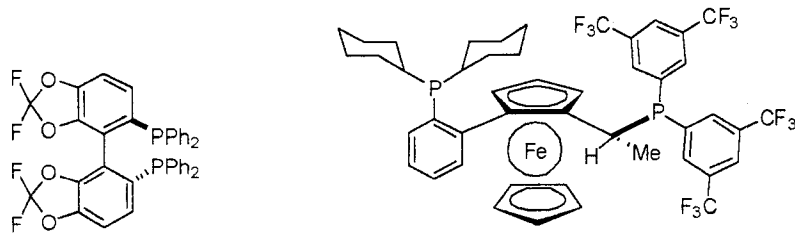
В некоторых вариантах катализатор гидрирования выбирают из  $[Ru(\text{п-цимена})(L_1)Cl]Cl$ ,  $Rh(COD)(L_1)(BF_4)$ ,  $Rh(COD)_2(L_1)(CF_3SO_3)$  и  $Ru(L_1)(CF_3CO_2)_2$ . В некоторых вариантах катализатор гидрирования выбирают из  $[Ru(L_4)(L_1)Cl]Cl$ ,  $Rh(L_4)(L_1)(BF_4)$ ,  $Rh(L_4)_2(L_1)(CF_3SO_3)$  и  $Ru(L_1)(CF_3CO_2)_2$ . В некоторых вариантах  $L_4$  является цименом или COD. В некоторых вариантах  $X'$  является галогеном. В некоторых вариантах  $X'$  является хлором. В некоторых вариантах катализатором гидрирования является смесь  $[Rh(COD)_2]CF_3SO_3$  и хирального фосфинового лиганда. В некоторых вариантах растворителем является 2,2,2-трифторэтанол (TFE). В некоторых вариантах загрузка катализатора гидрирования составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,01 моль.%; и отношение соединения формулы II к катализатору гидрирования составляет от приблизительно 20000/1 до приблизительно 10000/1. В некоторых



вариантах концентрация реакционной смеси составляет от приблизительно 5 до приблизительно 6 мл TFE/г, давление водорода от приблизительно 7 до приблизительно 60 бар, данная реакция проводится при температуре от приблизительно равной комнатной до приблизительно 75°C. В некоторых вариантах реакция осуществляется до тех пор, пока превращение соединения формулы II в соединение формулы I составляет или превышает приблизительно 99,5%. В некоторых вариантах реакция протекает от приблизительно 10 до приблизительно 25 часов. В некоторых вариантах энантиомерный избыток равняется или превышает приблизительно 94%.

В некоторых вариантах:

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



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

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

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

давление водорода составляет от приблизительно 7 до приблизительно 60 бар;

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

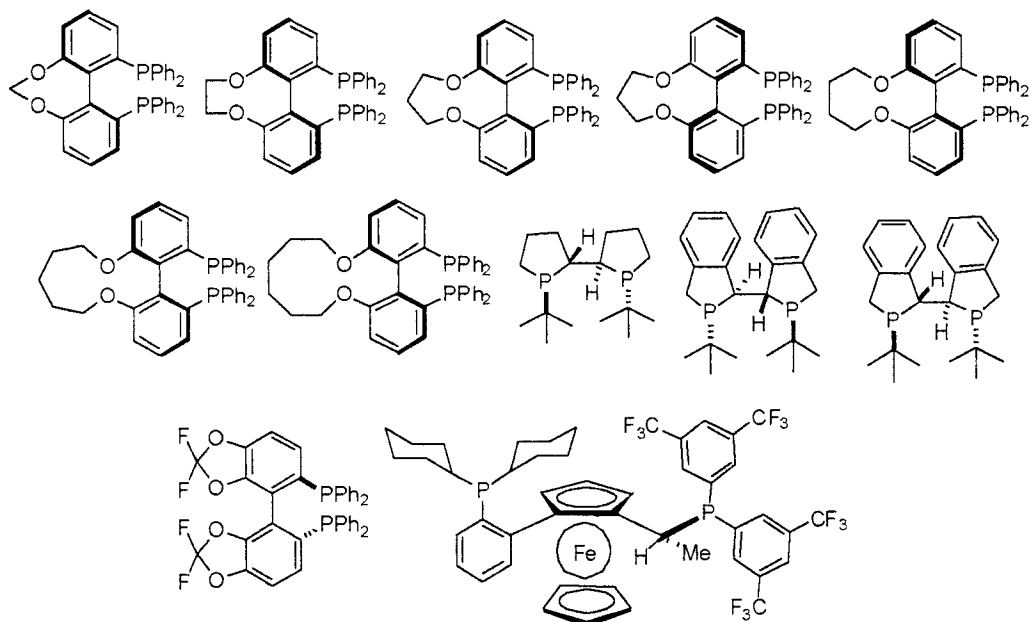
реакция проводится до тех пор, пока превращение соединения формулы II в соединение формулы I приблизительно равняется или превышает 99,5%;

реакция протекает от приблизительно 10 до приблизительно 25 часов; и

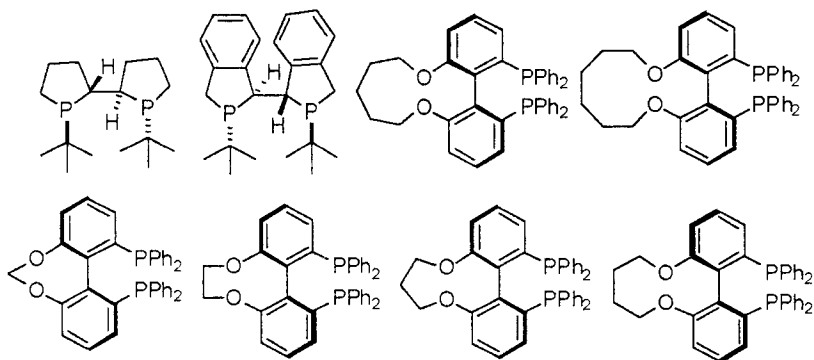
энантиомерный избыток равняется или превышает

приблизительно 94%.

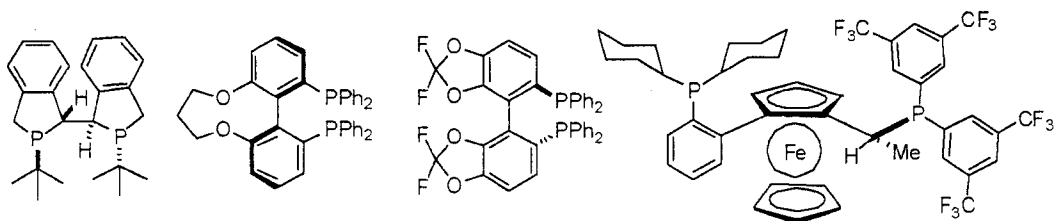
В некоторых вариантах хиральный лиганд представляет собой хиральный фосфиновый лиганд. В некоторых вариантах данный хиральный лиганд выбирают из одного из следующих:



В дополнительных вариантах данная композиция включает энантиомерный избыток (S)-энантиомера соединения формулы I. В некоторых вариантах  $L_1$  выбирают из одного из следующих лигандов:



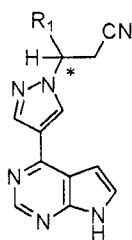
В других вариантах композиция содержит энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы I. В некоторых вариантах  $L_1$  выбирают из одного из следующих лигандов:



В некоторых вариантах хиральный катализатор выбирают из

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

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



III

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

R<sub>1</sub> является защитной группой.

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

Обработка соединения формулы Ic для удаления R<sub>1</sub> группы может проводиться с помощью методов, известных в данной области, для удаления конкретных защитных групп для аминов, таких как в работе Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с.

696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. Например, в некоторых вариантах группу  $P_1$  удаляют путем обработки фторид ионом (например, обработка тетрабутиламмоний фторидом), хлористоводородной кислотой, пиридиний *p*-толуолсульфоновой кислотой (PPTS) или кислотой Льюиса (Lewis) (например, литий тетрафторборатом)). В некоторых вариантах данная обработка включает обработку литий тетрафторборатом с последующей обработкой гидроксидом аммония (например, когда  $P_1$  является 2-(триметилсилил)этоксиметилом). В некоторых вариантах обработка включает обработку основанием (например,  $P_1$  является *N*-пивалоилоксиметилом). В некоторых вариантах данным основанием является гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах данным основанием является гидроксид натрия. В некоторых вариантах данная обработка включает обработку гидроксидом натрия или аммония в растворителе, таком как метанол или вода.

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

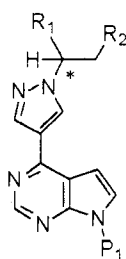
В некоторых вариантах для POM-депротектирования используется водный раствор гидроксида натрия ( $NaOH$ ). Так, суспензию POM-защищенного соединения формулы Ic обрабатывают 1 н. водным раствором гидроксида натрия при комнатной температуре в течение от двух до трех часов. Необходимый продукт формулы III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

В некоторых вариантах данный способ дополнительно включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с

получением фосфатной соли соединения формулы III.

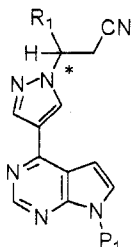
Способы превращения амида формулы I в нитрил формулы III

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



I

в условиях дегидратации с образованием соединения формулы Ia:



Ia

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила;

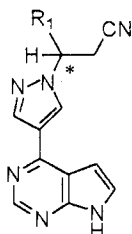
R<sub>2</sub> выбирают из -C(=O)-NH<sub>2</sub>;

P<sub>1</sub> является защитной группой.

В некоторых вариантах условия дегидратации включают трихлорацетилхлорид в присутствии триэтиламина. В некоторых вариантах условия дегидратации включают любой осушитель для дегидратации амидов, включая, но не ограничиваясь этим, хлорангидрид (например, трихлорацетилхлорид), P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; ZnCl<sub>2</sub> (в

условиях микроволнового нагрева); трифенилфосфин и N-хлорсукцинимид; этилдихлорфосфат/DBU; и PdCl<sub>2</sub>. В некоторых вариантах условия дегидратации отвечают описанным в работах Kuo, C-W.; Zhu, J.-L.; Wu, J.; et al. Chem. Commun. 2007, 301; Manjula, K.; Pasha, M. A. Syn. Commun. 2007, 37, 1545; Takahashi, T.; Sugimoto, O.; Koshio, J.; Tanji, K. Heterocycles 2006, 68, 1973; Maffioli, S. I.; Marzorati, E.; Marazzi, A. Organic Letters 2005, 7, 5237; или Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G. Syn. Commun. 2002, 32, 2535, каждая из которых включена здесь во всей полноте путем отсылки.

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



III

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

R<sub>1</sub> является защитной группой.

Соответствующие группы R<sub>1</sub> и методы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

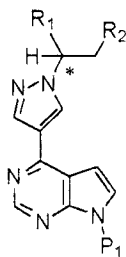
В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

#### Способы превращения эфира формулы I в нитрил формулы III

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

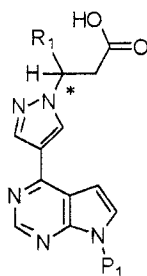
фармацевтически приемлемой соли.

Соответственно, настоящее изобретение представляет способ, включающий реакцию соединения формулы I:



I

с металлическим гидроксидом с образованием соединения формулы Ic:



Ic

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила;

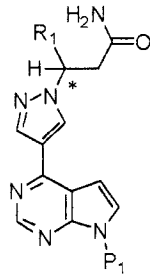
R<sub>2</sub> является -C(=O)OR<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> выбирают из C<sub>1-4</sub> алкила; и

R<sub>1</sub> является защитной группой.

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

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



Ib

где:

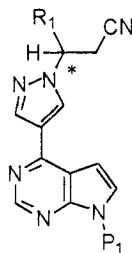
\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

P<sub>1</sub> является защитной группой.

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

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



Ia



где:

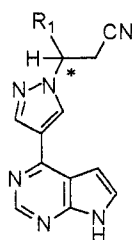
\* указывает на хиральный углерод;

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

$R_1$  является защитной группой.

В некоторых вариантах условия дегидратации включают трихлорацетил хлорид в присутствии триэтиламина. В некоторых вариантах условия дегидратации включают любой осушитель для дегидратации амидов, включая, но не ограничиваясь этим, хлорангидрид (например, трихлорацетилхлорид),  $P_2O_5$ ;  $ZnCl_2$  (в условиях микроволнового нагрева); трифенилфосфин и N-хлорсукцинимид; этилдихлорфосфат/DBU; и  $PdCl_2$ . В некоторых вариантах условия дегидратации отвечают описанным в работах Kuo, C-W.; Zhu, J.-L.; Wu, J.; et al. Chem. Commun. 2007, 301; Manjula, K.; Pasha, M. A. Syn. Commun. 2007, 37, 1545; Takahashi, T.; Sugimoto, O.; Koshio, J.; Tanji, K. Heterocycles 2006, 68, 1973; Maffioli, S. I.; Marzorati, E.; Marazzi, A. Organic Letters 2005, 7, 5237; или Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G. Syn. Commun. 2002, 32, 2535, каждая из которых включена здесь во всей полноте путем отсылки.

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



III

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

$R_1$  является защитной группой.

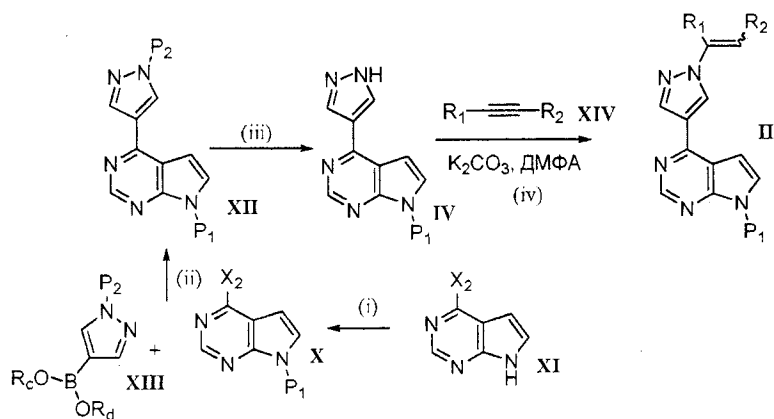
Соответствующие группы  $R_1$  и методы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

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

Исходные материалы для способов гидрирования (соединения формулы II)

Соединения формулы II, используемые в способах асимметричного гидрирования (выше), могут быть получены таким образом, как показано на схеме 1, где  $P_1$  и  $P_2$ , каждый, независимо, является защитными группами,  $R_1$  выбирают из  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  фторалкила, и  $R_2$  является циано или алкил эфиром. Режимы получения соединений формулы IV описаны ниже.

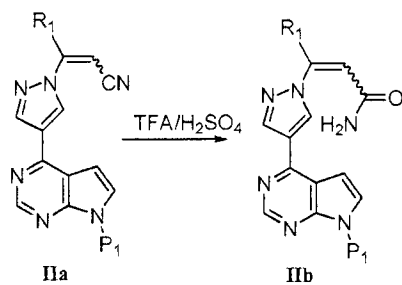
**Схема 1**



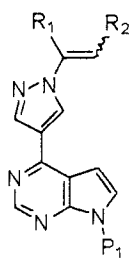
Данный способ включает реакцию присоединения аза-Михаэла (aza-Michael) между соответственно замещенным ацетиленом формулы XIV и защищенным 4-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидиновым соединением формулы IV (получение соединений формулы IV и XIV описано ниже). Эта реакция может быть проведена под влиянием каталитического количества твердого карбоната калия в ДМФА при комнатной температуре с получением соответствующего соединения формулы I.

Соединения формулы II, где  $R_1$  является  $-C(=O)NH_2$ , могут быть сформированы таким образом, как показано на схеме 2, путем обработки соединения формулы IIa кислотой с получением соединения формулы IIb.

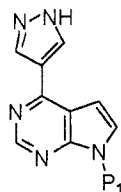
## Схема 2



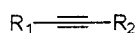
Соответственно, настоящее изобретение представляет способ получения соединения формулы II:



который включает реакцию соединения формулы IV:



с соединением формулы XIV:



XIV

в присутствии основания;

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила;

R<sub>2</sub> выбирают из -C(=O)O-R<sub>3</sub> и циано;

R<sub>3</sub> выбирают из C<sub>1-4</sub> алкила или C<sub>1-4</sub> фторалкила; и

R<sub>1</sub> является защитной группой.

Соответствующие защитные группы R<sub>1</sub> включают, но не ограничиваясь этим, перечисленные выше.

В некоторых вариантах присоединение аза-Михаэла проводится в органическом растворителе при комнатной температуре в

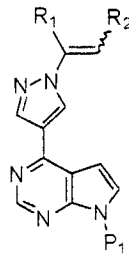
присутствии каталитического количества основания. Данное основание может представлять собой подходящий растворитель или основание для реакций аза-Михаэла. В некоторых вариантах данный растворитель является ацетонитрилом или диметилформамидом (ДМФА). В некоторых вариантах данное основание представляет собой тетраалкиламмоний галогенид, тетраалкиламмоний гидроксид, гуанидин, амидин, гидроксид, алкоксид, силикат, фосфат щелочного металла, оксид, третичный амин, карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла, кислый фосфат щелочного металла, фосфин или соль щелочного металла карбоновой кислоты. В некоторых вариантах данное основание представляет собой тетраметил гуанидин, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен, 1,5-диазабицикло(4.3.0)нон-5-ен, 1,4-диазабицикло(2.2.2)октан, трет-бутил аммоний гидроксид, гидроксид натрия, гидроксид калия, метоксид натрия, этоксид натрия, трикалийфосфат, силикат натрия, оксид кальция, триэтиламин, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, кислый фосфат калия, трифенил фосфин, триэтил фосфин, ацетат калия или акрилат калия. В некоторых вариантах данное основание представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или карбонат калия. В некоторых вариантах данное основание является DBU. В некоторых вариантах данное основание присутствует в каталитическом количестве. В некоторых вариантах количество основания составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 эквивалентов или от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 эквивалентов, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 эквивалентов. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение приблизительно 1-3 часов.

В некоторых вариантах  $R_1$  выбирают из циклопентила, метила и трифторметила. В некоторых вариантах  $R_1$  является циклопентилом или циклопропилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является циклопентилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является метилом. В некоторых вариантах  $R_1$  является трифторметилом.

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

карбонатом калия.

В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет соединение формулы II:



II

где:

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

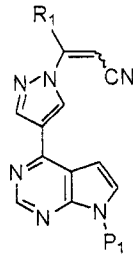
$R_2$  выбирают из  $-C(=O)-NH_2$  и  $-C(=O)O-R_3$ ;

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

$P_1$  является защитной группой.

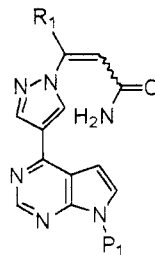
В некоторых вариантах  $P_1$  является  $-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$  или  $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ . В некоторых вариантах  $R_1$  является циклопентилом.

Соединения формулы IIb, где  $R_1$  является  $-C(=O)NH_2$ , могут быть получены путем обработки соединения формулы IIa:



IIa

кислотой с образованием рацемической формы соединения IIb:



IIb

где:

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

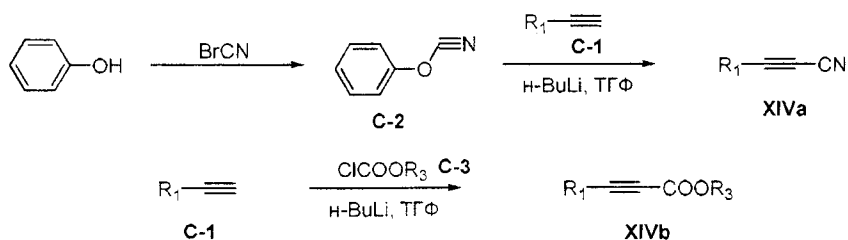
фторалкила; и

$R_1$  является защитной группой.

В некоторых вариантах данная кислота представляет собой трифторуксусную кислоту, серную кислоту или их комбинацию. В некоторых вариантах обработка включает обработку трифторуксусной кислотой (TFA) и серной кислотой ( $H_2SO_4$ ) при комнатной температуре. В некоторых вариантах отношение TFA к  $H_2SO_4$  составляет около 10:1 по объему. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение приблизительно одного часа.

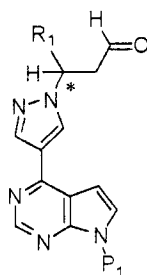
Соединения формулы XIV, используемые в процессе, который описан на схеме 1, могут быть получены с помощью способов, показанных ниже на схеме 3. Соответственно, соединение формулы XIVa (где  $R_2$  формулы XIV является циано) получают путем обработки литиевой соли соединения формулы C-1 цианобензолом (C-2), который генерируется *in situ* из фенола и цианбромидов, в органическом растворителе, таком как безводный ТГФ, при температуре в интервале от приблизительно  $-78^\circ C$  до приблизительно комнатной температуры с получением соответствующего 3-замещенного пропиолонитрила формулы XIVa. Подобно этому, литиевая соль соединения формулы C-1, обработанная хлорформиатом формулы C-3, дает 3-замещенное пропиолатное соединение формулы XIVb (где  $R_2$  формулы XIV является  $-C(=O)OR_3$ ).

**Схема 3**



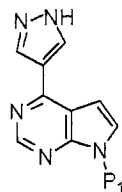
II. Способы асимметричного присоединения аза-Михаэля для получения альдегидного промежуточного соединения формулы Id или VI

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



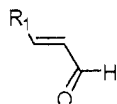
Id

который включает реакцию соединения формулы IV:



IV

с соединением формулы V:



V

в присутствии хирального амина и органической кислоты;

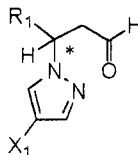
где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила;

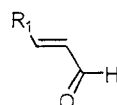
P<sub>1</sub> является защитной группой.

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



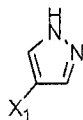
VI

который включает реакцию соединения формулы V:



V

с соединением формулы VII:



## VII

в присутствии хирального амина и органической кислоты;

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

$X_1$  является галогеном.

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

В некоторых вариантах соединение формулы V присутствует в избыточных количествах (например, от приблизительно 1,5 до

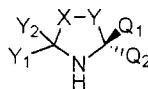


приблизительно 5 эквивалентов). В некоторых вариантах хиральный амин присутствует в количестве от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,15 эквивалентов или от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,10 эквивалентов.

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

В некоторых вариантах данная реакция проводится в органическом растворителе, который выбирают из хлороформа ( $\text{CHCl}_3$ ) или толуола. В некоторых вариантах реакция проводится при температуре, отвечающей приблизительно комнатной температуре, или при температуре от приблизительно 0 до приблизительно  $5^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение от приблизительно 10 до приблизительно 24 часов. В некоторых вариантах степень превращения данной реакции достигает более 95% при отдельном выходе от приблизительно 80 до приблизительно 90%. Для определения хиральной чистоты каждого из аддуктов аза-Михаэла или его производного были разработаны методы хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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



A-1

где:

X является  $\text{CY}_3\text{Y}_4$  и Y является  $\text{CY}_5\text{Y}_6$ ; или

X является S или  $\text{NY}_7$  и Y является  $\text{CY}_5\text{Y}_6$ ; или

X является  $\text{CY}_3\text{Y}_4$  и Y является S;

$Q_1$  и  $Q_2$ , каждый, выбирают, независимо, из H,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила, карбокси,  $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбоксамиды,  $\text{C}_{1-6}$

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

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

$Y_1$  и  $Y_2$ , совместно, образуют оксо; или

$Y_3$  и  $Y_4$ , совместно, образуют оксо; или

$Y_5$  и  $Y_6$ , совместно, образуют оксо; или

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

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

В некоторых вариантах соединений формулы А-1:

X является  $CY_3Y_4$  и Y является  $CY_5Y_6$ ; или

X является S или  $NY_7$  и Y является  $CY_5Y_6$ ; или

X является  $CY_3Y_4$  и Y является S;

$Q_1$  является Н или метилом;

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

$Y_1$  представляет собой Н, гидроксил, карбокси, метил и метоксикарбонил;

$Y_2$  является Н или метилом;

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

$Y_7$  является H или метилом; или

$Y_1$  и  $Y_2$ , совместно, образуют оксо; или

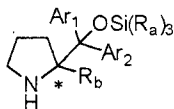
$Y_3$  и  $Y_4$ , совместно, образуют оксо; или

$Y_5$  и  $Y_6$ , совместно, образуют оксо; или

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

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

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



A-2

где

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

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

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

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

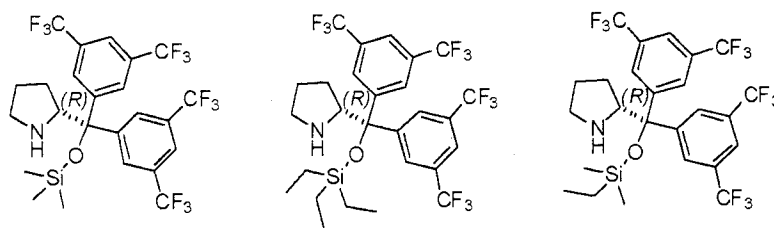
В некоторых вариантах  $Ar_1$  и  $Ar_2$ , каждый, представляет собой, независимо, фенил, который замещен, необязательно, 1, 2, 3 или 4 группами, которые выбирают, независимо, из метила и трифторметила; каждый  $R_a$  выбирают, независимо, из метила, этила или трет-бутила; и  $R_b$  является H.

В некоторых вариантах любого из способов асимметричного присоединения аза-Михаэла, хиральным амином является (R)- или (S)-энантиомер соединения, которое выбирают из пролина, пролинамида, пролил-L-лейцина, пролил-L-аланина, пролилглицина, пролил-L-фенилаланина, дифенилпирролидина, дибензилпирролидина, N-(1-метилэтил)-пирролидинкарбоксиамида,

(анилинометил) пирролидина, 2- [бис (3, 5-  
 диметилфенил) метил] пирролидина, дифенил (пирролидин-2-  
 ил)метанола, пролинола, 4-тиазолидинкарбоновой кислоты, транс-  
 3-гидроксипролина, транс-4-гидроксипролина, 4-бензил-1-метил-  
 имидазолидин-2-карбоновой кислоты, 1-метил-4-фенил-  
 имидазолидин-2-карбоновой кислоты, 4,5-октагидро-бензимидазол-  
 2-карбоновой кислоты, 4,5-дифенил-имидазолидин-2-карбоновой  
 кислоты, N1-метил-3-фенилпропан-1,2-диамина, 1,2-  
 дифенилэтандиамина, 1-метил-4-(1-метил-1Н-индол-3-илметил)-  
 имидазолидин-2-карбоновой кислоты, 4-бензил-1-метил-  
 имидазолидин-2-карбоновой кислоты, 1,2-циклогександиамина, 2-  
 фенил-тиазолидин-4-карбоновой кислоты, трет-лейцин метилового  
 эфира, 5-бензил-2,2,3-триметил-имидазолин-4-она, метил  
 пролината, 4,5-дифенилимидазолидина, 2-циклогексил-4,5-  
 дифенилимидазолидина, 2-{бис-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-  
 триметилсиланилокси-метил}-пирролидина, 2-{бис-[3,5-  
 диметилфенил]-триметилсиланилокси-метил}-пирролидина, 2-  
 {дифенил-триметилсиланилокси-метил}-пирролидина, 2-{бис[нафт-2-  
 ил]-триметилсиланилокси-метил}-пирролидина, 2-{трет-  
 бутилдиметилсилилокси-дифенил-метил}-пирролидина, 2-{бис-[3,5-  
 бис(трифторметил)фенил]-триэтилсиланилокси-метил}-пирролидина и  
 2-{бис-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-этил-диметилсилилокси-  
 метил}-пирролидина; где (R)- или (S)-конфигурация определяется  
 по атому углерода, соседнему с группой NH в данном соединении.

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

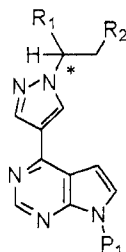
В некоторых вариантах любого из способов асимметричного  
 присоединения аза-Михаэла, хиральный амин выбирают из одного из  
 следующих соединений:



В некоторых вариантах энантиомерный избыток составляет от  
 приблизительно 85% до приблизительно 95%. В некоторых вариантах

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

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



I

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

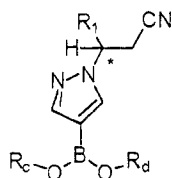
$R_2$  выбирают из  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)O-R_3$ ,  $-C(=O)OH$  и  $-C(=O)H$ ;

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

$P_1$  является защитной группой.

В некоторых вариантах  $P_1$  является  $-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$  или  $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ . В некоторых вариантах  $R_1$  является циклопентилом.

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



IX

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

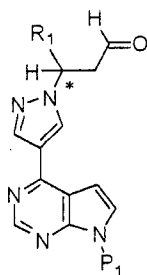
$R_c$  и  $R_d$ , каждый, независимо, является  $C_{1-6}$  алкилом; или

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

В некоторых вариантах  $R_1$  является циклопентилом.

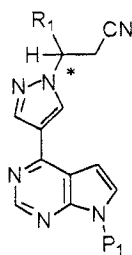
Способы превращения альдегидных промежуточных соединений формулы I или VI в нитрильное соединение

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



Id

аммиаком или гидроксидом аммония и йодом с получением соединения формулы Ia:



Ia

где:

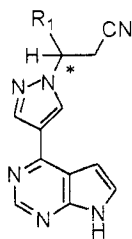
\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

P<sub>1</sub> является защитной группой.

В некоторых вариантах данная обработка включает обработку хирального альдегида формулы I избыточным количеством водного гидроксида аммония (NH<sub>4</sub>OH) и стехиометрическим количеством йода (I<sub>2</sub>) в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), при комнатной температуре. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение приблизительно 1-2 часов при комнатной температуре. При таких условиях реакции хиральность данных хиральных альдегидов остается нетронутой. Хиральность данных хиральных нитрилов может контролироваться с помощью анализа, осуществляемого методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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



III

где:

\* указывает на хиральный углерод;

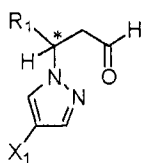
R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

P<sub>1</sub> является защитной группой.

Соответствующие группы  $R_1$  включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

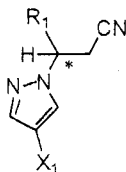
В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

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



VI

аммиаком или гидроксидом аммония и йодом с получением соединения формулы VIII:



VIII

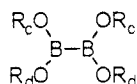
где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

$X_1$  является галогеном.

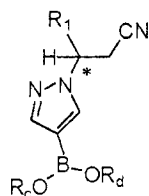
В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы VIII с соединением формулы B-1:



B-1

с получением соединения формулы IX:





IX

где:

\* указывает на хиральный углерод;

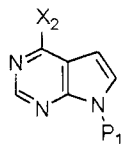
$R_1$  выбирают из  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  фторалкила; и

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

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

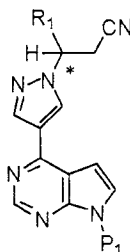
В некоторых вариантах соединение формулы В-1 представляет собой 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бис[1,3,2-диоксабороланил].

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



X

в присутствии палладиевого катализатора и основания с получением соединения формулы Ia:



Ia

где

\* указывает на хиральный углерод;

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

фторалкила;

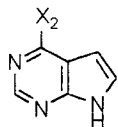
$R_c$  и  $R_d$ , каждый, выбирают, независимо, из H и  $C_{1-6}$  алкила;  
или

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

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

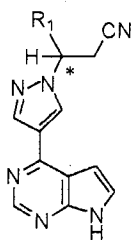
$R_1$  является защитной группой.

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



XI

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



III

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

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

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

X<sub>2</sub> является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом.

В некоторых вариантах X<sub>2</sub> является бромом, йодом или хлором. В некоторых вариантах X<sub>2</sub> является хлором.

Реакция сочетания Сузуки (Suzuki) может быть инициирована с использованием ряда палладиевых(0) и палладиевых(II) катализаторов и осуществлена в условиях, которые известны в данной области (смотрите, например, работу Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, которая включена здесь во всей полноте путем отсылки). В некоторых вариантах данным палладиевым катализатором является Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

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

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

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

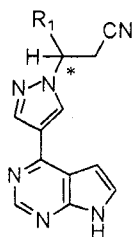
В некоторых вариантах данное основание является неорганическим основанием. В некоторых вариантах данное основание является органическим основанием. В некоторых вариантах основание представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой

карбонат калия ( $K_2CO_3$ ). В некоторых вариантах используются от двух до пяти эквивалентов данного основания (например,  $K_2CO_3$ ).

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

Соответствующие  $R_2$  защитные группы включают, но не ограничиваясь этим, защитные группы для аминов, приведенные в работе Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с. 696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки.

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



III

\* указывает на хиральный углерод;

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

$R_1$  является защитной группой.

Соответствующие группы  $R_1$  и способы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, таковые, что описаны выше.

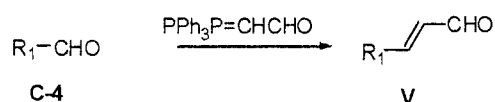
В некоторых вариантах настоящий способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с образованием фосфатной соли соединения формулы III.

Исходные материалы для способов присоединения аза-Михаэла

Соединение формулы IV может быть получено с помощью способов, аналогичных описанным ниже. 3-замещенные

акриральдегиды формулы V могут быть, в свою очередь, получены таким образом, как показано на схеме 4. Соответственно, обработка альдегида формулы С-4 при типичных условиях реакции Виттига (Wittig) (например, реакция с (трифенилфосфоранилиден)ацетальдегидом) дает соответствующее соединение формулы V.

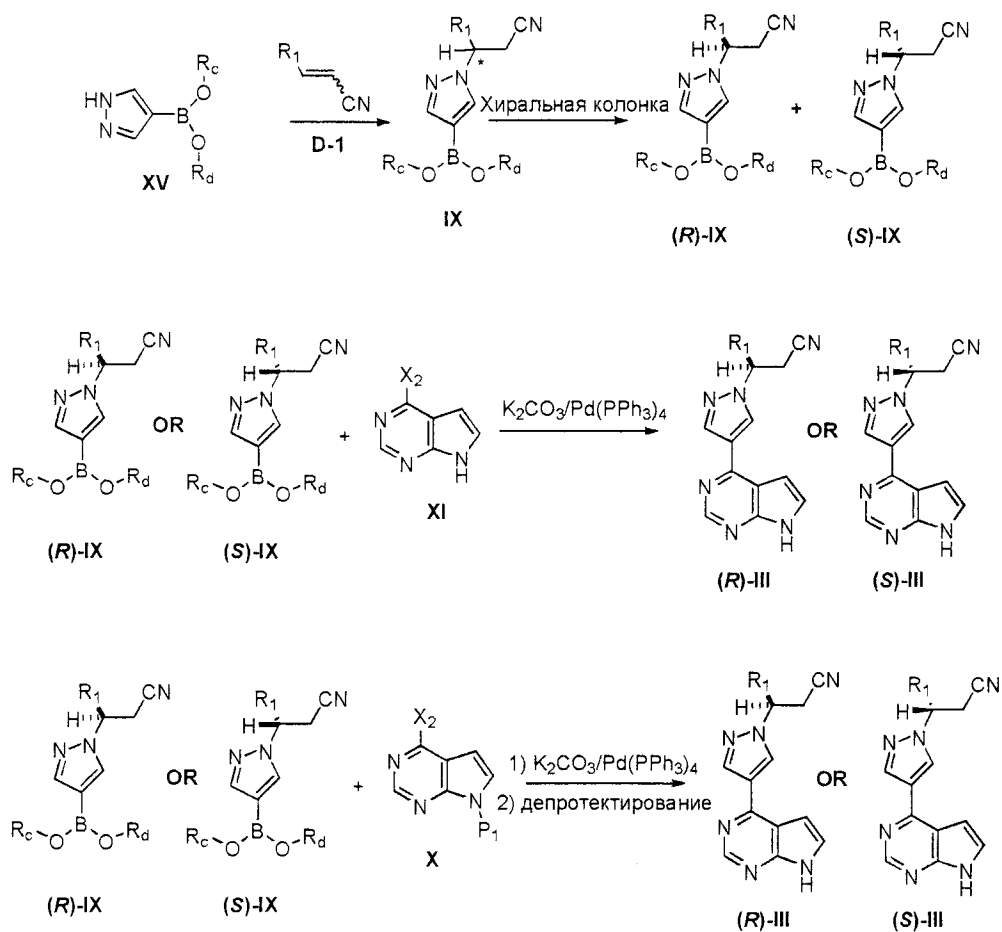
**Схема 4**



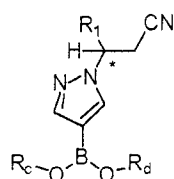
### III. Синтез и рацемическое расщепление пиразольных промежуточных соединений

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

Схема 5



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



IX

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

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

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

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

В некоторых вариантах хиральная хроматографическая ячейка представляет собой систему препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), оборудованную хиральной колонкой, которая заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах хиральная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, включающей амилоза трис(3,5-диметилфенил карбамат), иммобилизованный на силикагеле (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® IA"). В некоторых вариантах данная хиральная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, включающей целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамат) нанесенный на силикагель (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® ChiralcelOD"). В некоторых вариантах данная хроматографическая ячейка предназначена для непрерывного хроматографического процесса, такого как хроматография с псевдодвижущимся слоем (SMB) или процесс Varicol, с использованием ячейки, оборудованной набором из восьми колонок, каждая из которых заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная ячейка оборудована 3-12 колонками или 5-10 колонками, или 5-8 колонками, каждая из которых заполнена хиральной стационарной фазой, в некоторых случаях одинаковой хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, приготовленной из амилоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), иммобилизованного на силикагеле (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® IA). В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, приготовленной из целлюлоза трис(3,5-

диметилфенил карбамата), нанесенной на силикагель (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OD"). В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза является модифицированной целлюлозой хиральной стационарной фазой (CSP, Chiral Technologies). В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза представляет собой стационарную фазу на основе силикагеля с покрытием из 4-(3,5-динитробензамидо)тетрагидрофенантрена (имеется на фирме Regis Technologies в виде "(S,S) Whelk-O®1"). В некоторых вариантах подвижная фаза включает этанол и гексаны. В некоторых вариантах данная подвижная фаза включает приблизительное отношение этанола к гексанам 1:9. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, n-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах этанол присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему или от приблизительно 10% до приблизительно 25% по объему, или приблизительно 15% этанола. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит приблизительно 15% этанола и приблизительно 85% гексанов по объему. В некоторых вариантах данная подвижная фаза содержит этанол и гексаны, где этанол присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 10% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит изопропанол и гексаны, где изопропанол присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 10% по объему. В некоторых вариантах, гексаны заменены гептанами, n-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах изопропанол присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит метил-трет-бутиловый эфир и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, n-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах метил-трет-бутиловый эфир присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, лучше, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по объему и наиболее предпочтительно, от приблизительно 90% до приблизительно 100% по объему. В некоторых вариантах данная подвижная фаза содержит этилацетат и



гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах этилацетат присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по объему или приблизительно 75% по объему. В некоторых вариантах данная подвижная фаза содержит тетрагидрофуран и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах тетрагидрофуран присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 10% до приблизительно 50% по объему или приблизительно 25% по объему. В некоторых вариантах данная хроматографическая ячейка выдерживается при комнатной температуре. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока от приблизительно 1 мл в минуту до приблизительно 20 мл в минуту. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока около 1 мл в минуту. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока около 18 мл в минуту. В некоторых вариантах контроль за элюентом осуществляется методом ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии. В некоторых вариантах контроль за элюентом осуществляется методом ультрафиолетовой спектроскопии приблизительно при 220 нм. Начало сбора порции элюента, содержащего энантимерно обогащенную композицию, может определяться путем обнаружения элюирования необходимого энантиомера методом УФ спектроскопии. Определение % ее (энантимерного избытка) данной композиции затем может проводиться методом аналитической хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

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

В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза

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

В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза является членом амилозного или целлюлозного класса полисахаридов, которую выбирают из целлюлоза фенолкарбаматных производных, таких как целлюлоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel Chemical Industries, Ltd. (Daicel) в виде "Chiralcel® OD" или "Chiralpak® IB", где данное карбаматное производное связано с целлюлозным остовом); целлюлоза трибензоатных производных, таких как целлюлоза три 4-метилбензоат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OJ"); целлюлоза трициннамат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OK"); амилаза фенол- и бензилкарбаматных производных, таких как амилоза трис[(S)- $\alpha$ -метил бензилкарбамат] (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® AS"); амилоза трис(3,5-диметилфенил)карбамат (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® AD" или "Chiralpak® IA", где данное карбаматное производное связано с амилозным остовом); амилоза 3,4-замещенный фенолкарбамат или амилоза 4-замещенный фенолкарбамат; и амилоза трициннамат. В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза включает Chiralpak® IA или Chiralpak AD. В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза включает Chiralcel® OD. В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза является членом семейства Пиркл-фаз, такой как 3,5-динитробензоильные производные фенолглицина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "фенолглицина"; 5-динитробензоильное производное лейцина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "Лейцина"); N-3,5-динитробензоил-3-амино-3-фенил-2-(1,1-диметилэтил)-пропаноат (имеется на фирме

Regis Technologies Inc. в виде "β-GEM 1"); диметил N-3,5-динитробензоил-амино-2,2-диметил-4-пентенил фосфонат (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "α-BURKE 2"); 3-(3,5-динитробензамидо)-4-фенил-β-лактам (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "PIRKLE 1-J"); 3,5-динитробензоильные производные дифенилэтилендиамина (имеется на фирме Regis Technologies Inc. в виде "ULMO"); 4-(3,5-динитробензамидо)тетрагидрофенантрен (имеется на фирме Regis technologies Inc. в виде "(S,S) Whelk-O<sup>®</sup> 1" и "(R,R) Whelk-O<sup>®</sup> 1" или "(S,S) Whelk-O<sup>®</sup> 2" и "(R,R) Whelk-O<sup>®</sup> 2"); 3,5-динитро-бензоил производное 1,2-диаминоциклогексана, (имеется на фирме Regis technologies Inc. в виде "DACH-DNB). В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза включает "(S,S) Whelk-O<sup>®</sup> 1" или "(R,R) Whelk-O<sup>®</sup> 1.

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

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

25% или приблизительно 15%. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью гептана и 2-пропанола. В некоторых вариантах 2-пропанол присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 10% до приблизительно 25% или приблизительно 20%. В некоторых вариантах подвижная фаза является смесью гептана и метил-трет-бутилового эфира. В некоторых вариантах метил-трет-бутиловый эфир присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 75% до приблизительно 100% или от приблизительно 90% до приблизительно 100%.

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

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

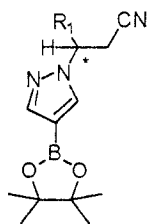
В некоторых вариантах необходимый энантиомер производится с производительностью более приблизительно 0,1 кг, 0,4 кг или 0,8 кг чистого энантиомера в сутки на килограмм стационарной фазы.

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

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

В некоторых вариантах нежелательный энантиомер рацемизируется и повторно используется как рацемическое сырье для хирального разделения.

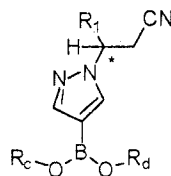
В некоторых вариантах соединение формулы IX имеет формулу:



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

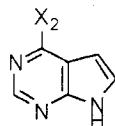
В некоторых вариантах необходимый энантиомер извлекается с, по меньшей мере, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% выходом, и лучше, большим 90% или 95% выходом.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы IX:



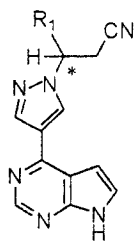
IX

с соединением формулы XI:



XI

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



III

где:

\* указывает на хиральный углерод;

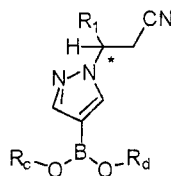
R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила;

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, представляет собой, независимо, C<sub>1-6</sub> алкил; или

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, совместно с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое замещено, при потребности, 1, 2, 3 или 4 C<sub>1-4</sub> алкильными группами; и

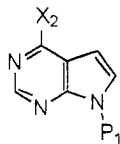
X<sub>2</sub> является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом.

В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы IX:



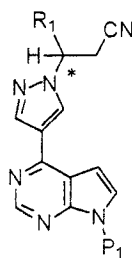
IX

с соединением формулы X:



X

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



Ia

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

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

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

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

$P_1$  является защитной группой.

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

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

В некоторых вариантах палладиевый катализатор представляет собой тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или тетраakis(три(о-толил)фосфин)палладий(0). В некоторых вариантах палладиевым катализатором является тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0).

В некоторых вариантах загрузка палладиевого катализатора составляет от приблизительно  $1 \times 10^{-4}$  до приблизительно 0,1 эквивалента. В некоторых вариантах загрузка палладиевого

катализатора составляет от приблизительно 0,0010 до приблизительно 0,0015 эквивалента. В некоторых вариантах стехиометрическое отношение соединения формулы X или XI к соединению формулы IX составляет от приблизительно 1:1,05 до приблизительно 1:1,35.

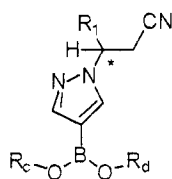
В некоторых вариантах данный растворитель включает воду и органический растворитель. В некоторых вариантах органический растворитель представляет собой 1,4-диоксан, 1-бутанол, 1,2-диметоксиэтан (DME), 2-пропанол, толуол или этанол, или их комбинацию. В некоторых вариантах органический растворитель включает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

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

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

Соответствующие группы  $R_1$  и условия депротектирования представлены выше.

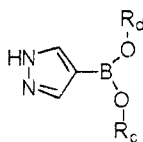
В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения рацемата соединений формулы IX:



IX

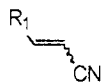
который включает реакцию соединения формулы XV:





XV

с соединением формулы D-1:



D-1

в присутствии основания с получением соединения формулы IX;

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

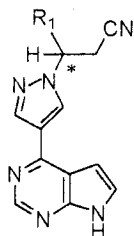
R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, представляет собой, независимо, C<sub>1-6</sub> алкил; или

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, совместно с кислородными атомами, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C<sub>1-4</sub> алкильными группами.

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

диазабицикло (2.2.2) октан, трет-бутил аммоний гидроксид, гидроксид натрия, гидроксид калия, метоксид натрия, этоксид натрия, трикалий фосфат, силикат натрия, оксид кальция, триэтиламин, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, кислый фосфат калия, трифенил фосфин, триэтил фосфин, ацетат калия или акрилат калия. В некоторых вариантах данным основанием является 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или карбонат калия. В некоторых вариантах данным основанием является DBU. В некоторых вариантах данное основание присутствует в каталитическом количестве. В некоторых вариантах количество данного основания составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 эквивалентов, или от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 эквивалентов. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение от приблизительно 10 до приблизительно 24 часов.

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



III

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

R<sub>1</sub> является защитной группой.

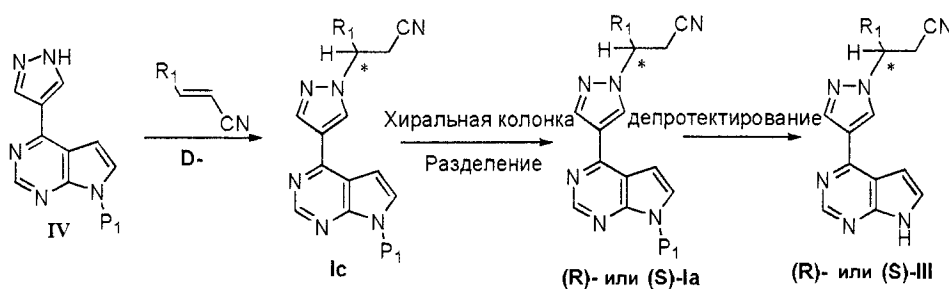
Соответствующие группы R<sub>1</sub> и методы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

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

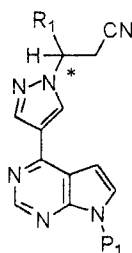
IV. Хиральное обогащение рацематов формулы Ia и рацемизация нежелательных энантиомеров формулы Ia

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

Схема 6



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



Ia

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

где:

\* указывает на хиральный углерод;

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

$R_1$  является защитной группой.

В некоторых вариантах хиральная хроматографическая ячейка представляет собой систему препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), оборудованную хиральной колонкой, которая заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах хиральной колонкой является Chiralpak® IA. В некоторых вариантах хиральной колонкой является Chiralcel® OD-H. В некоторых вариантах хроматографическая ячейка представляет собой ячейку для хроматографии с псевдодвижущимся слоем (SMB), оборудованную набором из восьми колонок, каждая из которых заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная хиральная стационарная фаза представляет собой модифицированную целлюлозную хиральную стационарную фазу (CSP, Chiral Technologies). В некоторых вариантах подвижная фаза содержит этанол и гексаны. В некоторых вариантах отношение этанола к гексанам в подвижной фазе составляет приблизительно 1:9 по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит приблизительно 15% этанола и приблизительно 85% гексанов по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит этанол и гексаны, где этанол присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 10% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит изопропанол и гексаны, где изопропанол присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 10% по объему. В некоторых вариантах данная хроматографическая ячейка выдерживается при комнатной температуре. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока от приблизительно 1 мл в минуту до приблизительно 20 мл в минуту. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока приблизительно 1 мл в минуту. В некоторых вариантах подвижная фаза пропускается при скорости потока около 18 мл в минуту. В некоторых вариантах контроль элюента осуществляется методом ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии. В некоторых вариантах контроль элюента осуществляется методом ультрафиолетовой спектроскопии

приблизительно при 220 нм. Начало сбора порции элюента, содержащего энантимерно обогащенную композицию, может быть определено путем обнаружения элюирования необходимого энантиомера методом УФ спектроскопии. Определение % ее (энантимерного избытка) данной композиции затем может быть проведено методом аналитической хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

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

В некоторых вариантах хиральная хроматография проводится с использованием системы препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), оборудованной хроматографической колонкой, которая заполнена хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, приготовленной из амилоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), иммобилизированной на силикагеле (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® IA"). В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, изготовленной из целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), нанесенной на силикагель (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OD"). В некоторых вариантах данный хроматографический процесс представляет собой непрерывный хроматографический процесс, такой как хроматография с псевдодвижущимся слоем (SMB) или процесс Varicol, с использованием ячейки, оборудованной набором из 3-12 колонок, лучше, 5-10 колонками, лучше всего, 5-8 колонками, каждая колонка заполнена одинаковой хиральной стационарной фазой. В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной

стационарной фазой, приготовленной из амилоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), иммобилизированной на силикагеле (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralpak® IA"). В некоторых вариантах данная колонка заполнена хиральной стационарной фазой, изготовленной из целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамата), нанесенной на силикагель (имеется на фирме Daicel в виде "Chiralcel® OD"). В некоторых вариантах хиральная стационарная фаза представляет собой стационарную фазу на основе силикагеля, покрытую 4-(3,5-динитробензамидо)тетрагидрофенантеном (имеется на фирме Regis Technologies в виде "(S,S) Whelk-O<sup>®</sup>1"). В некоторых вариантах подвижная фаза содержит этанол и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах этанол присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 10% до приблизительно 25% по объему или приблизительно 15% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит изопропанол и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах изопропанол присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит метил-трет-бутиловый эфир и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах метил-трет-бутиловый эфир присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по объему или от приблизительно 90% до приблизительно 100% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит этилацетат и гексаны. В некоторых вариантах гексаны заменены гептанами, н-гептаном, циклогексаном или метилциклогексаном. В некоторых вариантах этилацетат присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100% по объему, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по объему или приблизительно 75% по объему. В некоторых вариантах подвижная фаза содержит тетрагидрофуран и

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах подвижная фаза представляет собой



неполярный, полярный протонный или апротонный растворители или их смесь. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью диоксида углерода и полярных протонных растворителей. Подходящие неполярные растворители включают, например, углеводороды, например, н-пентан, н-гексан, гексаны, н-гептан, гептаны, циклогексан и метилциклогексан. Подходящие протонные или апротонные растворители включают, например, спирты, в частности, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутанол, трет бутанол, простые эфиры, например, метил трет-бутиловый эфир, сложные эфиры, например, этилацетат, галогенированные углеводороды и ацетонитрил. В некоторых вариантах неполярным растворителем является н-гептан. В некоторых вариантах протонным или апротонным растворителем является этанол, 2-пропанол или метил-трет-бутиловый эфир. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью гептана и этанола. В некоторых вариантах этанол присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 10% до приблизительно 25% или приблизительно 15%. В некоторых вариантах данная подвижная фаза является смесью гептана и 2-пропанола. В некоторых вариантах 2-пропанол присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 10% до приблизительно 25% или приблизительно 20%. В некоторых вариантах подвижная фаза является смесью гептана и метил-трет-бутилового эфира. В некоторых вариантах метил-трет-бутиловый эфир присутствует в подвижной фазе в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 100%, от приблизительно 75% до приблизительно 100% или от приблизительно 90% до приблизительно 100%.

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

В некоторых вариантах необходимый энантиомер извлекается при энантиомерной чистоте более приблизительно 90%, более приблизительно 98% или более приблизительно 99,0%. В некоторых вариантах необходимый энантиомер извлекается с выходом более

приблизительно 70%, более приблизительно 90% или более приблизительно 95%.

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

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

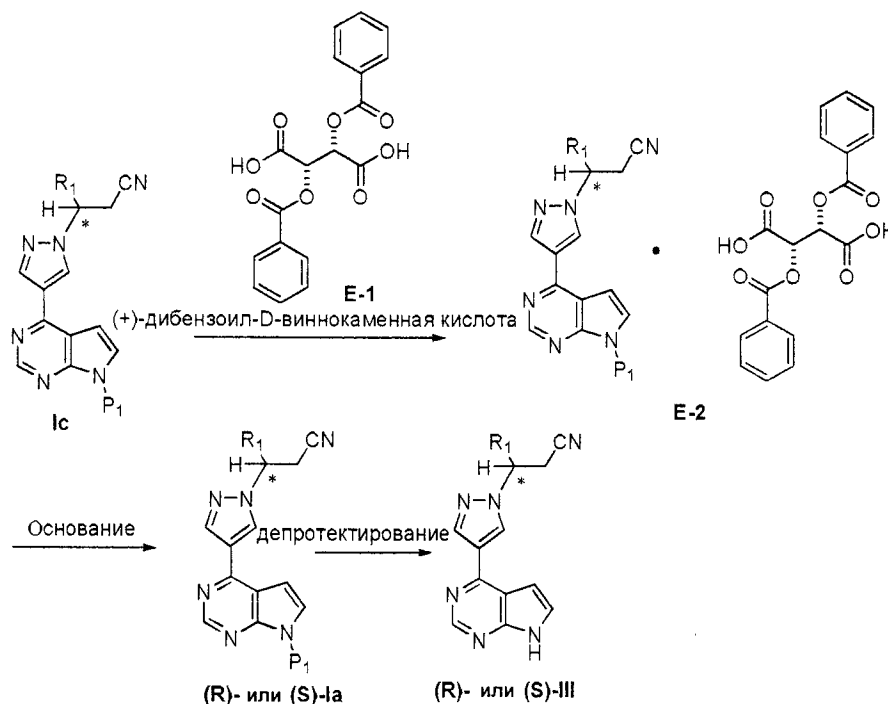
В некоторых вариантах подвижная фаза, используемая в хиральном хроматографическом процессе, рециркулируется.

В некоторых вариантах нежелательный энантиомер рацемизируется и повторно используется как рацемическое сырье для хирального разделения.

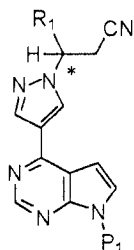
В некоторых вариантах необходимый энантиомер извлекается с, по меньшей мере, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% выходом, или, предпочтительно, более, чем 90 или 95% выходом.

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

Схема 7



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



Ia

который включает:

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

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

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

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

R<sub>1</sub> является защитной группой.

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

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

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

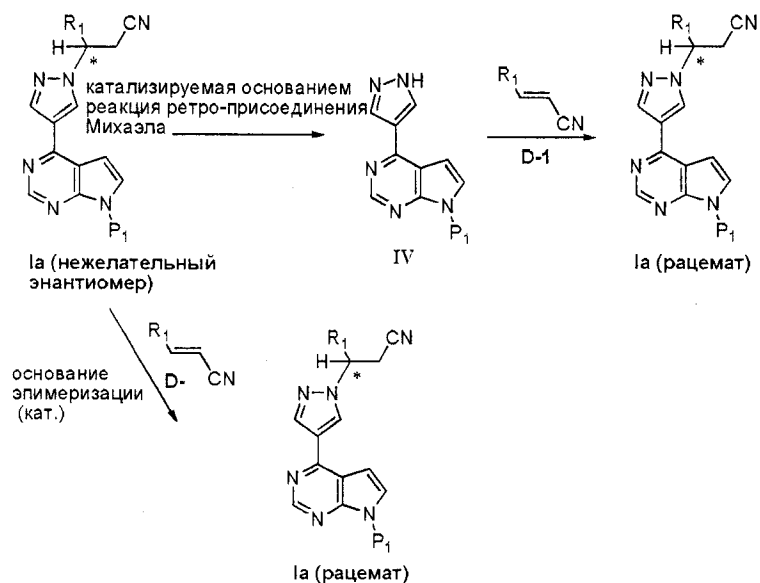
В некоторых вариантах разделение включает охлаждение растворителя для осаждения хиральной соли. В некоторых вариантах разделение включает добавление второго растворителя для осаждения данной хиральной соли. В некоторых вариантах разделение включает фильтрование растворителя для извлечения

хиральной соли. В некоторых вариантах данный растворитель содержит ацетонитрил, тетрагидрофуран, ацетон или их комбинацию. В некоторых вариантах реакция проводится при температуре от приблизительно равной комнатной до приблизительно 60 °С.

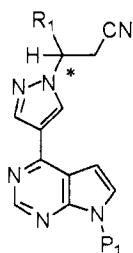
В данном способе может использоваться любое основание, подходящее для получения свободного основания данной хиральной соли. В некоторых вариантах данным основанием является гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла, или карбонат. В некоторых вариантах данное основание представляет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

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

Схема 8



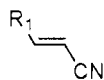
Соответственно, настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей рацемат соединения формулы Ia:



Ia

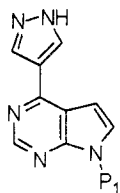
который включает:

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



D-1

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



IV

и

(b) реакцию соединения формулы IV с соединением формулы D-

1 в присутствии второго основания;

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> является защитной группой; и

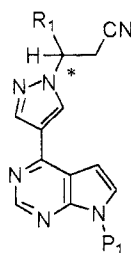
R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила.

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

В некоторых вариантах вторая стадия проводится в органическом растворителе при комнатной температуре в присутствии каталитического количества второго основания. Вторым основанием может быть подходящий растворитель или второе основание для реакций аза-Михаэла. В некоторых вариантах растворителем служит ацетонитрил или диметилформамид (ДМФА). В некоторых вариантах, вторым основанием является тетраалкиламмоний галогенид, тетраалкиламмоний гидроксид, гуанидин, амидин, гидроксид, алкоксид, силикат, фосфат щелочного металла, оксид, третичный амин, карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла, кислый фосфат щелочного металла, фосфин или соль щелочного металла карбоновой кислоты. В некоторых вариантах данным основанием является тетраметилгуанидин, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен, 1,5-диазабицикло(4.3.0)нон-5-ен, 1,4-диазабицикло(2.2.2)октан, трет-бутил аммоний гидроксид, гидроксид натрия, гидроксид калия, метоксид натрия, этоксид натрия, трикалий фосфат, силикат натрия, оксид кальция, триэтиламин, карбонат натрия,

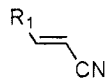
карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, кислый фосфат калия, трифенил фосфин, триэтил фосфин, ацетат калия или акрилат калия. В некоторых вариантах второе основание представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или карбонат калия. В некоторых вариантах вторым основанием является DBU. В некоторых вариантах данное основание присутствует в каталитическом количестве. В некоторых вариантах количество второго основания составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 эквивалентов или от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 эквивалентов, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 эквивалента. В некоторых вариантах данная реакция завершается в течение от приблизительно 1 до приблизительно 3 часов.

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



Ia

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



D-1

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

где:

\* указывает на хиральный углерод;

R<sub>1</sub> является защитной группой; и

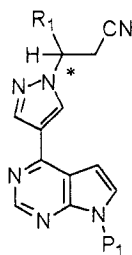
R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила.

В некоторых вариантах данное основание представляет собой



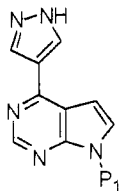
основание щелочного металла или щелочноземельного металла. В некоторых вариантах данное основание представляет собой алкоксид основания щелочного металла или щелочноземельного металла, гидроксид или карбонат. В некоторых вариантах основанием является карбонат щелочного металла или щелочноземельного металла.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

Рацемат соединений формулы Ia:



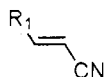
Ia

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



IV

соединением формулы D-1:



D-1

в условиях, достаточных для получения рацемата соединения формулы Ia;

где:

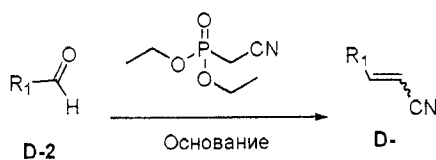
\* указывает на хиральный углерод;

P<sub>1</sub> является защитной группой; и

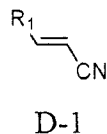
R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила.

3-замещенные акрилнитрилы формулы D-1 получают как показано на схеме 9. Олефинирование альдегида формулы D-2, такого как циклопентанкарбальдегид или циклопропанкарбальдегид, реагентом типа реагента Виттига, имеющим илид формулы  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , таким как диэтил цианометилфосфонат, проводится в органическом растворителе, таком как ТГФ, под воздействием основания, такого как калий трет-бутоксид, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно  $5^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах полученные 3-замещенные акрилнитрилы формулы D-1 могут быть очищены путем вакуумной дистилляции.

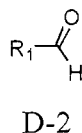
**Схема 9**



Соответственно, в некоторых вариантах соединение формулы D-1:



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



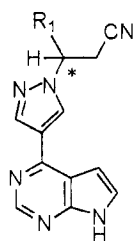
с реагентом типа реагентов Виттига, имеющим илид формулы  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , в присутствии основания;

где  $\text{R}_1$  выбирают из  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{1-6}$  фторалкила.

Как здесь используется, термин "реагент типа реагентов Виттига" касается реагентов, используемых в реакции Виттига, реакции Водсворта-Эммонса (Wadsworth-Emmons) и реакции Горнера-Виттига (Horner-Wittig), как описано в данной области (смотрите, например, работы Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, с. 111-119 (2001); и March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and*

Structure, 3rd ed., John Wiley & Sons:New York, с. 845-855 (1985), которые включены здесь во всей полноте путем отсылки). Иллюстративные реагенты типа реагентов Виттига, содержащие цианометил или цианометильную илилдную группу, включают, но не ограничиваясь этим, соединения общей формулы  $(R'O)_2P(=O)-L-R^1$ ,  $R''_3P(+)-L(-)-R^1$ ,  $R''_3P(+)-L-R^1X$ ;  $R''_2P(=O)-L-R^1$ , и  $(R'N)_2P(=O)-L-R^1$ , где  $R'$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси или замещенный, необязательно, фенил;  $R''$  является замещенным, необязательно, фенилом;  $L$  является  $-CH_2-$  или  $-CH-$ ; и  $R^1$  является циано; и  $X$  является анионом (например, галогенанионом, таким как хлорид). В некоторых вариантах реагентом типа реагента Виттига является диэтил цианометил фосфат. В некоторых вариантах реакция соединения формулы D-2 с реагентом типа реагента Виттига осуществляется в присутствии основания. В некоторых вариантах данное основание является сильным основанием. В некоторых вариантах данное основание представляет собой трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, гидрид натрия, этоксид натрия, гидроксид натрия, карбонат калия или карбонат натрия. В некоторых вариантах основание представляет собой алкоксид щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой трет-бутоксид щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой трет-бутоксид калия. В некоторых вариантах олефинирование альдегида формулы D-2 реагентом типа реагента Виттига проводится в органическом растворителе, таком как ТГФ, под влиянием основания, такого как калий трет-бутоксид, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C. В некоторых вариантах данное основание присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1,2 эквивалента или от приблизительно 1,05 до приблизительно 1,1 эквивалента в отношении соединения формулы D-2. В некоторых вариантах реагент типа реагента Виттига присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1,2 эквивалента или от приблизительно 1,05 до приблизительно 1,1 эквивалента в отношении соединения формулы D-2. В некоторых вариантах реагент типа реагента Виттига представляет собой (метоксиметил) трифенилфосфиний хлорид.

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



III

Соответствующие группы  $R_1$  и методы депротектирования включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

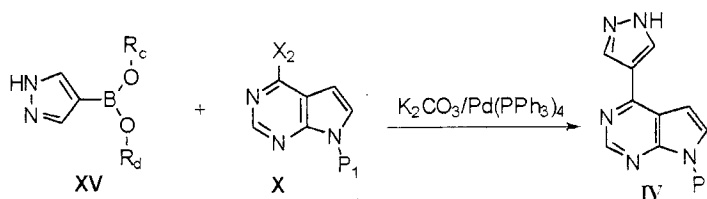
В некоторых вариантах данный способ также включает реакцию соединения формулы III с фосфорной кислотой с получением фосфатной соли соединения формулы III.

#### V. Пути получения промежуточных соединений

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

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

**Схема 10**

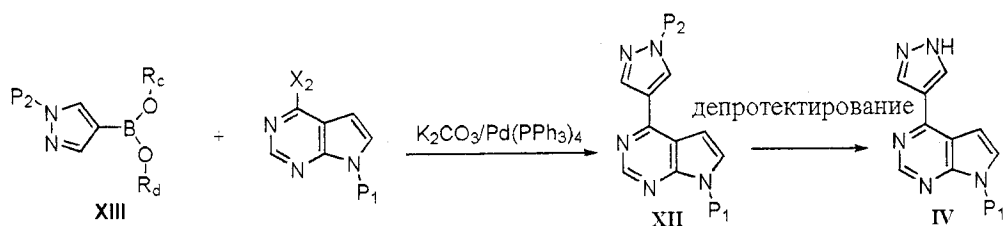


Соответственно, был разработан новый способ для получения соединения формулы IV, включающий использование защищенного

пиразолборатного производного формулы XIII (схема 11). Соответственно, может быть генерировано соединение формулы XIII, и затем подвергнуто реакции с защищенным 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидиновым производным формулы X с получением соединения формулы XII, с последующим депротектированием с получением соединения формулы IV. В некоторых вариантах соединение формулы XIII может быть получено путем *in situ* защиты пиразолпинаконового бората. Например, когда  $P_2$  является 1-(этоксипиридил)этилом, пиразол-4-илпинакон борат может быть подвергнут реакции с виниловым эфиром *in situ* с генерацией защищенного соединения формулы XIII. Тогда реакция сочетания Сузуки между защищенным пиразолпинаконовым боратом формулы XIII и соединением формулы X протекает гладко при типичных условиях реакции Сузуки с генерированием соединения формулы IV с более высоким выходом после кислотной обработки соответствующего промежуточного соединения формулы XII.

В других вариантах соединение формулы XIII представляет собой выделенное и полностью охарактеризованное соединение. Например, использование выделенного, полностью охарактеризованного соединения формулы XIII, где  $P_2$  является 1-(этоксипиридил)этилом, и боратная составляющая является пинаконовой группой, давало продукт формулы XII, и затем соединение формулы IV с лучшим выходом и чистотой.

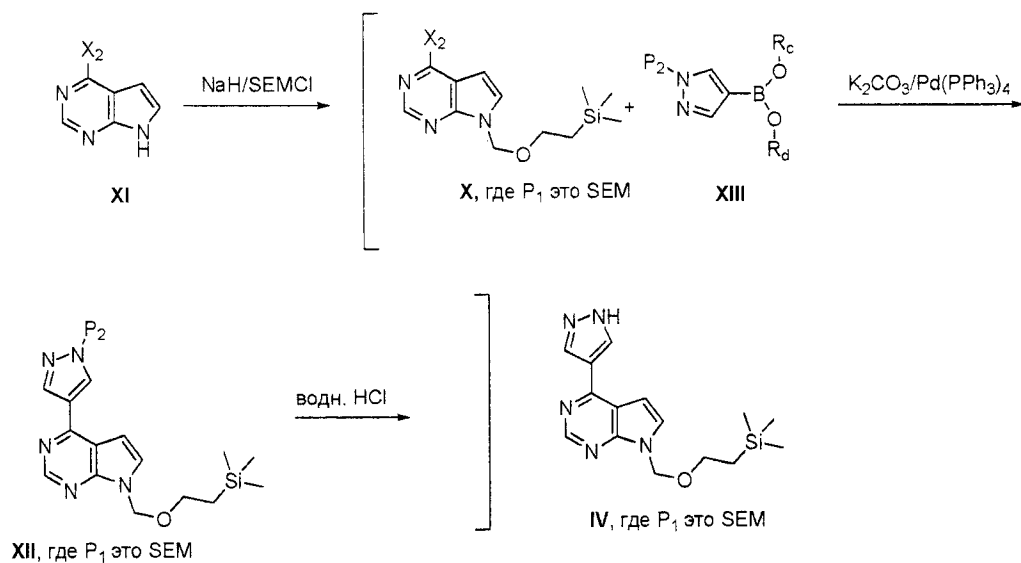
### Схема 11



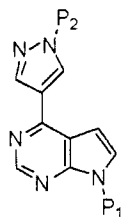
В других вариантах соединение формулы X может быть генерировано *in-situ* из соединения формулы XI и затем подвергнуто реакции с соединением формулы XIII. Это исключает необходимость выделения и очистки соединения формулы X в процессе крупномасштабного производства. Например, когда  $P_1$  является SEM,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

соединения формулы X in situ (схема 12).

Схема 12

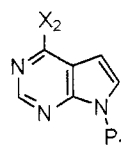


Соответственно, настоящее изобретение представляет способ получения соединения формулы XII:



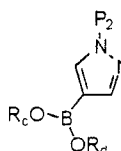
XII

который включает реакцию соединения формулы X:



X

с соединением формулы XIII:



XIII

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

где:

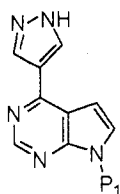
X<sub>2</sub> является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом;

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

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

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

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



IV

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

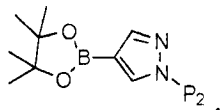
где:

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

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

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

В некоторых вариантах соединением формулы XIII является:



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

Реакция сочетания Сузуки может быть инициирована с использованием ряда палладий(0) и палладий(II) катализаторов и проведена в условиях, известных в данной области (смотрите, например, работу Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-

2483, которая включена здесь во всей полноте путем отсылки). В некоторых вариантах палладиевым катализатором является  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  и  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ .

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

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

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

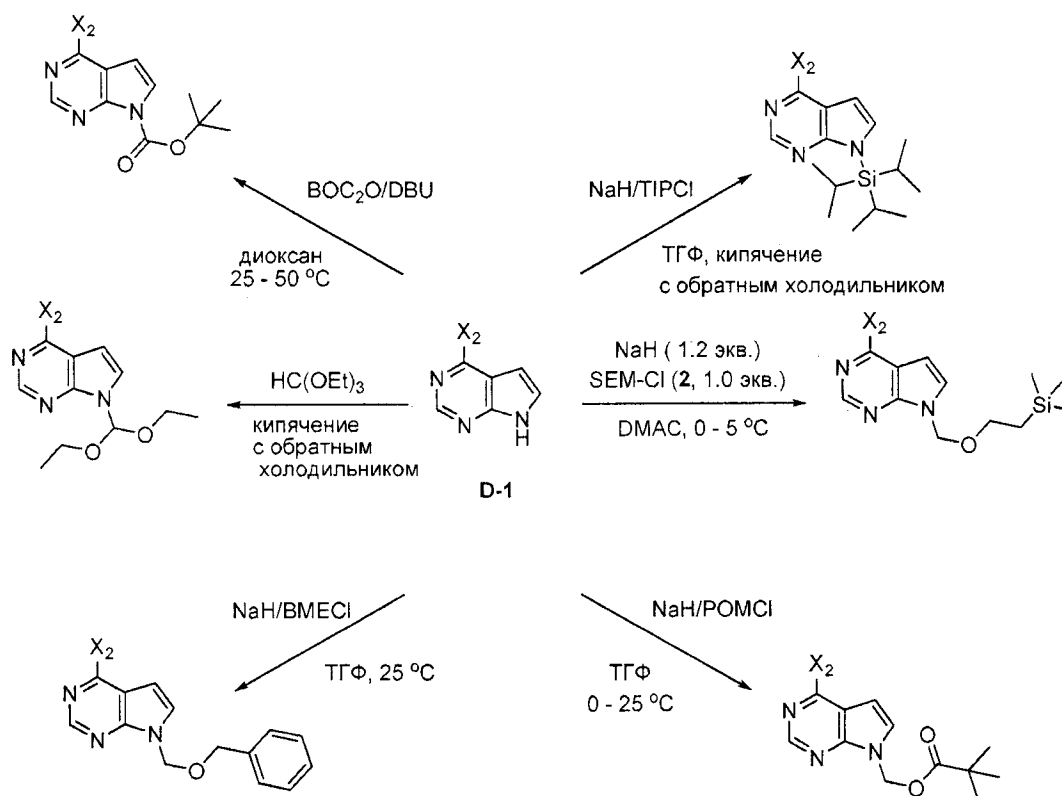
В некоторых вариантах данное основание представляет собой неорганическое основание. В некоторых вариантах основание является органическим основанием. В некоторых вариантах данное основание представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой карбонат калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). В некоторых вариантах используется от двух до пяти эквивалентов данного основания (например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ).

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



В некоторых вариантах соединение X выбирают из приведенных на схеме 13 и может быть получено, как показано, исходя из соединения формулы XI. В некоторых вариантах X<sub>2</sub> является хлором. В некоторых вариантах соединения формулы X выделены или *in situ* сгенерированы как исходные материалы для последующей реакции Сузуки с или без дополнительной очистки. В некоторых вариантах защитная группа P<sub>1</sub> является одной из перечисленных выше групп.

Схема 13



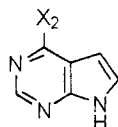
Соответствующие защитные группы P<sub>2</sub> включают, но не ограничиваясь этим, защитные группы для аминов, представленные в работе Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с. 696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. В некоторых вариантах, P<sub>2</sub> является защитной группой, которая может быть селективно удалена в условиях, которые не удаляют защитную группу P<sub>1</sub>. В некоторых вариантах P<sub>2</sub> представляет собой защитную группу, которая может быть удалена при кислотных условиях при комнатной температуре, при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 40 °C или

при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах  $R_2$  является группой, которая подвергается депротектированию при комнатной температуре при кислотных условиях. В некоторых вариантах  $R_2$  представляет собой 1-(этоксип)этил, три ( $C_{1-6}$  алкил)силил (например, трет-бутилдиметилсилил или триизопропилсилил), п-метоксибензил (PMB), трифенилметил (Tr), дифенилметил, гидроксиметил, метоксиметил (MOM), диэтоксиметил или трет-бутилдиметилсилилметил. В некоторых вариантах  $R_2$  является 1-(этоксип)этилом.

Обработка соединения формулы XII для удаления группы  $R_2$  может быть осуществлена с использованием методов, известных в данной области для удаления конкретных защитных групп для аминов, таких как в работе Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, с. 696-887 (и, в частности, с. 872-887) (2007), которая включена здесь во всей полноте путем отсылки. В некоторых вариантах данная обработка включает обработку соединения формулы XII при кислотных условиях (например, хлористоводородная кислота или трифторуксусная кислота) при комнатной температуре, при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 40°C или при температуре от приблизительно 15 до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах данная обработка включает обработку соединения формулы XII водным раствором хлористоводородной кислоты приблизительно 1-5 н. нормальности при температуре от приблизительно 10 до приблизительно 30°C.

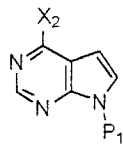
Соответствующие группы  $R_1$  включают, но не ограничиваясь этим, описанные выше.

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



XI

с добавлением защитной группы для образования соединения формулы X



X

где:

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

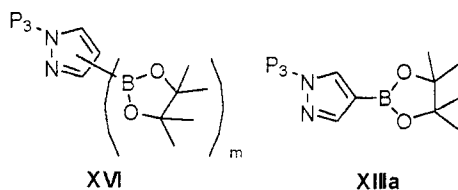
$P_1$  является защитной группой.

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

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

#### ii. Получение пинаконовых боратов формулы C-9

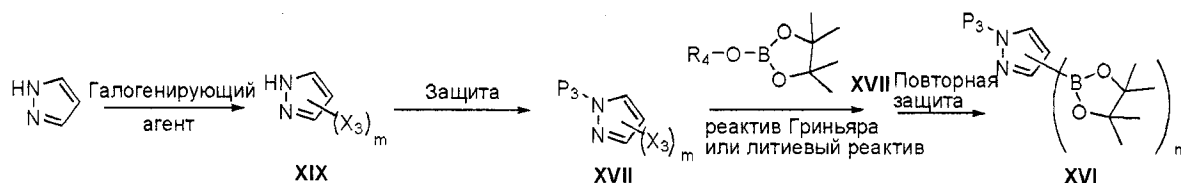
Настоящее изобретение также представляет способы получения пиразол пинаконовых боратов формулы XVI, которые полезны в описанных здесь процессах. Специфическим подмножеством соединений формулы XVI являются 4-замещенные пиразол боратные производные формулы XIIIa, которые могут заменять соединения формулы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



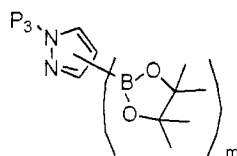
Соединения XVI могут быть получены с использованием

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

Схема 14



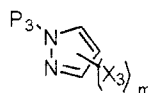
Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения соединения формулы XVI:



XVI

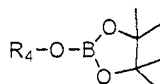
который включает:

(а) реакцию соединения формулы XVIII



XVIII

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



XVII

и

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

где:

$P_3$  является защитной группой;

$X_3$  является галогеном;

$R_4$  является  $C_{1-6}$  алкилом; и

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

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

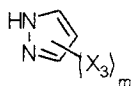
В некоторых вариантах реактив Гриньяра используется на стадии (a), и температура составляет от  $-30^\circ\text{C}$  до приблизительно комнатной температуры, от приблизительно  $-30$  до приблизительно  $0^\circ\text{C}$  или от приблизительно  $-25$  до приблизительно  $-5^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах литиевый реактив используется на стадии (a), и температура составляет от приблизительно  $-80$  до

приблизительно  $-60^{\circ}\text{C}$  или приблизительно  $-78^{\circ}\text{C}$ .

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

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

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



XIX

где:

$R_3$  является защитной группой;

$X_3$  является галогеном; и

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

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

где:

$X_3$  является галогеном; и

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

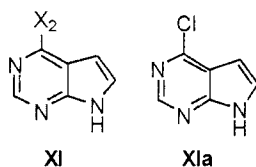
В некоторых вариантах  $X_3$  является йодом или бромом. В некоторых вариантах галогенирующий агент выбирают из N-

бромсукцинимид (NBS) или N-йодсукцинимид, где  $X_3$  является бромом или йодом.

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

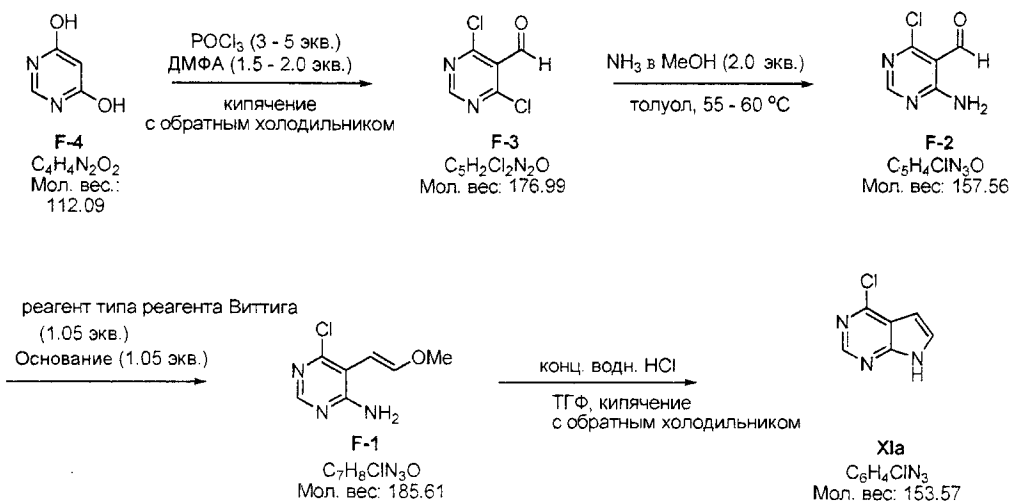
### iii. Получение 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина

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

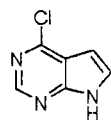


4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (XIa) синтезирован путем обработки соединения формулы F-1 кислотой. Соединение формулы F-1 может быть синтезировано путем обработки соединения формулы F-2 реагентом Виттига, имеющим илид формулы  $CH_2OCH_3$ . Соединение формулы F-2 может быть получено, исходя из имеющегося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

#### Схема 15

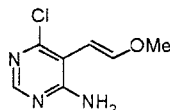


Соответственно, в некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения соединения формулы XIa:



XIa

который включает обработку соединения формулы F-1:

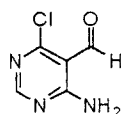


F-1

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

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

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



F-2

с приблизительно 1 или несколькими эквивалентами реагента типа реагента Виттига, имеющего илид формулы  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , в присутствии основания.

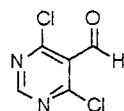
Как здесь используется, термин "реагент типа реагентов Виттига" касается реагентов, используемых в реакции Виттига, реакции Водсворта-Эммонса (Wadsworth-Emmons) и реакции Горнера-Виттига (Horner-Wittig), как описано в данной области (смотрите, например, работы Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 4th ed.,



Kluwer Academic/Plenum Publishers:New York, с. 111-119 (2001); и March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 3rd ed., John Wiley & Sons:New York, с. 845-855 (1985), которые включены здесь во всей полноте путем отсылки). Иллюстративные реагенты типа реагентов Виттига, содержащие цианометил или цианометильную илидную группу, включают, но не ограничиваясь этим, соединения общей формулы  $(R'O)_2P(=O)-L-R^1$ ,  $R''_3P(+)-L(-)-R^1$ ,  $R''_3P(+)-L-R^1X$ ;  $R''_2P(=O)-L-R^1$ , и  $(R'N)_2P(=O)-L-R^1$ , где  $R'$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси или замещенный, необязательно, фенил;  $R''$  является замещенным, необязательно, фенилом;  $L$  является  $-CH_2-$  или  $-CH-$ ; и  $R^1$  является метокси; и  $X$  является анионом (например, галогенанионом, таким как хлорид). В некоторых вариантах реагентом типа реагента Виттига является диэтил метоксиметил фосфат. В некоторых вариантах реакция соединения формулы F-1 с реагентом типа реагента Виттига осуществляется в присутствии основания. В некоторых вариантах данное основание является сильным основанием. В некоторых вариантах данное основание представляет собой трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, гидрид натрия, этоксид натрия, гидроксид натрия, карбонат калия или карбонат натрия. В некоторых вариантах основание представляет собой алкоксид щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой трет-бутоксид щелочного металла. В некоторых вариантах основание представляет собой трет-бутоксид калия. В некоторых вариантах олефинирование альдегида формулы F-1 реагентом типа реагента Виттига проводится в органическом растворителе, таком как ТГФ, под влиянием основания, такого как калий трет-бутоксид, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C. В некоторых вариантах данное основание присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1,2 эквивалента или от приблизительно 1,05 до приблизительно 1,1 эквивалента в отношении соединения формулы F-1. В некоторых вариантах реагент типа реагента Виттига присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1,2 эквивалента или от приблизительно 1,05 до приблизительно 1,1 эквивалента в отношении соединения формулы F-1. В некоторых

вариантах реагент типа реагента Виттига представляет собой (метоксиметил)трифенилфосфиний хлорид.

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

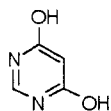


F-3

с приблизительно 2 или большим числом эквивалентов аммиака в растворителе.

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

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



F-4

с хлорирующим агентом.

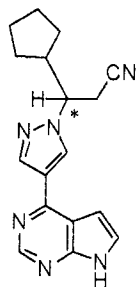
В некоторых вариантах хлорирующий агент представляет собой оксихлорид фосфора. В некоторых вариантах хлорирующий агент присутствует в количестве, приблизительно равном или превышающим приблизительно 2 эквивалента, приблизительно равном или превышающим приблизительно 3 эквивалента, или приблизительно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

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

#### Специфические варианты

В некоторых вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток,

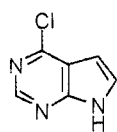
равный или превышающий 90% (R)-энантиомера соединения формулы III' :



III'

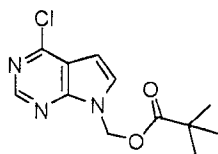
который включает:

(а) обработку соединения формулы XI' :



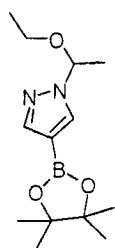
XI'

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



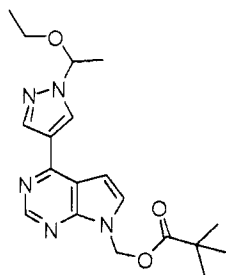
X' ;

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



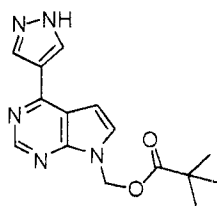
XIII'

в присутствии Pd(трифенилфосфина)<sub>4</sub>, карбоната калия и растворителя с получением соединения формулы XII' :



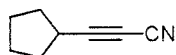
XII' ;

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



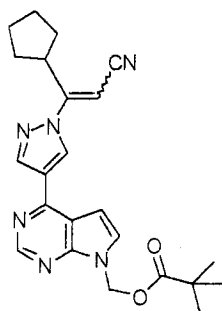
IV' ;

(d) реакцию соединения формулы IV'' с соединением формулы XIV' :



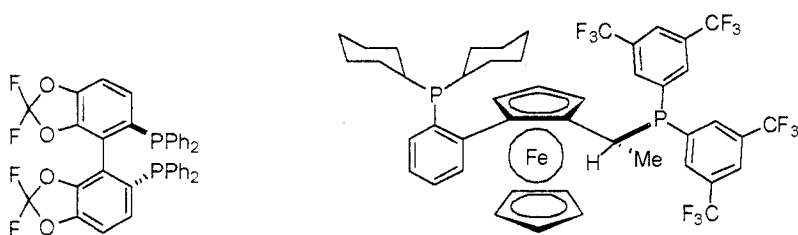
XIV'

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

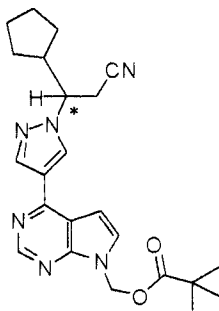


II' ;

(е) реакцию соединения формулы II' с газообразным водородом в присутствии  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{CF}_3\text{SO}_3$  и хирального фосфинового лиганда, который выбирают из:



с получением соединения формулы I' :



I' ; и

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

где \* указывает на хиральный углерод.

В некоторых вариантах стадии (e) :

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

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

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

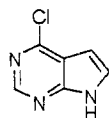
давление водорода составляет от приблизительно 7 до приблизительно 60 бар;

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

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

данная реакция продолжается от приблизительно 10 до приблизительно 25 часов.

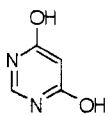
В некоторых вариантах данный способ также включает получение соединения формулы XI' :



XI'

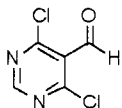
который включает:

(i) реакцию соединения F-4:



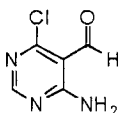
F-4 ;

с от приблизительно трех до приблизительно пяти эквивалентов  $\text{POCl}_3$  в присутствии от приблизительно одного до приблизительно двух эквивалентов диметилформаида с получением соединения формулы F-3:



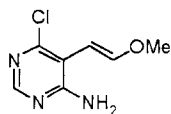
F-3 ;

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



F-2 ;

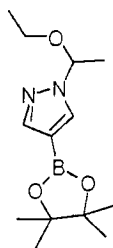
(iii) реакцию соединения формулы F-2 с приблизительно 1-1,5 эквивалента реагента типа реагента Виттига формулы  $[\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2\text{OCH}_3)]\text{Cl}^-$ , где Ph является фенилом, в присутствии приблизительно 1-1,5 эквивалента калий трет-бутоксиде с получением соединения формулы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



F-1 ; и

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

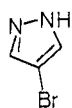
В некоторых вариантах данный способ также включает получение соединения формулы XIII' :



XIII'

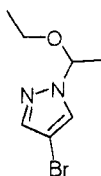
который включает:

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



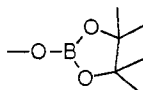
XIX' ;

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



XVIII' ; и

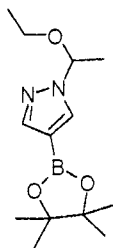
(iii) реакцию соединения формулы XVIII' с приблизительно одним или несколькими эквивалентами изопропилмагний хлорида с последующей обработкой одним или несколькими эквивалентами соединения формулы XVII' :



XVII'

с получением соединения формулы XIII' .

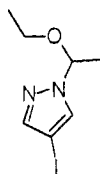
В некоторых вариантах данный способ также включает получение соединения формулы XIII' :



XIII'

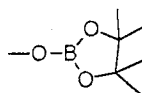
который включает:

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



XVIII"; и

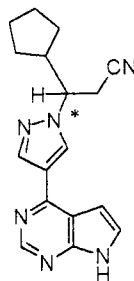
(ii) реакцию соединения формулы XVIII" с приблизительно одним или несколькими эквивалентами изопропилмагний хлорида в тетрагидрофуране с последующей обработкой приблизительно одним или несколькими эквивалентами соединения формулы XVII':



XVII'

с получением соединения формулы XIII'.

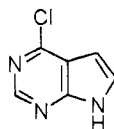
В дополнительных вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III':



III'

который включает:

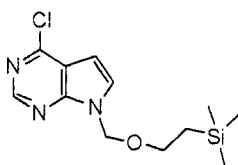
(a) обработку соединения формулы XI':



XI'

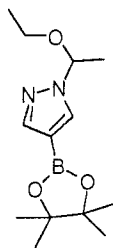
гидридом натрия и 2-(триметилсилил)этоксиметилом с получением соединения формулы X":





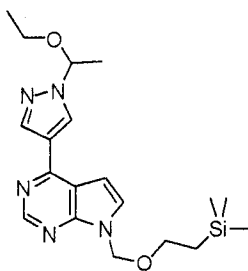
X'' ;

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



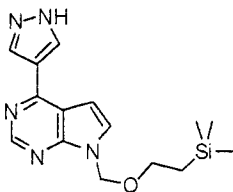
XIII'

в присутствии Pd(трифенилфосфина)<sub>4</sub>, карбоната калия и растворителя с получением соединения формулы XII'' :



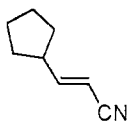
XII'' ;

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



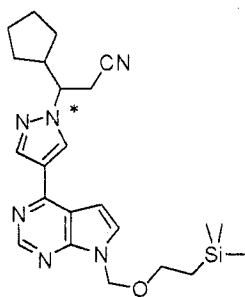
IV'' ;

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



D-1'

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



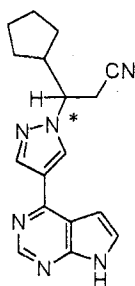
I'' ;

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

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

где \* обозначает хиральный углерод.

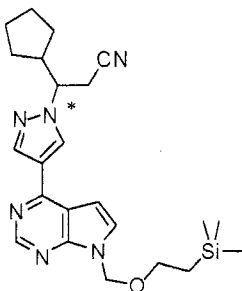
В других вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III':



III'

который включает:

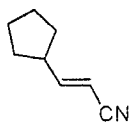
(a) обработку композиции, содержащей энантиомерный избыток (S)-энантиомера соединения формулы I'':



I'' ;

I''

соединением формулы D-1' :



D-1'

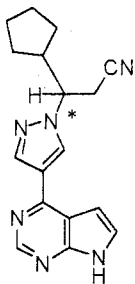
в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле в условиях, достаточных для получения рацемата соединения формулы I'';

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

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

где \* означает хиральный углерод.

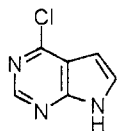
В других вариантах настоящее изобретение представляет способ получения композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера соединения формулы III' :



III'

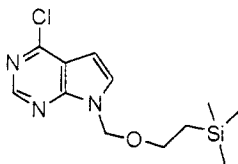
который включает:

(a) обработку соединения формулы XI' :



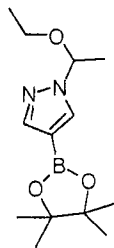
XI'

гидридом натрия и 2-(триметилсилил)этоксиметилом с получением соединения формулы X'' :



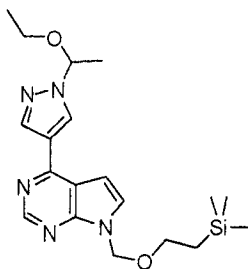
X'' ;

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



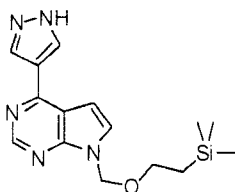
XIII'

в присутствии Pd(трифенилфосфина)<sub>4</sub>, карбоната калия и растворителя с получением соединения формулы XII'' :



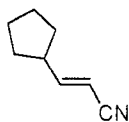
XII'' ;

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



IV'' ;

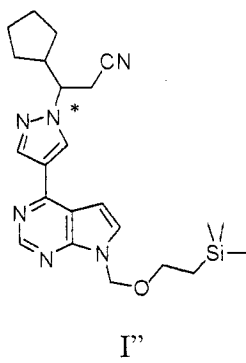
(d) реакцию указанного соединения формулы IV'' с соединением формулы D-1' :



D-1'

в условиях, достаточных для получения композиции,

содержащей рацемат соединения формулы I'':

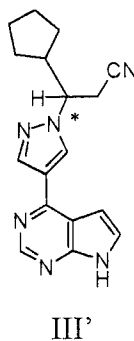


(e) пропускание указанной композиции, содержащей указанный рацемат указанного соединения формулы I'', через хиральную хроматографическую ячейку с использованием подвижной фазы, и сбор композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера указанного соединения формулы I''; и

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

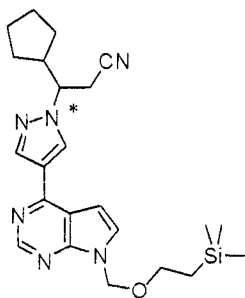
где \* означает хиральный углерод.

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



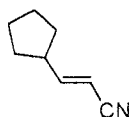
который включает:

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



I' ;

соединением формулы D-1' :



D-1'

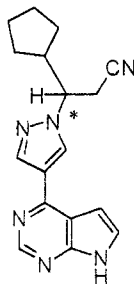
в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле в условиях, достаточных для получения рацемата соединения формулы I'';

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

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

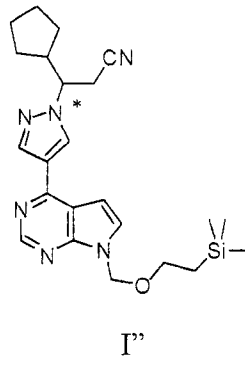
где \* означает хиральный углерод.

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



III'

который включает: реакцию указанного соединения формулы I'' :



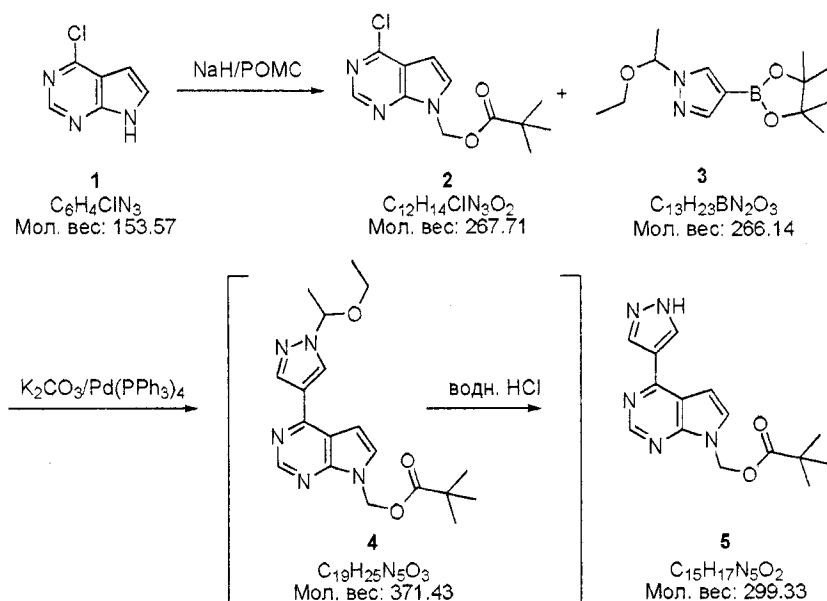
с диэтилэтератом трифторида бора и затем водным гидроксидом аммония с получением композиции, содержащей энантиомерный избыток (R)-энантиомера указанного соединения формулы III'; где \* означает хиральный углерод.

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

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

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

## ПРИМЕРЫ



**[4-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил] метил пивалат (5)**

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



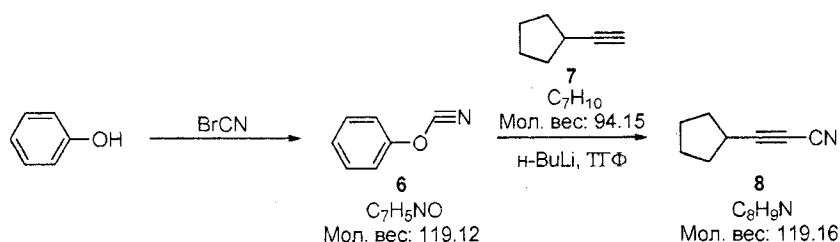
реакционную смесь выдерживали до нагрева до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Когда реакция считалась завершенной, что контролировалось методами тонкослойной жидкостной хроматографии (ТСХ) и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС), реакцию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

К полученной реакционной смеси, которая содержала неочищенный РОМ-защищенный хлордеазапурин (2), полученный как описано выше, при комнатной температуре добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (3, 200 г, 0,75 моль, 1,10 экв.) и карбонат калия ( $K_2CO_3$ , 189 г, 1,37 моль, 2,0 экв.). Полученную смесь дегазировали путем пропускания через данный раствор струи азота в течение 15 минут перед обработкой тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) ( $Pd(PPh_3)_4$ , 7,9 г, 0,68 ммоль, 0,01 экв.), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (приблизительно при  $82^\circ C$ ) в течение 10 ч. Когда данная реакция считалась завершенной, что контролировалось методами тонкослойной жидкостной хроматографии (ТСХ) (1:1 гексаны/этилацетат) и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (2 л) и водой (1 л). Два данных слоя отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом ( $EtOAc$ , 500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x1 л) и солевым раствором (1 л) перед концентрированием при пониженном давлении с получением неочищенного {4-[1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}метил пивалата (4) в виде масла бледно-желтого цвета, которое использовалось непосредственно в последующей реакции депротектирования без дополнительной очистки.

К раствору неочищенного {4-[1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}метил пивалата (4) в ТГФ (1 л, 12,3 моль), при комнатной температуре добавляли 4 н. водный раствор  $HCl$  (500 мл). Затем полученную реакционную смесь

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

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



### Цианатобензол (6)

В высушенную в печи 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, снабженную воздушной мешалкой, перегородками, термопарой и насадкой для ввода азота, загружали при комнатной температуре фенол (20,0 г, 0,210 моль), диэтиловый эфир (Et<sub>2</sub>O, 290 мл) и цианобромид (BrCN, 23,0 г, 0,210 моль, 1,0 экв.). Полученный раствор охлаждали до 0-3°C перед введением по каплям с помощью

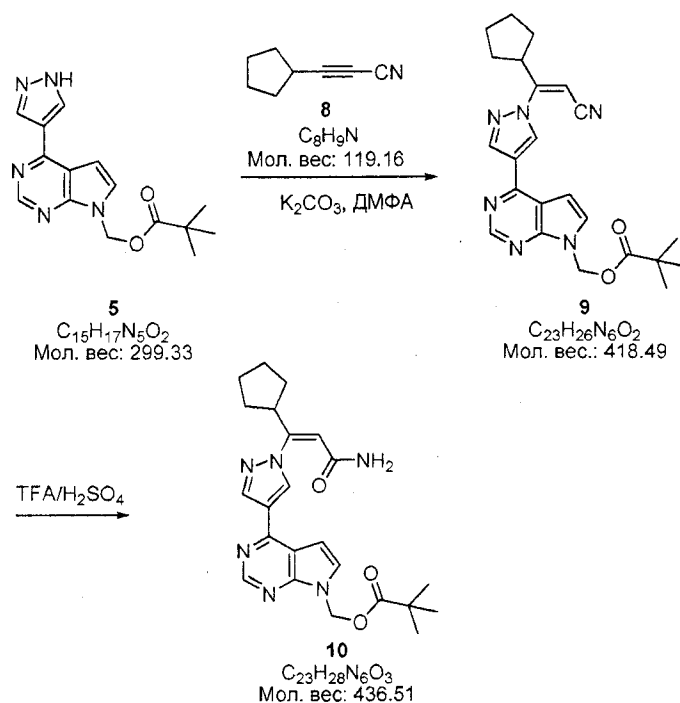
шприца триэтиламина (ТЭА, 61,9 мл, 0,442 моль, 2,1 экв.) в течение 25 минут. Добавление триэтиламина к реакционной смеси носило мягкий экзотермический характер, и температура данной реакции повысилась до 15°C. После введения триэтиламина реакционная смесь превратилась в суспензию белого цвета, которую энергично перемешивали при 0°C в течение 2 ч при 5-15°C. Когда данная реакция считалась завершенной, что контролировалось методами ТСХ и ЖХ-МС, реакционную смесь разбавляли пентаном (150 мл, 1,30 моль). Выпавший в осадок триэтиламин гидрохлорид отфильтровывали, и соль промывали диэтиловым эфиром и пентаном (1 к 1 по объему, 200 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя, и остаток, который содержал неочищенный цианатобензол (6), использовали в последующей реакции без дополнительной очистки в предположении теоретического выхода.

### **3-циклопентилпропиолонитрил (8)**

В высушенную в печи 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, насадкой для ввода азота, 125-мл капельной воронкой и термопарой, добавляли при комнатной температуре циклопентилацетилен (7, 15,0 г, 0,143 моль) и безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 170 мл, 2,10 моль). Затем полученный раствор охлаждали до -78°C перед введением по каплям раствора 2,5 М н-бутиллития в гексане (63,1 мл, 0,158 моль, 1,1 экв.) в течение 25 минут. Полученный раствор литий циклопентилацетилена перемешивали при -78°C в течение 15 минут перед тем как добавить по каплям через канюлю раствор неочищенного цианатобензола (6, 25,0 г, 0,210 моль, 1,5 экв.) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ, 30,0 мл, 0,400 моль) при температуре -78°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 10 минут перед удалением охлаждающей бани, и данную реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Когда данная реакция считалась завершенной, реакционную смесь гасили 6 н. водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 200 мл) и 20% водным

раствором солевого раствора (200 мл). Водный раствор обрабатывали этилацетатом (EtOAc, 200 мл) перед разделением двух слоев. Органический слой высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом колоночной флеш-хроматографии ( $SiO_2$ , от 0 до 5% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 3-циклопентилпропиолонитрила (8, 14,3 г, 17,0 г теоретический, 84% выход для двух стадий) в виде масла желтовато-оранжевого цвета.

Для 8:  $^1H$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  2,97 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,64 (м, 4H), 1,56 (м, 2H).



**4-(1-(2-циано-1-циклопентилвинил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (9)**

В 500-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали 3-циклопентилпропиолонитрил (8, 8,50 г, 0,0713 моль, 1,52 экв.), N,N-диметилформамид (DMFA, 84 мл, 1,08 моль) и [4-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил пивалат (5, 14,0 г, 0,0468 моль) и твердый карбонат калия ( $K_2CO_3$ , 0,329 г, 0,00238 моль, 0,05 экв.) при комнатной температуре. Затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Когда ТСХ и ВЭЖХ показали окончание реакции, реакционную смесь

гасили 20% водным солевым раствором (75 мл), данный полученный раствор экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 3×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали 20% водным солевым раствором (75 мл), высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 20% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 4-(1-(2-циано-1-циклопентилвинил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата (9, 16,4 г, 19,6 г теоретический, 83,7% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

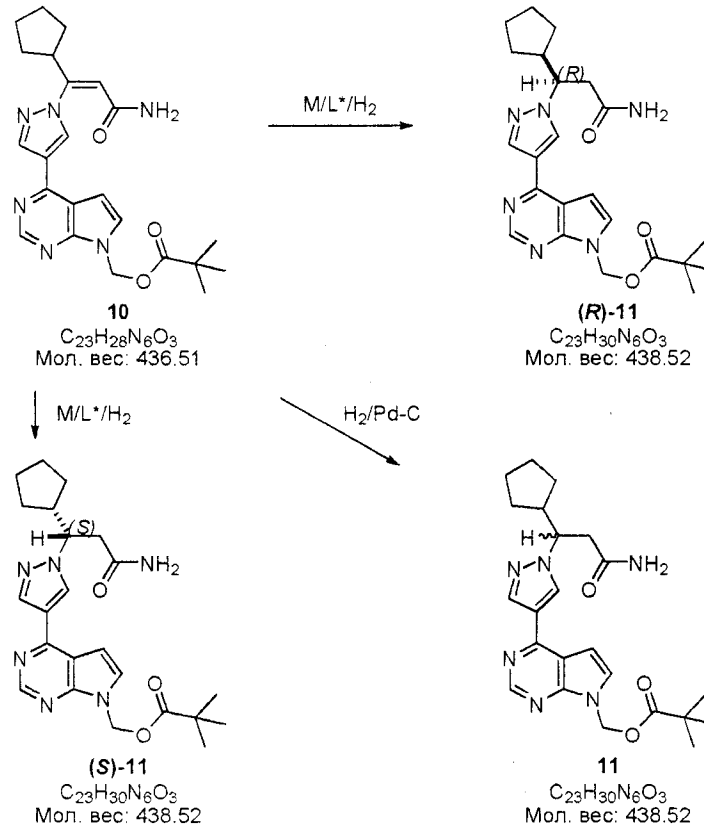
Для 9: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9,09 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,17 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,24 (с, 2H), 5,82 (с, 1H), 3,55 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 1,59 (шир.м, 6H), 1,06 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (М.в. 418,49), ЖХ-МС (EI) (метод ионизации под действием электронного удара) m/e 419 (M<sup>+</sup>+H).

**(Z) - (4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопроп-1-енил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (10)**

В 200-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали 4-(1-(2-циано-1-циклопентилвинил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (9, 8,00 г, 0,0191 моль), трифторуксусную кислоту (TFA, 40,6 мл, 0,528 моль) и концентрированную серную кислоту (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 3,77 мл, 0,0707 моль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Когда ТСХ и ВЭЖХ показали окончание реакции, реакционную смесь гасили водой (30,1 мл, 1,67 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут перед охлаждением до 0-5°C. Затем холодный раствор обрабатывали 3 н. водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 223 мл) для установления величины pH на уровне 8 перед обработкой этилацетатом (EtOAc, 200 мл). Два слоя разделяли, и водный слой затем экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 2×50 мл). Объединенные органические

экстракты промывали насыщенным водным NaCl (100 мл), высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флеш-хроматографии ( $SiO_2$ , от 0 до 100% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением (Z)-(4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопроп-1-енил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата (10, 6,79 г, 8,34 г теоретический, 81,4% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

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



**(4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопропил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (11)**

В 25-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, загружали (Z)-(4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопроп-1-енил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (10, 1,15 г, 2,63 ммоль), тетрагидрофуран (ТГФ, 20,0 мл, 246 ммоль) и 10% палладий на углеороде (50 вес.%, 130 мг) при комнатной

температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой водородом, перед тем как была проведена реакция гидрирования в постоянном потоке газообразного водорода, подаваемого из баллона. Ход реакции проверяли через 17 часов, и, как было найдено, она завершилась. Затем реакционную смесь фильтровали через целитовый слой для удаления катализатора, и целитовый слой промывали небольшим количеством тетрагидрофурана (ТГФ). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата (11, 1,15 г, 1,153 г теоретический, 99% выход) в виде масла желтовато-коричневого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре. Этот неочищенный продукт (11), как было найдено, был достаточно чистым (>98% по методу ВЭЖХ) для проведения последующей реакции без дополнительной очистки.

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

**(R) - (4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат ((R)-11) и (S) - (4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат ((S)-11)**

Процедура общего скрининга для асимметричного гидрирования с использованием субстрата, (Z)-(4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопроп-1-енил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата (10), с получением оптически обогащенного продукта, (4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата ((R)-11 или (S)-11): Автоклав объемом 300 мл со стеклянной пробиркой (20 мл) загружали субстратом (10), катализатором (металл, лиганд и катализаторный предшественник),

бескислородным растворителем (4-6 мл) в азоте. Данный автоклав заполняли газообразным водородом до необходимого давления и проводили перемешивание при комнатной температуре или нагревали на масляной бане. После удаления водорода реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем элюирования через силикагелевую пробку с использованием смеси этилацетата и метанола (объем/объем равен 9/1) с получением продукта, (4-(1-(3-амино-1-циклопентил-3-оксопропил)-1H-пирозол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата ((R)-11 или (S)-11), для химического превращения (ВЭЖХ и хиральная ВЭЖХ), ЖХ-МС и ЯМР спектроскопии, и определения энантиомерного избытка (% ee методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)).

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

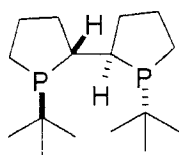
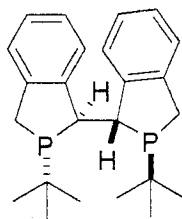
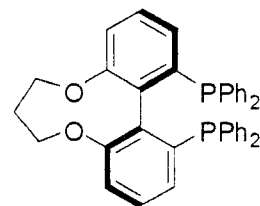
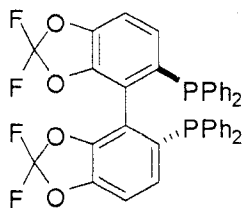
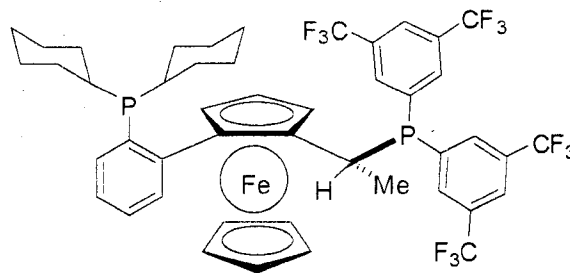
Для (R)-11 или (S)-11:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  м.д. 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,70 (д, 1H,  $J=3,8$  Гц), 7,32 (шир.с, 1H), 7,09 (д, 1H,  $J=3,8$  Гц), 6,75 (шир.с, 1H), 6,21 (с, 2H), 4,56 (тд, 1H,  $J=4,0$ , 9,8 Гц), 2,86 (дд, 1H,  $J=10,5$ , 5,6 Гц), 2,63 (дд, 1H,  $J=4,0$ , 15,3 Гц), 2,32 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,56-1,19 (м, 7H), 1,06 (с, 9H); ЖХ-МС (EI) m/e 439 ( $\text{M}^+\text{+H}$ );  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$  (М.в. 438,52), ЖХ-МС (EI) m/e 439 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

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



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

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

**(SSRR)-TangPhos****(+)-DuanPhos****(R)-C3-TunePhos****SL-A-153-1****SL-W008-1**

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

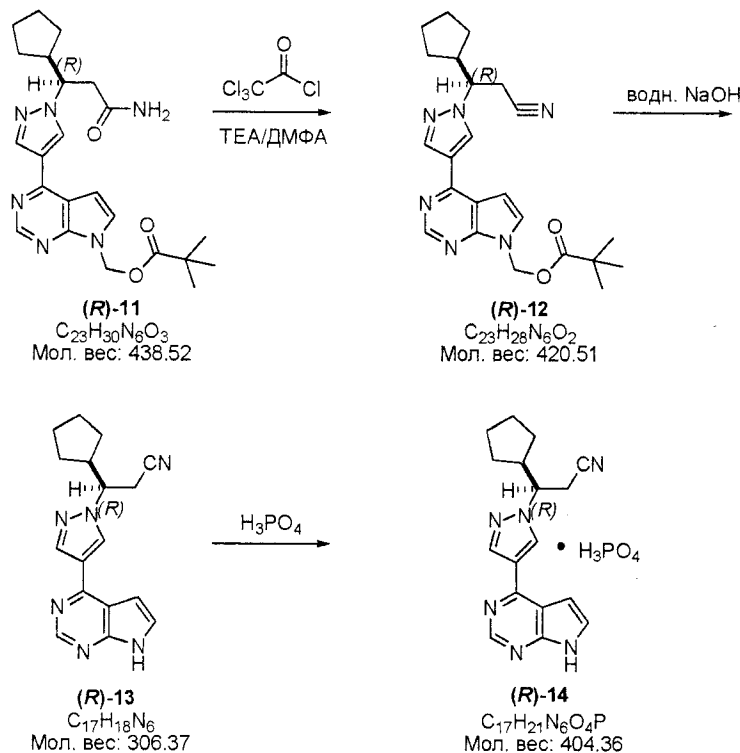
(S) - (4 - (1 - (3 - амино - 1 - циклопентил - 3 - оксопропил) - 1H - пиразол - 4 - ил) - 7H - пирроло [2, 3 - d] пиримидин - 7 - ил) метил пивалат ((S) - 11). Раствор (4 - {1 - [(1Z) - 3 - амино - 1 - циклопентил - 3 - оксопроп - 1 - ен - 1 - ил] - 1H - пиразол - 4 - ил} - 7H - пирроло [2, 3 - d] пиримидин - 7 - ил) метил пивалата (10, 215 мг) в смеси метиленхлорида ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12,5 мл) и трифторэтанола ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , 0,25 мл) в стеклянной трубке высокого давления обрабатывали катализатором  $\text{Rh}(\text{COD})(\text{SSRR-TangPhos})\text{BF}_4$  (8,8 мг) в атмосфере азота перед тем, как реакционная смесь была подвергнута действию газообразного водорода при давлении 40 бар. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C при указанном давлении водорода в течение 20 ч. Когда анализ, проведенный методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, показал полный расход субстрата, данную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Энантиомерный избыток реакционной смеси, как определили методом хирального ВЭЖХ анализа, составлял 88% ee (94% первого пика, (S) - 11; 6% второго пика, (R) - 11). Реакционную смесь фильтровали через тонкую силикагелевую подушку, которую промывали метиленхлоридом (5 мл). Затем

полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Полученное пенистое твердое вещество (180 мг) загружали со смесью гептана (5 мл) и этилацетата (EtOAc, 5 мл). При перемешивании при 20°C в осадок выпадало твердое вещество белого цвета. Данную суспензию перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, и хиральный ВЭЖХ анализ для собранной твердой фазы (52 мг) показывал 66,0% энантиомерного избытка в пользу первого пика (83,0% первого пика, (S)-11; 17,0% второго пика, (R)-11). Затем полученный фильтрат выпаривали до сухого состояния. Полученное масло (108 мг) было проанализировано методом хиральной ВЭЖХ, и это давало 99,6% энантиомерного избытка в пользу первого пика (99,83% первого пика, (S)-11; 0,17% второго пика, (R)-11). Этот результат показал, в принципе, что оптическая чистота продукта асимметричного гидрирования может быть значительно улучшена путем селективного удаления второстепенного энантиомера посредством осаждения твердого вещества с использованием подходящей системы растворителей, такой как этилацетат/гептан, как описано.

**(R) - (4 - (1 - (3 - амино - 1 - циклопентил - 3 - оксопропил) - 1H - пиразол - 4 - ил) - 7H - пирроло [2,3-d] пиримидин - 7 - ил) метил пивалат ((R) - 11)**

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

пенистое твердое вещество (470 мг) анализировали методом хиральной ВЭЖХ, и результат давал 98,0% энантиомерного избытка в пользу второго пика (99,0% второго пика, (R)-11; 1,0% первого пика, (S)-11).



**(R) - (4 - (1 - (2 - циано - 1 - циклопентилэтил) - 1H - пиразол - 4 - ил) - 7H - пирроло [2,3-d] пиримидин - 7 - ил) метил пивалат ((R) - 12)**

#### Способ А

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали (R) - (4 - (1 - (3 - амино - 1 - циклопентил - 3 - оксопропил) - 1H - пиразол - 4 - ил) - 7H - пирроло [2,3-d] пиримидин - 7 - ил) метил пивалат ((R) - 11, 413 мг, 0,942 ммоль), N,N - диметилформамид (DMFA, 10 мл, 129 ммоль) и триэтиламин (TEA, 0,525 мл, 3,77 ммоль, 4,0 экв.) при комнатной температуре. Затем полученную смесь охлаждали до 0-5°C на ледяной бане и добавляли по каплям с помощью шприца трихлорацетил хлорид (0,315 мл, 2,82 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 90 минут. Когда ТСХ и ВЭЖХ показали, что реакция завершена, реакционную смесь обрабатывали этилацетатом (EtOAc, 25 мл) и 20% водным соевым раствором (20 мл). Два данных слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (EtOAc,

2x25 мл). Объединенные органические экстракты промывали 20% водным соевым раствором (35 мл), высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаточный неочищенный маслянистый продукт коричневого цвета подвергали очистке методом флеш-хроматографии ( $SiO_2$ , от 0 до 50% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением (R)-(4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата ((R)-12, 278 мг, 396,1 мг теоретический, 70,2% выход) в виде масла светлого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для (R)-12: ахиральная чистота (99,1 площ.% по методу ВЭЖХ, при 220 нм); хиральная чистота (99,6 площ.% по методу хиральной ВЭЖХ; 99,2% ee);  $^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,84 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74 (д, 1H,  $J=3,7$  Гц), 7,11 (д, 1H,  $J=3,8$  Гц), 6,23 (с, 2H), 4,53 (ддд, 1H,  $J=9,9, 9,6, 4,2$  Гц), 3,26 (дд, 1H,  $J=17,4, 9,9$  Гц), 3,19 (дд, 1H,  $J=17,2, 4,3$  Гц), 2,41 (м, 1H), 1,87-1,13 (м, 8H), 1,07 (с, 9H);  $C_{23}H_{28}N_6O_2$  (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 ( $M^+H$ ).

**(3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-13, свободное основание)**

#### Способ А

В 25-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали (R)-(4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат ((R)-12, 278 мг, 0,661 ммоль) и метанол (MeOH, 2,50 мл, 37,0 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученный гомогенный реакционный раствор обрабатывали 0,10 М водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 1,5 мл, 0,15 ммоль, 2,3 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. По завершении данной реакции реакционную смесь разбавляли 20% водным соевым раствором (10 мл) и этилацетатом (EtOAc, 25 мл). Два данных слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 25 мл). Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ),

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флеш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 0 до 100% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-13, свободное основание, 188 мг, 202,5 мг теоретический, 92,8% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

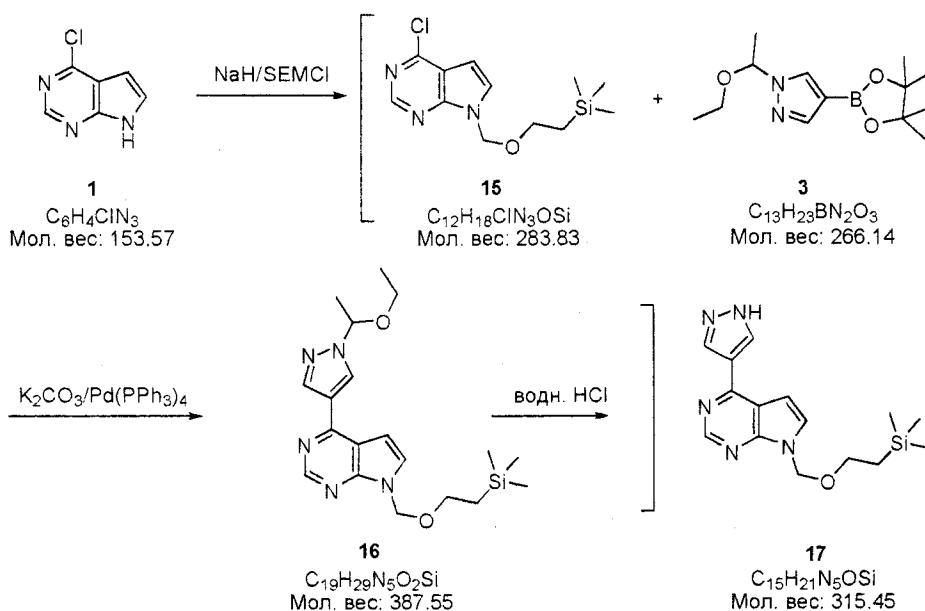
Для (R)-13 (свободное основание):  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 12,1 (шир.с, 1H), 8,80 (д, 1H,  $J=0,42$  Гц), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H,  $J=2,34, 3,51$  Гц), 6,98 (дд, 1H,  $J=1,40, 3,44$  Гц), 4,53 (тд, 1H,  $J=19,5, 4,63$  Гц), 3,26 (дд, 1H,  $J=9,77,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

**(3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил, фосфатная соль ((R)-14, фосфат)**

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

цвета.

Для (R)-14 (фосфат): Т.пл. 197,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ м.д. 12,10 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H, J=1,9, 3,5 Гц), 6,97 (д, 1H, J=3,6 Гц), 4,52 (тд, 1H, J=3,9, 9,7 Гц), 3,25 (дд, 1H, J=9,8, 17,2 Гц), 3,16 (дд, 1H, J=4,0, 17,0 Гц), 2,41, (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,42 (м, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,18 (м, 1H); <sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 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<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> (М.в. 306,37 для свободного основания); ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M<sup>+</sup>+H, базовый пик), 329,1 (M<sup>+</sup>+Na).



**4-(1H-пиррол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (17)**

К суспензии гидрида натрия (NaH, 60 вес.% в масле, 4,05 г, 101,3 ммоль, 1,54 экв.) в 1,2-диметоксиэтано (DME, 20,0 мл, 192,4 ммоль) при 0-5°C (ледяная баня) медленно добавляли 4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин (1, 10,08 г, 65,6 ммоль) в 1,2-диметоксиэтано (DME, 80,0 мл, 769,6 ммоль), так что температура поддерживалась на уровне ниже 5°C (от -7°C до 5°C). После введения раствора субстрата (1) сразу же выделилось большое количество газа. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 минут перед медленным введением триметилсилилэтоксиметилхлорида (SEM-Cl, 12,56 г, 75,3 ммоль,

1,15 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси на уровне ниже 5°C. После введения реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 23 ч. Когда ВЭЖХ и ТСХ указали на завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (46 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь, которая содержала необходимый продукт (15), переносили в последующую реакцию сочетания Сузуки без дополнительной обработки и очистки.

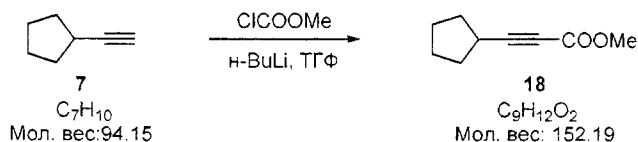
К полученной реакционной смеси, которая содержала неочищенный 4-хлор-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (15, 18,63 г, 65,64 ммоль) из предыдущей описанной выше реакции, добавляли 1,2-диметоксиэтан (DME, 38 мл), порошкообразный карбонат калия ( $K_2CO_3$ , 23,56 г, 170,5 ммоль, 2,6 экв.), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирозол (3, 18,60 г, 69,89 ммоль, 1,06 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз делая промывку азотом, перед тем как проводить обработку тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) ( $Pd(PPh_3)_4$ , 244,2 мг, 0,21 ммоль, 0,003 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз делая промывку азотом, и нагревали до 80°C в течение 4-8 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали на завершение реакции, реакционную смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через тонкий слой целита (10 г). Целитовый слой промывали этилацетатом ( $EtOAc$ , 20 мл). Два слоя фильтрата разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом ( $EtOAc$ , 2x30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $NaCl$  (20 мл), высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток, содержащий неочищенный необходимый продукт (16) реакции сочетания Сузуки, переносили затем в 500-мл круглодонную колбу с ТГФ (22 мл) для последующей реакции депротектирования без дополнительной очистки.

Раствор неочищенного продукта (16) реакции сочетания Сузуки в ТГФ (22 мл) обрабатывали водой (108 мл) и раствором



10% водной HCl, приготовленным путем смешения 19,6 мл концентрированной HCl с 64 мл H<sub>2</sub>O при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4-6 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указали на завершение реакции депротектирования, к данной реакционной смеси медленно добавляли 30% водный раствор гидроксида натрия (NaOH), приготовленный путем растворения 10,4 г NaOH в 21,0 мл H<sub>2</sub>O, поддерживая температуру ниже 25°C. Твердое вещество постепенно растворялось и повторно выпадало в осадок через 10 минут. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч, и затем твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали H<sub>2</sub>O (50 мл). Влажную фильтрационную лепешку переносили в 250-мл трехгорлую колбу и обрабатывали ацетонитрилом (MeCN, 112 мл) при комнатной температуре. Данную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждали постепенно до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали MeCN (36 мл) и высушивали при 40-45°C в вакуумной печи с получением 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (17, 15,3 г, 20,7 г теоретический, 73,9% выход для трех стадий) в виде кристаллического вещества белого цвета (99,4 площ.% по методу ВЭЖХ).

Для 17: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 13,41 (шир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,67 (шир.с, 1H), 8,35 (шир.с, 1H), 7,72 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,10 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,61 (с, 2H), 3,51 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,81 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,13 (с, 9H); C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OSi (М.в. 315,45), ЖХ-МС (EI) m/e 316 (M<sup>+</sup>+H).

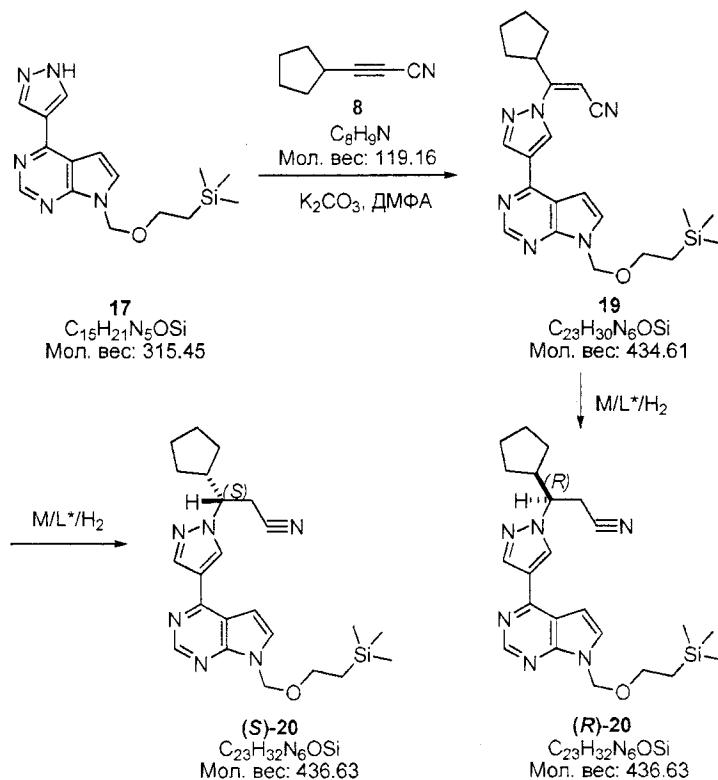


### Метил 3-циклопентилпропионат (18)

К перемешиваемому раствору циклопентилацетилену (7, 17,49 мл, 150,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ, 200 мл, 2466 ммоль) при -78°C добавляли 2,50 М н-бутиллитий в гексане

(66,0 мл, 165 ммоль, 1,1 экв.). Полученную суспензию молочного цвета перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. Затем добавляли метилхлорформиат (17,6 мл, 225 ммоль, 1,5 экв.). Реакционная смесь стала прозрачным раствором. Затем охлаждающую баню удаляли, и данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционная смесь вновь стала суспензией. Когда ТСХ (5% EtOAc/гексан,  $\text{KMnO}_4$  краситель) указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром ( $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $2 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ , высушивали над сульфатом магния ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали перегонке в вакууме ( $99-101^{\circ}\text{C}/16$  мбар) с получением метил 3-циклопентилпропиолата (18, 21,856 г, 22,83 г теоретический, 96% выход) в виде бесцветного масла.

Для 18:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 3,74 (с, 3H), 2,73 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,72 (м, 4H), 1,57 (м, 2H).



**(Z)-3-циклопентил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил) акрилонитрил (19)**

К перемешиваемому раствору 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (17, 7,260 г, 23,01 ммоль) и 3-циклопентилпроп-2-иненитрила (8, 6,140 г, 34,52 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (DMФА, 40,0 мл, 516 ммоль) при комнатной температуре добавляли твердый карбонат калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 318 мг, 2,30 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили водой (80 мл), экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (80 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc/гексан, градиентное элюирование) с получением (Z)-3-циклопентил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил) акрилонитрила (19, 8,256 г, 10,0 г теоретический, 82,6% выход) в виде бесцветного сиропа.

Для 19: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ м.д. 9,15 (шир.с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,51 (д, 1H, J=3,5 Гц), 6,93 (д, 1H, J=3,5 Гц), 5,75 (с, 2H), 5,29 (с, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,60 (т, 2H, J=8,2 Гц), 2,16 (м, 2H), 1,81 (м, 4H), 1,59 (м, 2H), 0,98 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,00 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>OSi (М.в. 434,61), ЖХ-МС (EI) m/e 435,2 (M<sup>+</sup>+H).

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

Процедура общего скрининга для асимметричного гидрирования с использованием субстрата, (Z)-3-циклопентил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил) акрилонитрил (19), с получением оптически

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

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

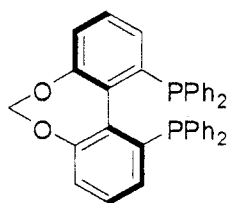
Для (R)-20 или (S)-20: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,63 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, J=19,4, 4,0 Гц), 3,51 (т, 2H, J=8,1 Гц), 3,23 (дкв., 2H, J=9,3,

4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,66-1,13 (м, 7H), 0,81 (т, 2H,  $J=8,2$  Гц), 0,124 (с, 9H);  $C_{23}H_{32}N_6OSi$  (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  437 ( $M^+H$ ) и 459 ( $M^+Na$ ).

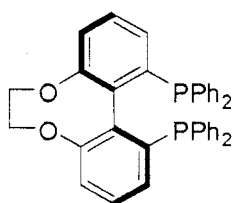
В следующей таблице приведена сводка данных анализов и условий реакции для этого асимметричного гидрирования.

Металл/лиганд/предшественник катализатора	Растворитель	Температура (°C)	H <sub>2</sub> давление (бар)	Время (ч)	Превращение (ВЭЖХ площ.%)	% ee	Основной энантиомер (R)- или (S)-20
[Ru(п-цимен) (S-C3-TunePhos)Cl]Cl	MeOH	50	60	69	12	72,7	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C3-TunePhos)Cl]Cl	EtOAc	75	60	19	93	38,9	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C3-TunePhos)Cl]Cl	ТГФ	75	60	19	94	29,9	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C3-TunePhos)Cl]Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	60	19	99	34,1	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C1-TunePhos)Cl]Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	60	21	97	32,7	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C2-TunePhos)Cl]Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	60	21	97	26,0	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C4-TunePhos)Cl]Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	60	21	99	17,4	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C5-TunePhos)Cl]Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	60	21	98	7,4	(S)-20 (1-ый пик)
[Ru(п-цимен) (S-C6-TunePhos)Cl]Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	60	21	91	3,4	(S)-20 (1-ый пик)

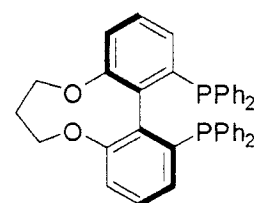
Структуры хиральных фосфиновых лигандов, используемых в данном исследовании, перечислены ниже.



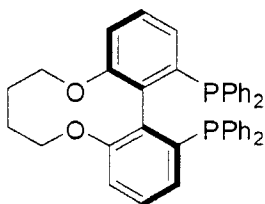
(S)-C1-TunePhos



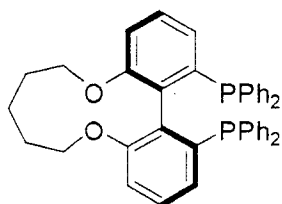
(S)-C2-TunePhos



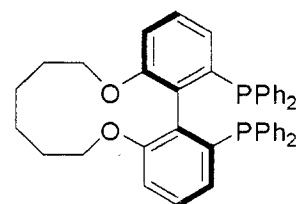
(S)-C3-TunePhos



(S)-C4-TunePhos



(S)-C5-TunePhos



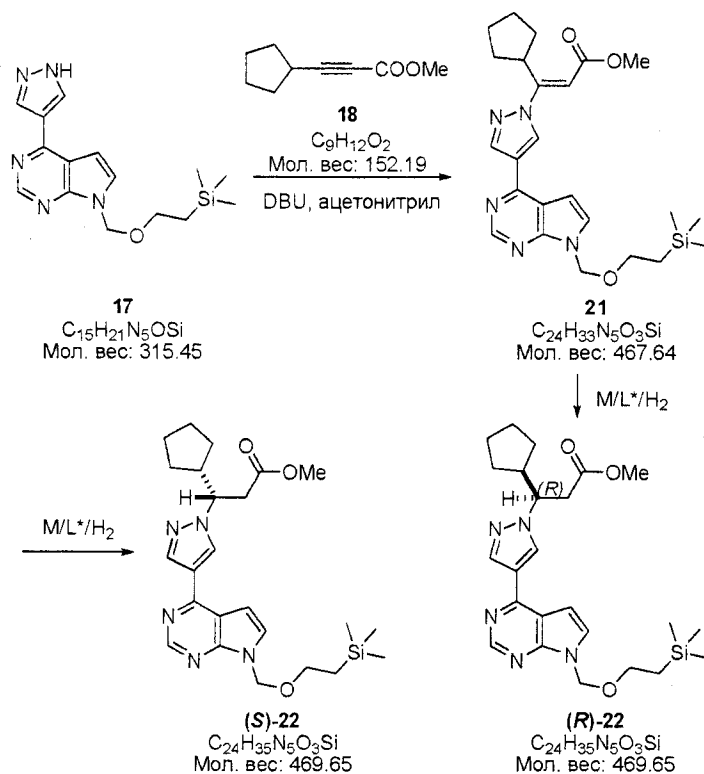
(S)-C6-TunePhos

Репрезентативная процедура препаративного асимметричного гидрирования описана ниже.

**(S) - 3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((S) - 20)**

Раствор (Z) - 3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акронитрила (19, 116 мг) в метиленхлориде ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4,0 мл) в стеклянной трубке высокого давления обрабатывали катализатором  $[\text{Ru}(\text{п-цимен})(\text{S-C3-TunePhos})\text{Cl}]\text{Cl}$  (8,5 мг) в атмосфере азота, и затем данную реакционную смесь обрабатывали газообразным водородом при давлении 60 бар. Данную реакционную смесь перемешивали при 75°C при указанном давлении водорода в течение 19 ч. Когда ВЭЖХ анализ показал полное поглощение субстрата, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Энантиомерный избыток данной реакционной смеси, как было определено, составлял 34,1% ее (67,05% первого пика, (S) - 20; 32,95% второго пика, (R) - 20) по методу хирального ВЭЖХ анализа. Затем реакционную смесь фильтровали через тонкую подушку силикагеля, и подушку промывали метиленхлоридом ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Полученное пенистое твердое вещество (107 мг) анализировали методом хирального ВЭЖХ анализа, и результат

показал 34,1% энантиомерного избытка в пользу первого пика (67,05% первого пика, (S)-20; 32,95% второго пика, (R)-20).



(E) -метил

3-циклопентил-3-(4-(7-(2-

(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил)акрилат (21)

К перемешиваемой суспензии 4-(1Н-пирразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (17, 12,08 г, 38,31 ммоль) и метил 3-циклопентилпроп-2-иноата (18, 8,970 г, 45,97 ммоль, 1,2 экв.) в ацетонитриле (76 мл, 1400 ммоль) при комнатной температуре добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 2,92 мл, 19,2 ммоль, 0,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Когда ЖХ-МС показала завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (50 мл) и 1 н. водным раствором HCl (20 мл). Величину pH полученной реакционной смеси доводили до 4 с помощью обработки 1 н. водным раствором HCl. Затем данную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл), и объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/гексан, градиентное



элюирование) с получением (E)-метил 3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)акрилата (21, 6,838 г, 17,92 г теоретический, 38% выход) в виде бесцветного, очень вязкого масла.

Для 19:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,93 (с, 1H), 8,55 (шир.с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,49 (д, 1H,  $J=3,5$  Гц), 6,86 (д, 1H,  $J=3,5$  Гц), 6,34 (с, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (т, 2H,  $J=8,2$  Гц), 2,01 (м, 2H), 1,96 (м, 4H), 1,77 (м, 2H), 0,98 (т, 2H,  $J=8,2$  Гц), 0,00 (с, 9H);  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$  (М.в. 467,64), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  468,2 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

**(R)-метил 3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат ((R)-22) и (S)-метил 3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат ((S)-22)**

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

ЯМР спектроскопии, и определения энантиомерного избытка (% ee методом хиральной ВЭЖХ).

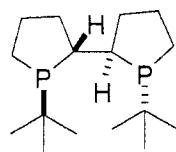
Определение энантиомерного избытка (% ee) данного продукта проводилось методом хирального ВЭЖХ анализа. Был разработан метод хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6x250 мм, 5 мкм), приобретенной на фирме Chiral Technologies, Inc., наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбаматом) (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера, (R)-22 или (S)-22, были расщеплены с разрешением более 3,0 с использованием подвижной фазы, приготовленной из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 254 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-22) или (R)-энантиомера ((R)-22) составляли 5,3 минуты (первый пик) и 8,2 минуты (второй пик), соответственно.

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

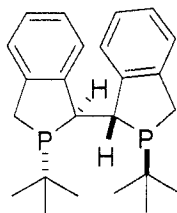
В следующей таблице приведена сводка данных анализов и условий реакции для этого асимметричного гидрирования.

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

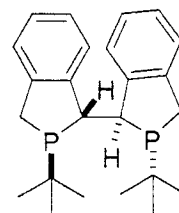
Структуры хиральных фосфиновых лигандов, используемых в данном исследовании, перечислены ниже.



(SSRR)-TangPhos



(+)-DuanPhos



(-)-DuanPhos

Репрезентативные процедуры препаративного асимметричного гидрирования описаны ниже.

(S) -метил

3-циклопентил-3-(4-(7-(2-

(триметилсилил) этокси) метил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил) пропаноат ((S)-22)

Раствор

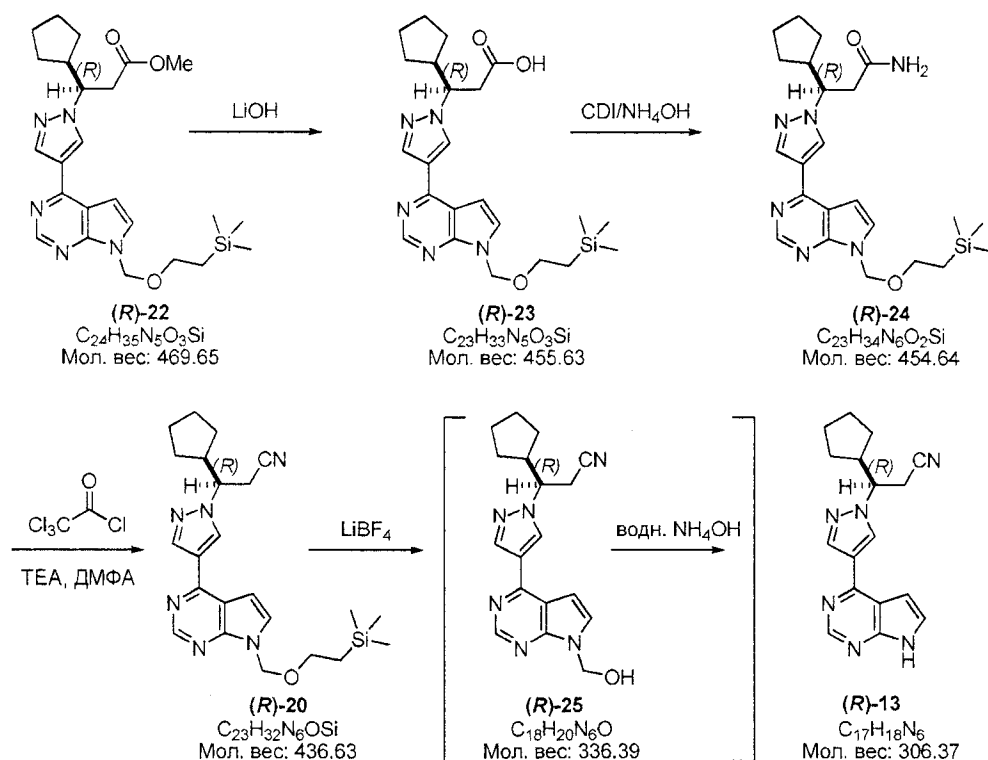
(E) -метил

3-циклопентил-3-(4-(7-(2-

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

**(R)-метил-3-циклопентил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат ((R)-22)**

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



**(3R)-3-циклопентил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота ((R)-23)**

К перемешиваемому раствору (3R)-метил 3-циклопентил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноата ((R)-22, 2,47 г, 5,26 ммоль) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре добавляли раствор литий гидроксида моногидрата (LiOH·H<sub>2</sub>O, 265 мг, 6,31 ммоль, 1,2 экв.) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, данную реакционную смесь подкислили 1 н. водным раствором HCl до pH 5 и затем экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3R)-3-циклопентил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановой кислоты ((R)-23, 2,40 г, 2,40 г теоретический, 100% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для (R)-23: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ м.д. 8,95 (с, 1H),

8,95 (шир.с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,57 (д, 1H, J=3,7 Гц), 6,99 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,74 (с, 2H), 4,65 (дт, 1H, J=3,1, 10,3 Гц), 3,58 (т, 2H, J=8,2 Гц), 3,24 (дд, 1H, J=16,5, 10,3 Гц), 3,04 (дд, 1H, J=16,2, 3,1 Гц), 2,59 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,77-1,24 (м, 7H), 0,97 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,00 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si (М.в. 455,63), ЖХ-МС (EI) m/e 456,1 (M<sup>+</sup>+H).

**(3R)-3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид ((R)-24)**

К перемешиваемому раствору (3R)-3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты ((R)-23, 20 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляли N,N-карбонилдиимидазол (CDI, 21 мг, 0,13 ммоль, 3,0 экв.). Затем данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и для контроля реакции относительно образования ацилимидазола использовали ТСХ (расход кислоты до более высокой точки R<sub>f</sub> с 30% EtOAc/гексаном). Когда ТСХ показала, что ацилимидазольная трансформация завершена, через данный перемешиваемый раствор в течение 30 минут пропускали газообразный аммиак с получением амида (согласно ЖХ-МС). Избыточное количество аммиака удаляли путем энергичного пропускания через раствор азота. Неочищенный продукт, (3R)-3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид ((R)-24), в ДМФА использовали без дополнительной очистки в последующей реакции превращения амида ((R)-24) в соответствующий нитрил ((R)-20).

**(3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((R)-20)**

#### Способ А

К перемешиваемому раствору (3R)-3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид ((R)-24, 20 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли метиленхлорид (1 мл) и триэтиламин

(0,12 мл, 0,88 ммоль, 20,0 экв.), с последующим добавлением трихлорацетил хлорида (0,052 мл, 0,462 ммоль, 10,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>, 5 мл), и затем экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом силикагелевой хроматографии с 0-75% EtOAc/гексан градиентным элюированием с получением (3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-20, 10 мг, 19 мг теоретический, 53% выход).

Для (R)-20: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,63 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, J=19,4, 4,0 Гц), 3,51 (т, 2H, J=8,1 Гц), 3,23 (дкв, 2H, J=9,3, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,66-1,13 (м, 7H), 0,81 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,124 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>OSi (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M<sup>+</sup>+H) и 459 (M<sup>+</sup>+Na).

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

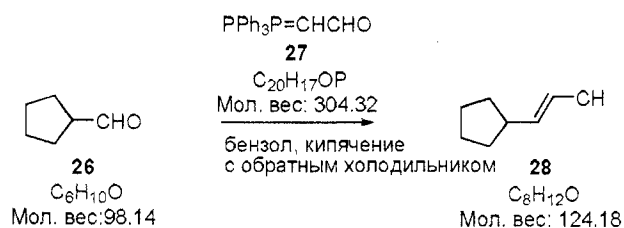
#### Способ В

К раствору (3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-20, 463 г, 1,06 моль, 98,6% ee) в ацетонитриле (4,5 л) добавляли воду (400 мл) с последующим немедленным добавлением литий тетрафторбората (LiBF<sub>4</sub>, 987,9 г, 10,5 моль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Как наблюдали, температура реакции снижалась от комнатной до 12°C при добавлении воды и затем повышалась до 33°C во время добавления литий тетрафторбората (LiBF<sub>4</sub>). Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (около 80°C) в течение ночи. Аликвотное количество гасили в смеси этилацетат/вода и контролировали методами ЖХ-МС и ТСХ



(95:5 этилацетат/метанол, объем/объем). Когда ЖХ-МС и ТСХ анализы указывали на образование как гидроксилметильного промежуточного соединения ((R)-25), так и полностью депротектированного материала ((R)-13, свободное основание), и отсутствие исходного материала ((R)-20), реакционную смесь охлаждали постепенно до меньше 5°C и затем постепенно добавляли 20% водный раствор гидроксида аммония (NH<sub>4</sub>OH, 450 мл) для установления pH реакционной смеси на уровне 9 (контроль проводился с помощью pH полосок). Холодную баню удаляли, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Аликвотное количество гасили в смеси этилацетат/вода и контролировали методами ЖХ-МС и ТСХ (95:5 этилацетат/метанол, объем/объем), что подтверждало полное депротектирование. Когда ЖХ-МС и ТСХ указали на завершение реакции, реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали ацетонитрилом (1 л). Затем объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом (EtOAc, 6 л) и полунасыщенным солевым раствором (3 л). Два данных слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 л). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным раствором бикарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>, 3 л) и солевым раствором (3 л), высушивали над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла оранжевого цвета. Неочищенный материал затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 40-100% этилацетат/гептан, градиентное элюирование) с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-13, свободное основание, 273 г, 324,9 г теоретический, 84% выход) в виде пены белого цвета. Этот материал контролировали методом <sup>19</sup>F-ЯМР, чтобы убедиться в отсутствии литийтетрафторбората (LiBF<sub>4</sub>), и методом хиральной ВЭЖХ (Chiralcel® OD, 90:10 гексан/этанол) для подтверждения энантиомерной чистоты, и он был использован без дополнительной очистки для получения соответствующей фосфатной соли.

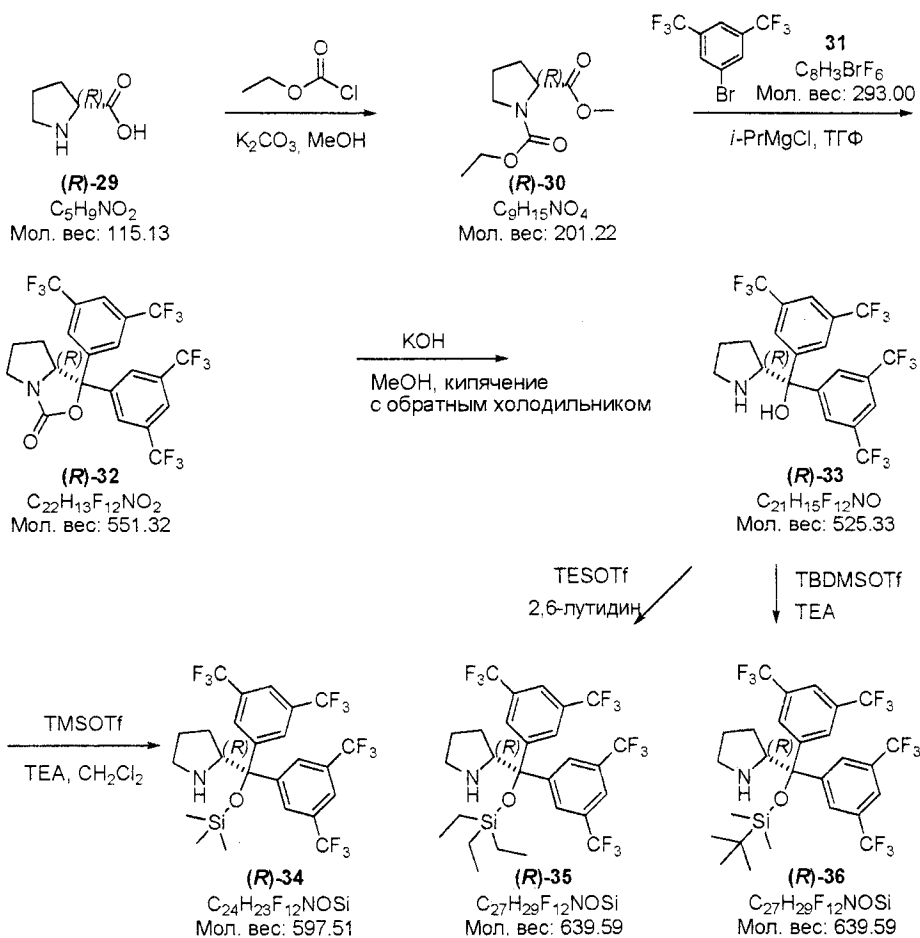
Для (R)-13 (свободное основание):  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 12,1 (шир.с, 1H), 8,80 (д, 1H,  $J=0,42$  Гц), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H,  $J=2,34, 3,51$  Гц), 6,98 (дд, 1H,  $J=1,40, 3,44$  Гц), 4,53 (тд, 1H,  $J=19,5, 4,63$  Гц), 3,26 (дд, 1H,  $J=9,77, 17,2$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



### (2E)-3-циклопентилакрилальдегид (28)

К перемешиваемой суспензии (трифенилфосфоранилиден)ацетальдегида (27, 62,75 г, 200,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном бензоле (400 мл, 4476 ммоль) добавляли циклопентанкарбальдегид (26, 21,36 мл, 200,0 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученную реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали на окончание реакции, данную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем был очищен методом Combiflash ( $\text{SiO}_2$ ) с 0-10% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (2E)-3-циклопентилакрилальдегида (28, 14,4 г, 24,84 г теоретический, 58% выход) в виде масла желтого цвета.

Для 28:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,49 (д, 1H,  $J=7,8$  Гц), 6,82 (дд, 1H,  $J=15,6, 7,8$  Гц), 6,08 (дд, 1H,  $J=15,6, 8,0$  Hz), 2,72 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,67 (м, 4H), 1,44 (м, 2H);  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$  (М.в. 124,18); ЖХ-МС (EI)  $m/e$  125 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).



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

К перемешиваемой суспензии D-пролина ((R)-29, 13,955 г, 120,0 ммоль) и карбоната калия ( $K_2CO_3$ , 33,17 г, 240,0 ммоль, 2,0 экв.) в безводном метаноле (MeOH, 240 мл, 5925 ммоль) при 0°C добавляли этилхлорформиат (28,4 мл, 288 ммоль, 2,4 экв.) при комнатной температуре. Затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, растворитель был удален при пониженном давлении. Затем полученный остаток обрабатывали водой (80 мл) и насыщенным водным  $NaHCO_3$  (80 мл), и экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого (2R)-1-этил 2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата ((R)-30, 18,792 г, 24,14 г теоретический, 77,8% выход) в виде бесцветного летучего масла.

Для (R)-30:  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 4,35 (дд, 0,5H,  $J=8,7, 3,5$  Гц), 4,28 (дд, 0,5H,  $J=8,7, 3,7$  Гц), 4,13 (м, 2H),

3,72 (с, 1,5H), 3,70 (с, 1,5H), 3,59-3,41 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,01-1,86 (м, 3H), 1,25 (т, 1,5H, J=7,1 Гц), 1,18 (т, 1,5H, J=7,1 Гц); C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (М.в. 201,22), ЖХ-МС (EI) m/e 201,9 (M<sup>+</sup>+H).

**(7aR) -1,1-бис(3,5-**

**бис(трифторметил)фенил)тетрагидропирроло[1,2-с]оксазол-3(1H)-он ((R)-32)**

К перемешиваемому раствору 3,5-бис(трифторметил)бромбензола (31,15,2 мл, 60,0 ммоль, 3,0 экв.) в безводном ТГФ (50 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор 2,0 М изопропилмагний хлорида (iPrMgCl) в тетрагидрофуране (ТГФ, 31,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем обрабатывали по каплям раствором (2R)-1-этил 2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата ((R)-30, 4,024 г, 20,0 ммоль) в безводном ТГФ (14 мл) при 0°C. После добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (120 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (7aR)-1,1-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)тетрагидропирроло[1,2-с]оксазол-3(1H)-она ((R)-32, 11,03 г, 100%) в виде вязкого масла, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Для неочищенного (R)-32: C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>F<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> (М.в. 551,32), ЖХ-МС (EI) m/e 552 (M<sup>+</sup>+H).

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

К перемешиваемому раствору неочищенного (7aR)-1,1-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)тетрагидропирроло[1,2-с]оксазол-3(1H)-она ((R)-32, 11,03 г, 20,0 ммоль) в метаноле (MeOH, 80 мл, 1975 ммоль) добавляли твердый гидроксид калия (KOH, 3,366 г, 60,0 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную темную реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали при 65°C в

течение 22 ч. Когда ЖХ-МС показывала окончание реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Затем остаток обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали методом Combiflash (SiO<sub>2</sub>) с 0-30% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)метанола ((R)-33, 8,30 г, 10,51 г теоретический, 79% выход для 2 стадий) в виде вязкой пасты желтого цвета.

Для (R)-33: <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ м.д. 8,24 (с, 2H), 8,16 (с, 2H), 7,85 (с, 2H), 4,49 (т, 1H, J=7,7 Гц), 2,92 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,55 (м, 1H); C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>12</sub>NO (М.в. 525,33), ЖХ-МС (EI) m/e 526,0 (M<sup>+</sup>+H).

**(2R)-2-бис[3,5-**

**бис(трифторметил)фенил] [(триметилсилил)окси]метилпирролидин ((R)-34)**

К перемешиваемому раствору (2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил) (пирролидин-2-ил)метанола ((R)-33, 8,30 г, 14,2 ммоль) и триэтиламина (TEA, 5,98 мл, 42,6 ммоль, 3,0 экв.) в безводном метиленхлориде (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 56,0 мл, 874 ммоль) при 0°C добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (TMSOTf, 3,89 мл, 21,3 ммоль, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с 0-10% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил] [(триметилсилил)окси]метилпирролидин ((R)-34, 6,869 г, 8,48 г теоретический, 81% выход) в виде очень вязкого сиропа желтого цвета.

Для (R)-34:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  м.д. 8,08 (с, 2H), 7,92 (с, 2H), 7,84 (с, 2H), 4,32 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 2,98 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,20 (м, 1H), 0,00 (с, 9H);  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_{12}\text{NOSi}$  (М.в. 597,51), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  598,0 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

**(2R)-2-бис[3,5-**

**бис(трифторметил)фенил] [(триэтилсилил)окси]метилпирролидин**

**((R)-35)**

К перемешиваемому раствору (2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил) (пирролидин-2-ил)метанола ((R)-33, 3,832 г, 7,294 ммоль) и 2,6-лутидина (4,27 мл, 36,5 ммоль, 5,0 экв.) в безводном метиленхлориде ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15,0 мл, 234 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли триэтилсилил трифторметансульфонат (TESOTf, 5,0 мл, 21,9 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (70 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с 0-10%  $\text{EtOAc}$ /гексан, градиентное элюирование, с получением (2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил] [(триэтилсилил)окси]метилпирролидина ((R)-35, 4,575 г, 4,665 г теоретический, 98% выход) в виде очень вязкого бесцветного сиропа.

Для (R)-35:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,06 (с, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,76 (с, 2H), 4,29 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 1,83 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 0,85 (т, 9H,  $J=7,8$  Гц), 0,34 (кв. 6H,  $J=7,8$  Гц);  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_{12}\text{NOSi}$  (М.в. 639,59), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  640,0 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

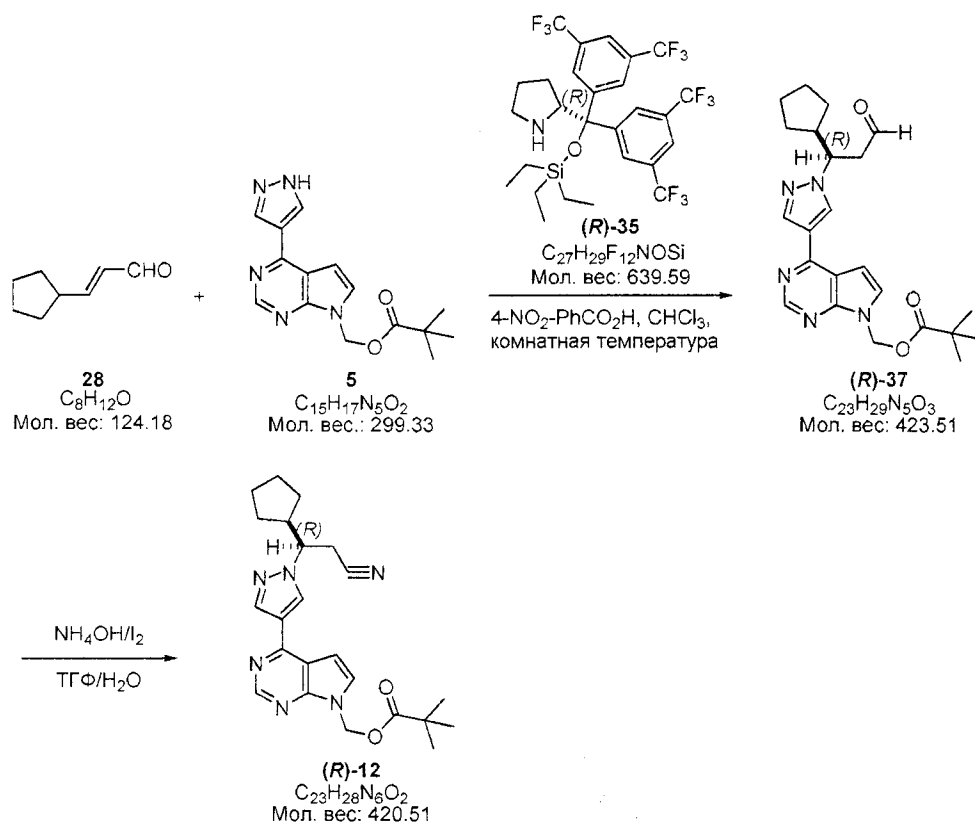
**(2R)-2-(бис[3,5-бис(трифторметил)фенил] [трет-**

**бутил(диметил)силил]оксиметил)пирролидин ((R)-36)**

К перемешиваемому раствору (2R)-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил) (пирролидин-2-ил)метанола ((R)-33, 1,051 г, 2,0 ммоль) и триэтиламина (TEA, 1,68 мл, 12,0 ммоль, 6,0

экв.) в безводном метиленхлориде (5,0 мл, 78 ммоль) при 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (TBDMSTf, 1,41 мл, 6,0 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и затем нагревали при 100°C в течение 10-20 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с 0-10% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (2R)-2-(бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][трет-бутил(диметил)силил]оксиметил)пирролидина ((R)-36, 1,167 г, 1,279 г теоретический, 91,2% выход) в виде очень вязкого бесцветного сиропа.

Для (R)-36: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,09 (с, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,75 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 0,95 (с, 9H), -0,21 (с, 3H), -0,45 (с, 3H); C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>12</sub>NOSi (М.в. 639,59), ЖХ-МС (EI) m/e 640,4 (M<sup>+</sup>+H).



**(1R) - (4 - (1 - (1-циклопентил-3-оксопропил) -1H-пиразол-4-ил) - 7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) метил пивалат ((R) -37)**

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

Для (R) -37:  $C_{23}H_{29}N_5O_3$  (М.в. 423,51), ЖХ-МС (EI) m/e 424



(M<sup>+</sup>+H) .

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

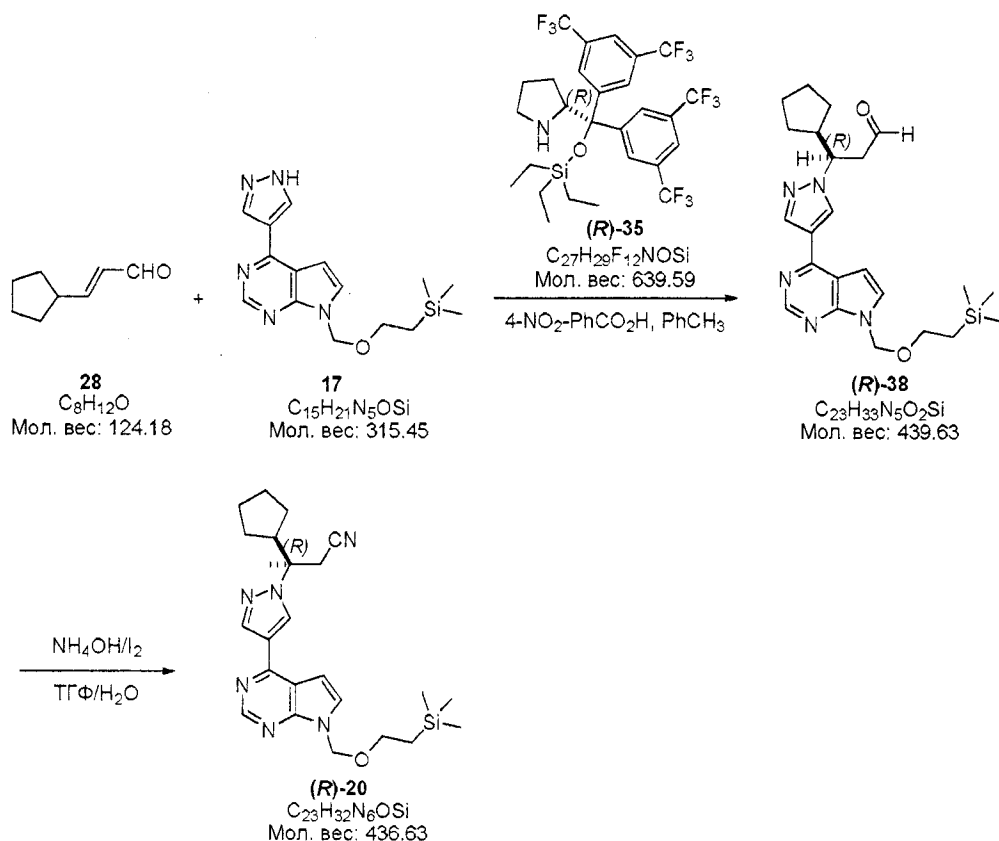
Способ В

Раствор (1R) - (4 - (1 - (1-циклопентил-3-оксопропил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) метил пивалата ((R) -37, 169 мг, 0,399 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 1,2 мл, 15 ммоль) при комнатной температуре добавляли к 14,3 М раствору гидроксида аммония (NH<sub>4</sub>OH) в воде (1,2 мл), с последующим добавлением йода (I<sub>2</sub>, 112 мг, 0,439 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили 10% водным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с 0-60% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (R) - (4 - (1 - (2-циано-1-циклопентилэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) метил пивалата ((R) -12, 145,6 мг, 167,8 мг теоретический, 86,8% выход) в виде бесцветной пены.

Был разработан метод хиральной ВЭЖХ для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров (R) -12 и (S) -12 с использованием колонки Chiralcel<sup>®</sup> OD-H (4,6x250 мм, 5 мкм) наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза трис (3,5-диметилфенилкарбаматом) (Chiralcel<sup>®</sup> OD), приобретенными на фирме Chiral Technologies, Inc. Данные два энантиомера ((R) -12 и (S) -12) были расщеплены с разрешением более 3,5 с использованием подвижной фазы, приготовленной из 10% этанола и 90% гексанов, при комнатной температуре со скоростью потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания составляло 14,1 минуты для (S) -12 (первый пик) и 18,7 минуты для (R) -12 (второй пик), соответственно.

Для (R) -12: ахиральная чистота (99,3 площ.% по методу ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (94,9

площ. % методом хиральной ВЭЖХ; 89,8% ee);  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,84 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74 (д, 1H,  $J=3,7$  Гц), 7,11 (д, 1H,  $J=3,8$  Гц), 6,23 (с, 2H), 4,53 (ддд, 1H,  $J=9,9, 9,6, 4,2$  Гц), 3,26 (дд, 1H,  $J=17,4, 9,9$  Гц), 3,19 (дд, 1H,  $J=17,2, 4,3$  Гц), 2,41 (м, 1H), 1,87-1,13 (м, 8H), 1,07 (с, 9H);  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$  (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  421,4 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).



(3R)-3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропанол ((R)-38)

Раствор (2E)-3-циклопентилакрилальдегида (28, 327 мг, 2,50 ммоль, 5,0 экв.), (2R)-2-бис[3,5-бис(трифторметил)фенил] [(триэтилсилил)окси]метилпирролидина ((R)-35, 32 мг, 0,050 ммоль, 0,10 экв.) и 4-нитробензойную кислоту (8,5 мг, 0,050 ммоль, 0,10 экв.) в безводном толуоле (5,0 мл, 47 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем добавляли 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (17, 158 мг, 0,50 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Когда ЖХ-МС указывала на

завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Данный остаток был подвергнут прямой очистке методом Combiflash хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с 0-70% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанола ((R)-38, 184,1 мг, 219,8 мг теоретический, 83,8% выход) в виде вязкого масла бледно-желтого цвета.

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

**(3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((R)-20)**

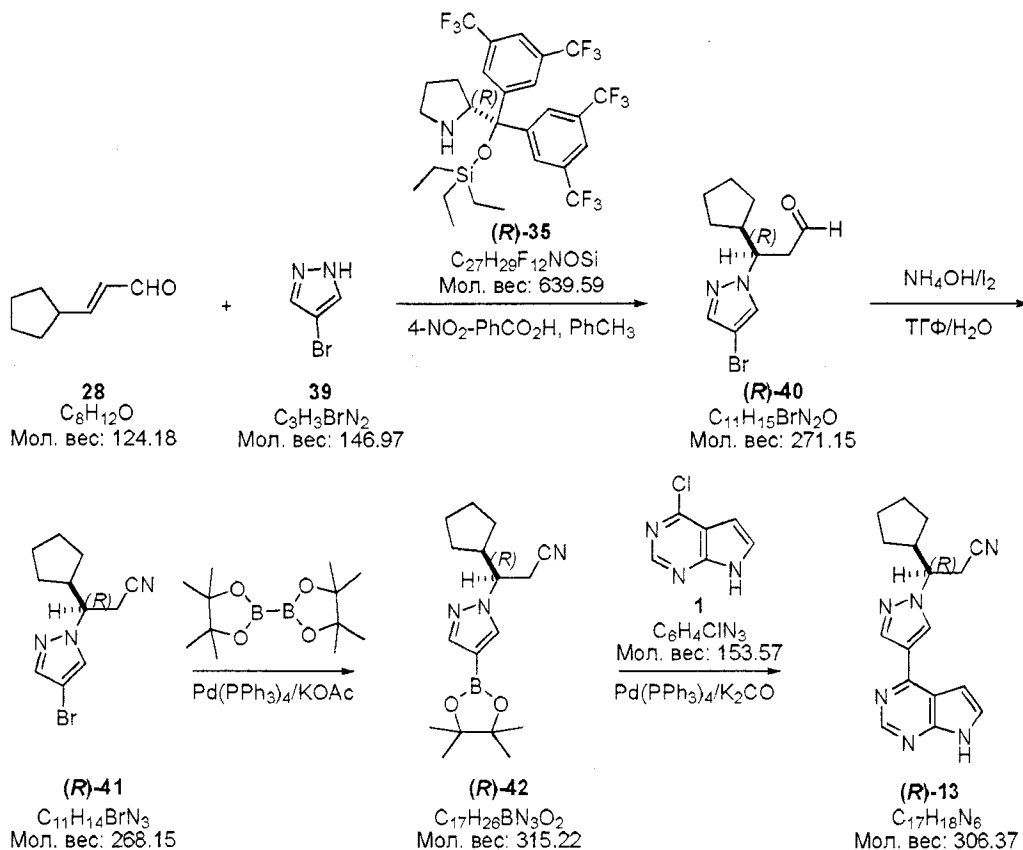
#### Способ В

К перемешиваемому раствору (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанола ((R)-38, 184 мг, 0,418 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 1,2 мл, 15 ммоль) при комнатной температуре добавляли раствор 14,3 М гидроксида аммония ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) в воде (1,2 мл), и затем йод ( $\text{I}_2$ , 117 мг, 0,460 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь гасили 10% водным  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток подвергали очистке методом Combiflash хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с 0-50% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-20, 148,9 мг, 182,5 мг теоретический, 81,6% выход) в виде бесцветного вязкого масла.

Определение энантиомерного избытка (% ee) данного продукта ((R)-20) проводилось методом хирального ВЭЖХ анализа. Был разработан способ хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6x250 мм, 5 мкм), приобретенной на фирме

Chiral Technologies, Inc., наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбаматом) (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера, (R)-20 или (S)-20, были расщеплены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 10% этанола и 90% гексанов, при комнатной температуре и при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-20) и (R)-энантиомера ((R)-20) составляло 10,3 минуты (первый пик) и 13,1 минуты (второй пик), соответственно.

Для (R)-20: ахиральная чистота (99,0 площ.% по методу ВЭЖХ, детектирование на волне 220 нм); хиральная чистота (94,4 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 88,8% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,63 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, J=19,4, 4,0 Гц), 3,51 (т, 2H, J=8,1 Гц), 3,23 (дкв., 2H, J=9,3, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,66-1,13 (м, 7H), 0,81 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,124 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>OSi (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M<sup>+</sup>+H) и 459 (M<sup>+</sup>+Na).



**(3R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаналь****((R)-40)**

Раствор (2E)-3-циклопентилакрилальдегида (28,654 мг, 5,0 ммоль, 5,0 экв.), (2R)-2-(бис[3,5-бис(трифторметил)фенил][трет-бутил(диметил)силил]оксиметил)пирролидина ((R)-35, 64 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) и 4-нитробензойной кислоты (17 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) в безводном толуоле (4,0 мл, 38 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем охлаждали до 0°C и добавляли затем 4-бром-1H-пиразол (39,148 мг, 1,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 22 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток был подвергнут прямой очистке методом CombiFlash хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с 0-30% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (3R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаналя ((R)-40, 230,5 мг, 271,2 мг теоретический, 85% выход) в виде бледно-желтого вязкого масла.

Для (R)-40: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O (М.в. 271,15), ЖХ-МС (EI) м/е 271/273 (M<sup>+</sup>+H).

**(3R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил****((R)-41)**

К перемешиваемому раствору (3R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаналя ((R)-40, 230,5 мг, 0,85 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 2,4 мл, 29 ммоль) при комнатной температуре добавляли раствор 14,3 М гидроксида аммония (NH<sub>4</sub>OH) в воде (2,4 мл) и затем йод (I<sub>2</sub>, 237 мг, 0,935 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили 10% водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с 0-30% EtOAc/гексан, градиентное элюирование, с получением (3R)-3-(4-бром-1H-

пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила ((R)-41, 180,7 мг, 227,9 мг теоретический, 79,3% выход) в виде бесцветного вязкого масла.

Определение энантиомерного избытка (% ee) данного продукта ((R)-41) проводилось методом хирального ВЭЖХ анализа. Был разработан метод хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной на фирме Chiral Technologies, Inc., наполненной силикагелем, покрытым целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбаматом) (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера, (R)-41 или (S)-41, были расщеплены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-41) и (R)-энантиомера ((R)-41) составляло 12,8 минуты (первый пик) и 16,7 минуты (второй пик), соответственно.

Для (R)-41: ахиральная чистота (99,0 площ.% по методу ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (91,7 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 83,4% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ м.д. 7,52 (с, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,02 (дд, 1H, J=17,0, 8,6 Гц), 2,86 (дд, 1H, J=17,0, 3,9 Гц), 2,47 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,72-1,46 (м, 5H), 1,23 (м, 1H), 1,13 (м, 1H); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub> (М.в. 268,15), ЖХ-МС (EI) m/e 268/270 (M<sup>+</sup>+H).

**(3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил ((R)-42)**

Обезгаженную смесь (3R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила ((R)-41, 363 мг, 1,35 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бис[1,3,2]диоксабороланила] (366 мг, 1,43 ммоль, 1,06 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 47 мг, 0,041 ммоль, 0,03 экв.) и ацетата калия (KOAc, 402 мг, 4,06 ммоль, 3,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (4,0 мл, 51 ммоль) нагревали при 120°C посредством микроволнового излучения в течение 1 часа. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь, которая содержала неочищенный необходимый продукт, (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил ((R)-42), использовали непосредственно для последующей реакции Сузуки без дополнительной обработки.

Для неочищенного (R)-42:  $C_{17}H_{26}BN_3O_2$  (М.в. 315,22), ЖХ-МС (EI) m/e 316 ( $M^+ + H$ ).

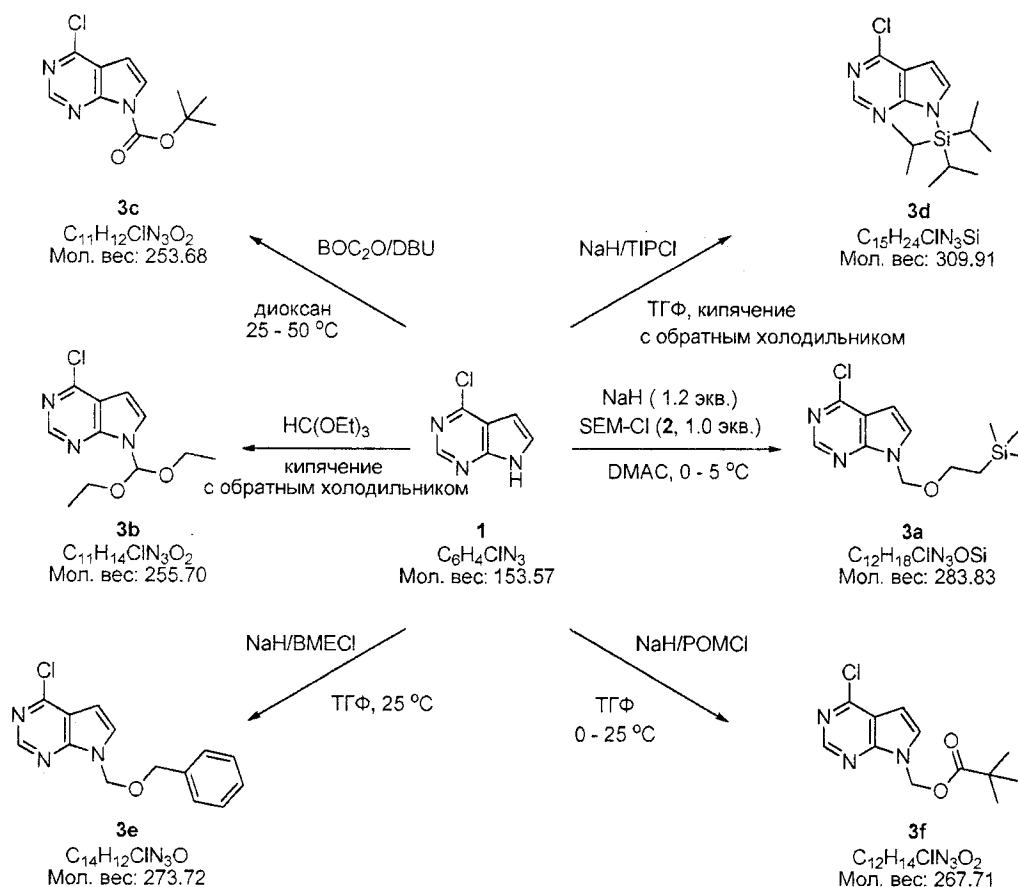
**(3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-13, свободное основание)**

#### Способ С

К перемешиваемому раствору неочищенного (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила ((R)-42, 427 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл, 51 ммоль), реакционная смесь, генерированная как описано выше, добавляли 4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин (1,0160 г, 1,04 ммоль, 0,77 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ( $(Pd(PPh_3)_4$ , 36 мг, 0,031 ммоль, 0,03 экв.) и раствор карбоната калия ( $K_2CO_3$ , 432 мг, 3,13 ммоль, 3,0 экв.) в воде (2,0 мл, 110 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, промывая каждый раз азотом, перед тем как нагревать при 100°C в течение 21 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили насыщенным водным  $NaHCO_3$  (10 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (2x25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом Combiflash хроматографии, ( $SiO_2$ ) элюирование 0-100%  $EtOAc$ /гексан, градиентное элюирование, с последующим элюированием 0-5%  $MeOH/EtOAc$  с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-13, свободное основание, 204,3 мг, 318,6 мг теоретический, 64% выход для 2 стадий) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для (R)-13 (свободное основание):  $^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 12,1 (шир.с, 1H), 8,80 (д, 1H,  $J=0,42$  Гц), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H,  $J=2,34, 3,51$  Гц), 6,98 (дд, 1H,  $J=1,40, 3,44$  Гц), 4,53 (тд, 1H,  $J=19,5, 4,63$  Гц), 3,26 (дд, 1H,

$J=9,77, 17,2$  Гц),  $3,18$  (дд,  $1H$ ,  $J=4,32, 17,3$  Гц),  $2,40$  (м,  $1H$ ),  $1,79$  (м,  $1H$ ),  $1,65-1,13$  (м,  $7H$ );  $C_{17}H_{18}N_6$  (М.в.  $306,37$ ) ЖХ-МС (EI)  $m/e$   $307$  ( $M^+H$ ).



#### 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (3а)

В колбу, снабженную насадкой для ввода азота, капельной воронкой, термopарной гильзой и механической мешалкой, вводили 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1, 600 г, 3,91 моль) и диметилацетимид (9,6 л). Данную смесь охлаждали до  $-5^\circ C$  на ледяной бане с соевым раствором, и порциями, в виде твердого вещества добавляли гидрид натрия ( $NaH$ , 60 вес.%, 174 г, 4,35 моль, 1,1 экв.). В течение 15 минут смесь превращалась в раствор темного цвета, и к нему медленно, через капельную воронку добавляли триметилсиланилэтоксиметилхлорид (2, 763 мл, 4,31 моль, 1,1 экв.) с такой скоростью, чтобы температура не превышала  $5^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, окончание реакции определяли методами ТСХ и ВЭЖХ, и для гашения реакции медленно добавляли воду (1 л). Затем данную смесь разбавляли водой (12 л) и МТВЕ (8 л). Слои разделяли, и



водный слой повторно экстрагировали МТВЕ (8 л). Объединенные органические слои промывали водой (2×4 л) и соевым раствором (4 л), высушивали над сульфатом натрия ( $\text{NaSO}_4$ ), и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в гептане (2 л), фильтровали и загружали на силикагелевую (3,5 кг) колонку с элюированием гептаном (приблизительно 6 л), 95% гептан/этилацетат (приблизительно 12 л), 90% гептан/этилацетат (10 л), и окончательно, 80% гептан/этилацетат (10 л). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (3а, 987 г, 1109,8 г теоретический, 88,9% выход) в виде масла бледно-желтого цвета, которое частично затвердевало в маслянистое твердое вещество при выдержке при комнатной температуре.

Для 3а:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  м.д. 8,67 (с, 1H), 7,87 (д, 1H,  $J=3,8$  Гц), 6,71 (д, 1H,  $J=3,6$  Гц), 5,63 (с, 2H), 3,50 (т, 2H,  $J=7,9$  Гц), 0,80 (т, 2H,  $J=8,1$  Гц), 1,24 (с, 9H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц)  $\delta$  м.д. 151,3, 150,8, 150,7, 131,5, 116,9, 99,3, 72,9, 65,8, 17,1, -1,48;  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OSi}$  (М.в. 283,83), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  284/286 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

#### **4-хлор-7-(диэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (3b)**

В 1-литровую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и насадкой для ввода азота, загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1, 31,0 г, 0,202 моль) и триэтилортоформиат (330 мл, 2,00 моль, 10,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с получением прозрачного раствора. Через 63 часа реакцию контролировали методом ВЭЖХ. Когда реакция была завершена, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом силикагелевой колоночной флеш-хроматографии с элюированием 20-25% этилацетат/гексановым (объем/объем) градиентом (ТСХ условия: 30% этилацетат/гексан) с получением 4-хлор-7-(диэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (3b, 48,56 г, 51,65 г теоретический, 94% выход) в виде масла светло-желтого цвета.

Для 3b:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,68 (с, 1H), 7,79

(д, 1Н, J=3,8 Гц), 6,75 (с, 1Н), 6,72 (д, 1Н, J=3,8 Гц), 3,68 (дд, 2Н, J=9,4, 7,2 Гц), 3,54 (дд, 2Н, J=9,4, 7,2 Гц), 1,11 (т, 6Н, J=7,2 Гц);  $C_{11}H_{14}ClN_3O_2$  (М.в. 255,70), ЖХ-МС (EI) m/e 182/184 ( $M^+H$  для соответствующего продукта 7-формилирования 1) и 154/156 ( $M^+H$  для 1).

**Трет-бутил 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилат (3с)**

В 250-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1, 5,00 г, 0,0326 моль), 1,4-диоксан (40 мл, 0,500 моль), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 24,3 мл, 0,163 моль, 5,0 экв.) и 4-(N,N-диметил)аминопиридин (DMAP, 0,80 г, 0,0065 моль, 0,2 экв.). К этому раствору одной порцией при комнатной температуре добавляли ди-трет-бутилдикарбонат ( $BOC_2O$ , 21,2 г, 0,0976 моль, 3,0 экв.). Полученный реакционный раствор приобретал желто/оранжевую окраску с выделением диоксида углерода. Ход реакции контролировали методом ТСХ (80% гексан/этилацетат), и она завершилась после перемешивания при комнатной температуре в течение около 24 часов. Затем реакционную смесь разбавляли 20% водным раствором солевого раствора (40 мл) и этилацетата (40 мл). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного необходимого продукта (3с) в виде масла красно-оранжевого цвета. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии ( $SiO_2$ , 0-15% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) давала чистый трет-бутил 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилат (3с, 6,28 г, 8,27 г теоретический, 75,9% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Для 3с:  $^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,79 (с, 1Н), 7,94 (д, 1Н, J=4,0 Гц), 6,80 (д, 1Н, J=4,2 Гц), 1,60 (с, 9Н);  $C_{11}H_{12}ClN_3O_2$  (М.в. 253,68), ЖХ-МС (EI) m/e 276/278 ( $M^+Na$ ).

**4-хлор-7-(триизопропилсилил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин**

**(3d)**

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

Для 3d: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 7,67 (д, 1H, J=3,7 Гц), 6,76 (д, 1H, J=3,5 Гц), 1,86 (м, 3H), 1,02 (д, 18 H, J=7,5 Гц); C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>Si (М.в. 309,91), ЖХ-МС (EI) m/e 310/312 (M<sup>+</sup>+H).

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

В высушенную в печи 250-мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термопарой, перегородками и насадкой для ввода азота, загружали гидрид натрия (NaH, 60 вес.%, 1,56 г, 0,0391 моль, 1,2 экв.) и безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 25,0 мл, 0,308 моль), и полученную смесь охлаждали до 0-5°C. В 100-мл высушенную в печи круглодонную колбу загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,500 г, 0,0326 моль) и безводный тетрагидрофуран (50 мл, 0,616 моль), и полученную суспензию добавляли порциями через канюлю с большим отверстием в течение 20 минут к суспензии гидрида натрия (NaH) в ТГФ. После завершения добавления охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После нагревания до 16,5°C суспензия приобрела зеленую окраску. Данную смесь охлаждали до 0-5°C, и затем с помощью шприца в течение 13 минут загружали чистый бензил хлорметиловый эфир (5,28 мл, 0,0342 моль, 1,05 экв.). Холодную баню удаляли, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили 20% водным соевым раствором (50 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл), когда реакция была завершена. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали методом флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-15% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 7-[(бензилокси)метил]-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (3e, 6,31 г, 8,92 г теоретический, 70,7%) в виде масла зеленого цвета.

Для 3e: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,69 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,26 (м 5H), 6,71 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,75 (с, 2H), 4,51 (с, 2H); C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O (М.в. 273,72), ЖХ-МС (EI) m/e 274/276 (M<sup>+</sup>+H).

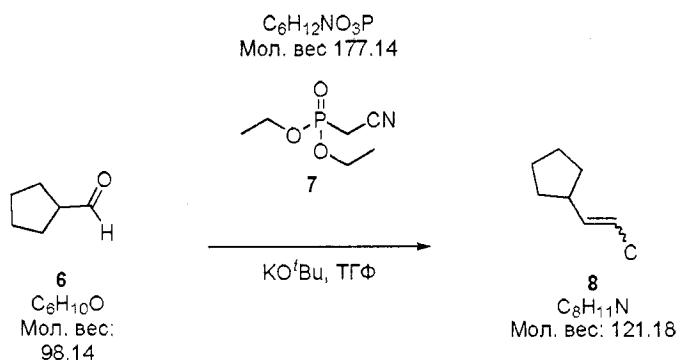
**(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (3f)**

В высушенную в печи 2-л 4-горлую круглодонную колбу,

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

нагревали до 55°C с получением гомогенного раствора. Затем полученный раствор постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с последующим охлаждением до 0-5°C в течение 2 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали предварительно охлажденными гексанами (2×30 мл), высушивали в вакууме с получением 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата (3f, 134,9 г, 148,0 г теоретический, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Для 3f: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,71 (с, 1H), 7,83 (д, 1H, J=3,7 Гц), 6,73 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,23 (с, 2H), 1,06 (с, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 100 МГцδ) м.д. 176,9, 151,2, 151,1, 151,0, 131,6, 117,1, 99,9, 66,9, 38,3, 26,5; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (М.в. 267,71), ЖХ-МС (EI) m/e 268/270 (M<sup>+</sup>+H).

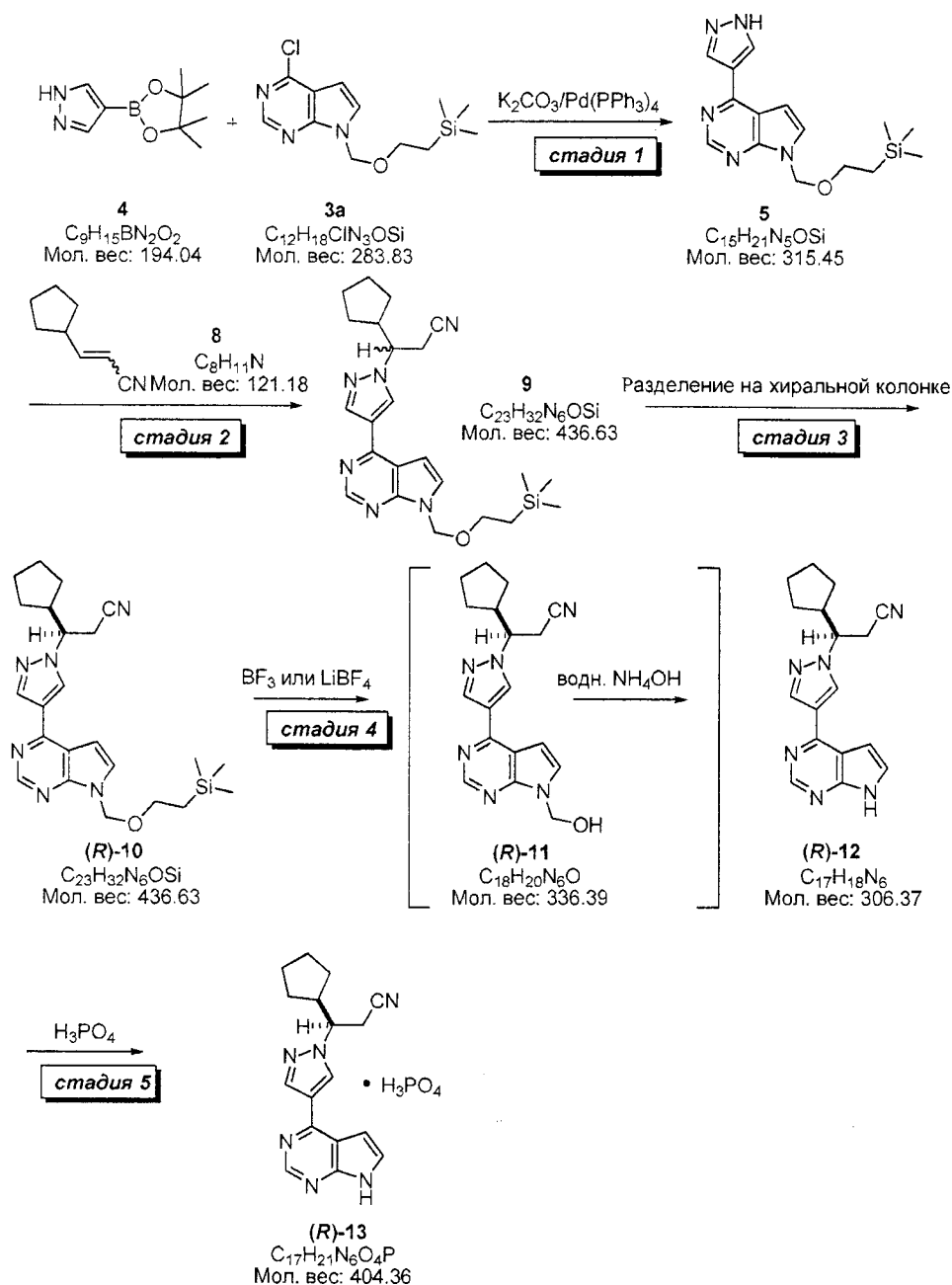


### 3-циклопентилакрилонитрил (8)

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

бутиловым эфиром (МТВЕ, 14 л), водой (10 л) и соевым раствором (6 л). Два слоя разделяли, и объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (6 л). Водную фазу экстрагировали МТВЕ (10 л) и промывали соевым раствором (6 л). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении, и остаток перегоняли (65-78°C/6 торр) с получением 3-циклопентилакрилонитрила (8, 437,8 г, 461,7 г теоретический, 94,8% выход) в виде бесцветного масла, которое, как было найдено, представляло собой смесь Е- и Z-изомеров.

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



**4-(1H-пирозол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (5)**

Способ А

В колбу, снабженную обратным холодильником, насадкой для ввода азота, механической мешалкой и термопарной гильзой, вводили 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (3а, 817 г, 2,88 моль) и диоксан (8 л). К этому раствору добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозол (4, 728 г, 3,75 моль, 1,30 экв.) и затем раствор карбоната калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1196 г, 8,67 моль, 3,0 экв.) в воде (4 л). Данный раствор дегазировали путем пропускания через раствор



струи азота в течение 15 минут перед обработкой тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (167 г, 0,145 моль, 0,05 экв.), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (приблизительно 90°C) в течение 2 часов. Когда данная реакция, судя по данным ТСХ (1:1 гептан/этилацетат) и ЖХ-МС была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (24 л) и водой (4 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (4 л). Объединенные органические слои промывали водой (2x2 л), соевым раствором (2 л), высушивали над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в толуоле (4 л), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток, в конечном счете, растирали с метил трет-бутиловым эфиром (МТБЕ, 3 л), и твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали МТБЕ (1 л) с получением 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5, 581,4 г, 908,5 г теоретический, 64% выход) в виде кристаллического вещества белого цвета.

Для 5: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 13,41 (шир,с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,67 (шир,с, 1H), 8,35 (шир,с, 1H), 7,72 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,10 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,61 (с, 2H), 3,51 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,81 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,13 (с, 9H); C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OSi (М.в. 315,45), ЖХ-МС (EI) m/e 316 (M<sup>+</sup>+H).

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

#### Способ А

3-циклопентилакрилонитрил (8, 273,5 г, 2,257 моль, 1,20 экв.) и DBU (28 мл, 0,187 моль, 0,10 экв.) добавляли к суспензии 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5, 591,8 г, 1,876 моль) в ацетонитриле (4,7 л) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 50-60°C в течение 17 часов (примерно в середине нагрева образовывался прозрачный раствор),

затем до 70-80°C в течение 8 часов. Когда ЖХ-МС анализ указывал на завершение данной реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем охлажденный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (9) в виде густого масла янтарного цвета. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (DCM) и абсорбировали на силикагеле, и затем загружали в сухом виде на кремнеземную колонку (3 кг), наполненную 33% EtOAc/гептанами. Колонку элюировали 33% EtOAc/гептанами (21 л), 50% EtOAc/гептанами (28 л), 60% EtOAc/гептанами (12 л) и 75% EtOAc/гептанами (8 л). Фракции, содержащие необходимый продукт (9), объединяли и концентрировали при пониженном давлении с генерированием масла желтого цвета, которое переносили в 3-л колбу с EtOAc. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаточный EtOAc - совместным выпариванием с гептанами. Остаток дополнительно высушивали в высоком вакууме в течение ночи с получением рацемического 3-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила (9, рацемическое SEM-защищенное соединение, 800 г, 819,1 г теоретический, 97,7% выход) в виде чрезвычайно вязкого масла желтого цвета.

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

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

Суспензию из 1,5 кг 20-микронного Chiralcel® OD хиральной стационарной фазы (CSP), изготовленной Daicel, в 3,0 л изопропанола (IPA), загружали в колонку PROCHROM Dynamic Axial

Compression Column LC110-1 (11 см внутренний диаметр × 25 см длиной; объем пустой колонки: приблизительно 1,5 л) при давлении заполнения 150 бар. Набитую колонку затем устанавливали в ячейку для ВЭЖХ типа Novasep Hipersep. Колонку и Hipersep ячейку промывали метанолом (17 л), затем подвижной фазой, изготовленной из смеси изопропанола и гексана (2:8 по объему, 17 л). Затем был приготовлен питающий раствор путем растворения

3-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила (9, рацемическое SEM-защищенное соединение, 2795 г, 6,4 моль) в подвижной фазе до концентрации 80 г/л. Затем питающий раствор был последовательно инъецирован в препаративную хиральную колонку для разделения. Каждая инъекция была объемом 120 мл. Хиральную колонку элюировали подвижной фазой при скорости потока 570 мл/мин при комнатной температуре. Мониторинг элюирования колонки проводился УФ методом при длине волны 330 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение двух энантиомеров. Время удерживания составляло 16,4 минуты (пик 1, нежелательный (S)-энантиомер (S)-10) и 21,0 минуты (пик 2, необходимый (R)-энантиомер (R)-10), соответственно. Длительность цикла для каждой инъекции составляла 11 минут, и для данного процесса разделения всего было сделано 317 инъекций. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиомер, (S)-10) и пика 2 (необходимый (R)-энантиомер, (R)-10) собирали отдельно из каждой инъекции. Собранные фракции непрерывно концентрировали на 1-кв.фут (0,09-м<sup>2</sup>) и 2-кв.фут (0,19-м<sup>2</sup>) испарителях типа ROTOTHERM, соответственно, при 40°C при пониженном давлении (40-120 бар). Остаток из каждого испарителя дополнительно высушивали в высоком вакууме до постоянного веса с получением (3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-10, 1307 г, 1397,5 г теоретический, 93,5%) от пика 2 в виде масла светло-желтого цвета и (3S)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((S)-10, 1418 г, 1397,5 г

теоретический, 101,5%) от пика 1 в виде масла желтого цвета.

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

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

Для (R)-10: ахиральная чистота (99,0 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм; 100,1 вес.% методом ВЭЖХ весовой процентной пробы); хиральная чистота (99,7 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,4% ee); остаточные растворители (3,7 вес.% для IPA; 0,01 вес.% для гексана); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,63 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, J=19,4, 4,0 Гц), 3,51 (т, 2H, J=8,1 Гц), 3,23 (дд, 2H, J=9,3, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,66-1,13 (м, 7H), 0,81 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,124 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>OSi (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M<sup>+</sup>+H) и 459 (M<sup>+</sup>+Na).

Для (S)-10: ахиральная чистота (99,3 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм; 99,9 вес.% методом ВЭЖХ весовой пробы); хиральная чистота (99,7 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,4% ee); остаточные растворители (4,0 вес.% для IPA; 0,01 вес.% для гексана); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,09

(д, 1H, J=3,7 Гц), 5,63 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H, J=19,4, 4,0 Гц), 3,51 (т, 2H, J=8,1 Гц), 3,23 (дкв., 2H, J=9,3, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,66-1,13 (м, 7H), 0,81 (т, 2H, J=8,2 Гц), 0,124 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>OSi (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M<sup>+</sup>+H) и 459 (M<sup>+</sup>+Na).

**(3R) -циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((R)-10) и (3S) -циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((S)-10)**

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

**Пример 1: масштаб 50 г**

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

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

**Пример 2: масштаб 25 кг**

Колонка:	Chiralcel® OD
Подвижная фаза	изопропиловый спирт и н-гептан 20/80 (объем/объем)
Длина колонки	9,5 см
Внутренний диаметр колонки	49 мм
Число колонок	8
Концентрация питающего раствора	80 г/л
Температура:	25°C.

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

**Пример 3: масштаб 100 кг**

Колонка:	Chiralcel® OD
Подвижная фаза	изопропиловый спирт и н-гептан 20/80 (объем/объем)
Длина колонки	9,0 см
Внутренний диаметр колонки	200 мм
Число колонок	8
Концентрация питающего раствора	53,7 г/л
Температура:	25°C.

Параметры	Пример 3
Конфигурация колонки	<2>/<2>/<2>/<2>
Рабочее давление (бар)	35
Скорость рециркулирующего потока (л/ч)	355,0
Скорость потока экстракта (л/ч)	124,1
Скорость питающего раствора (л/ч)	7,0
Скорость потока рафината (л/ч)	114,0
Скорость потока элюента (л/ч)	231,1

Время переключения (мин)	1,80
Чистота необходимого энантиомера	99,8%
Выход необходимого энантиомера	92%
Производительность (кг энантиомера/день/кг CSP)	0,31

**Пример 4: масштаб 100 г**

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

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



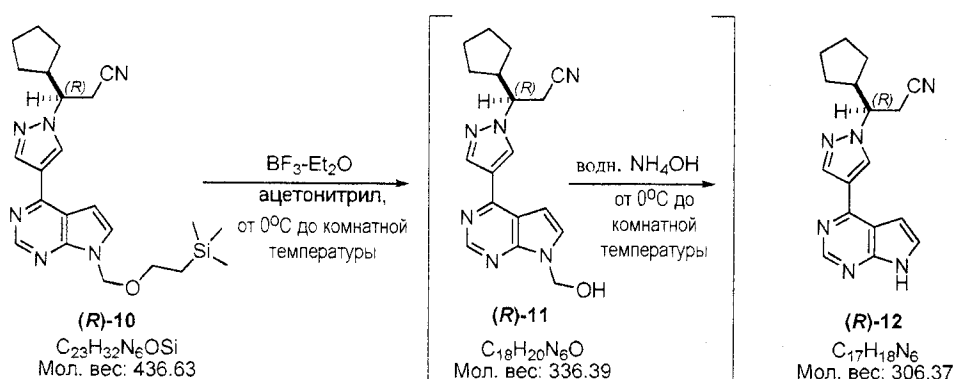
**(3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-12, свободное основание)**

Способ А

К раствору (3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-10, 463 г, 1,06 моль, 98,6% ee) в ацетонитриле (4,5 л) добавляли воду (400 мл) с последующим немедленным добавлением тетрафторбората лития ( $\text{LiBF}_4$ , 987,9 г, 10,5 моль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Как наблюдали, температура реакционной смеси снижалась от комнатной до 12°C после добавления воды и затем повышалась до 33°C в процессе добавления тетрафторбората лития ( $\text{LiBF}_4$ ). Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (около 80°C) в течение ночи. Аликвотное количество гасили в смеси этилацетат/вода и контролировали методами ЖХ-МС и ТСХ (95:5 этилацетат/метанол, объем/объем). Когда ЖХ-МС и ТСХ анализы показывали образование как гидроксиметильного промежуточного соединения ((R)-11), так и полностью депротектированного материала ((R)-12, свободное основание), и отсутствие исходного материала ((R)-10), реакционную смесь постепенно охлаждали до ниже 5°C, и затем постепенно добавляли 20% водный раствор гидроксида аммония ( $\text{NH}_4\text{OH}$ , 450 мл) для установления pH реакционной смеси на уровне 9 (проверяли с помощью pH полосок). Холодную баню убирали, и данную реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Аликвотное количество гасили в этилацетат/вода и контролировали методами ЖХ-МС и ТСХ (95:5 этилацетат/метанол, объем/объем) для подтверждения полного депротектирования. Когда ЖХ-МС и ТСХ указывали на завершение реакции, реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали ацетонитрилом (1 л). Объединенные фильтраты затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом (6 л) и полунасыщенным солевым раствором (3 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 л). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным

бикарбонатом натрия ( $\text{NaHCO}_3$ , 3 л) и соевым раствором (3 л), высушивали над сульфатом натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла оранжевого цвета. Затем неочищенный материал подвергали очистке методом колоночной флеш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 40-100% этилацетат/гептан, градиентное элюирование) с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиазол-1-ил]пропионитрила ((R)-12, свободное основание, 273 г, 324,9 г теоретический, 84% выход) в виде пены белого цвета. Этот материал контролировали методом  $^{19}\text{F}$ -ЯМР, чтобы убедиться в отсутствии тетрафторбората лития ( $\text{LiBF}_4$ ), и методом хиральной ВЭЖХ (Chiralcel® OD-H, 90:10 гексан/этанол) для подтверждения энантиомерной чистоты (98,7% ee), и использовали без дополнительной очистки для получения соответствующей фосфатной соли.

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



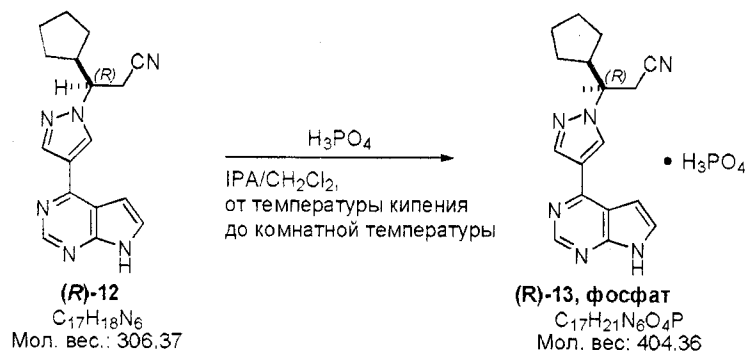
**(R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиазол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил (R)-10**

Раствор (R)-3-циклопентил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиазол-1-ил)пропаннитрила ((R)-10, 75,0 г, 0,172 моль, 98,8% ee) в ацетонитриле (600 мл) охлаждали до 0-5°C. К данному

охлажденному раствору добавляли бор трифторид диэтилэтерат (54,4 мл, 0,429 моль) в течение 10 минут, поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси на уровне ниже 5°C. После добавления холодную баню убирали, и реакционную смесь подогрели до комнатной температуры. Когда ВЭЖХ анализ показывал, что уровень (R)-10 был ниже 1%, начальную фазу реакции депротектирования считали завершенной. Затем смесь охлаждали до 0-5°C с последующим медленным добавлением воды (155 мл). После добавления воды холодную баню убирали, и полученную реакционную смесь подогрели до 13-17°C, и перемешивали в течение дополнительных 2-3 часов. Полученную реакционную смесь повторно охлаждали до 0-5°C. К охлажденной реакционной смеси медленно добавляли раствор аммиака в воде [приготовленный путем смешения водного 28% раствора аммиака (104,5 мл) и воды (210,5 мл)], поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси на уровне ниже 5°C. После добавления водного раствора аммиака холодную баню удаляли, и реакционную смесь подогрели до комнатной температуры. Гидролиз считался завершенным, когда уровень гидроксиметильного промежуточного соединения был, по данным анализа методом ВЭЖХ, ниже 1%.

Полученную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (315 мл) промывали 20% соевым раствором (315 мл). Водную фракцию подвергали обратному экстрагированию этилацетатом (315 мл). Органические фракции объединяли и концентрировали в вакууме с температурой бани 40°C до объема 380 мл. Концентрированный остаток разбавляли этилацетатом (600 мл) и промывали 1 М  $\text{NaHCO}_3$  (2x345 мл) и 20% соевым раствором (345 мл). Водные промывки объединяли и подвергали обратной экстракции этилацетатом (345 мл). Органические фракции объединяли и подвергали отделочной фильтрации в чистую 2-л круглодонную колбу. Органическую фракцию промывали теплой водой (50°C, 2x450 мл) и затем обрабатывали активированным углем при 65°C с перемешиванием в течение 1,5 часа. Суспензию фильтровали через целитовый слой. Фильтрат концентрировали в вакууме с температурой бани 40°C. Полученный сироп помещали в высокий вакуум с получением (R)-3-

(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила [(R)-12, 54,2 г, 103% выход] в виде пены светло-желтого цвета. Этот материал контролировали методом  $^{19}\text{F}$ -ЯМР для проверки того, что он не загрязнен какими-либо фторированными примесями. Химическая чистота выделенного свободного основания составляла 96,3%. Хиральная чистота данного свободного основания была 98,8%, по методу хиральной ВЭЖХ (Chiralcel® OD, 90:10 гексан/этанол). Свободное основание было использовано без дополнительной очистки для получения фосфатной соли.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,11 (шир.с, 1Н), 8,79 (д, 1Н,  $J=0,43$  Гц), 8,67 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 7,59 (кв., 1Н,  $J=2,3$  Гц), 6,98 (кв., 1Н,  $J=1,6$  Гц), 4,53 (тд, 1Н,  $J=19,2, 4,1$  Гц), 3,22 (дкв., 2Н,  $J=9,8, 4,3$  Гц), 2,40 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,65-1,13 (м, 7Н).  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6$  (М.в. 306,37), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  307 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).



**(3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропаннитрил, фосфатная соль ((R)-13, фосфат)**

Способ А

К раствору (3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропаннитрила ((R)-12, свободное основание, 572 г, 1,87 моль) в изопропанол (IPA, 8 л) при 60-65°C добавляли раствор фосфорной кислоты (186,2 г, 1,9 моль, 1,10 экв.) в изопропанол (1,6 л). Экзотермической реакции при добавлении раствора фосфорной кислоты не наблюдалось, и осадок образовывался почти сразу. Затем полученную смесь нагревали при 76°C в течение 1,5 часа, затем постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Данную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали смесью гептанов и изопропанола (1/1, объем/объем, 3

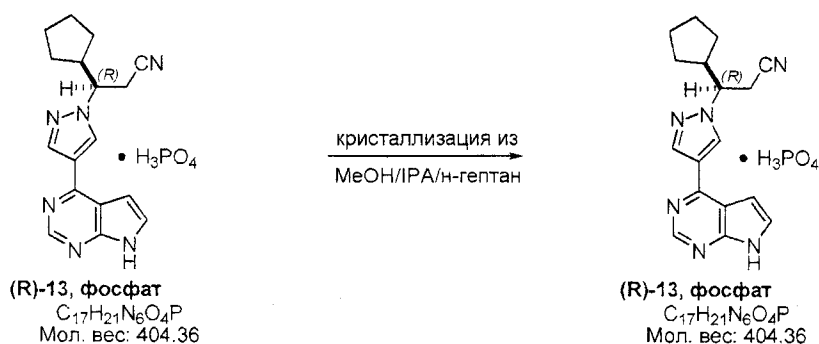
л), и затем повторно переносили назад в исходную колбу, и перемешивали в гептанах (8 л) в течение одного часа. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали гептанами (1 л) и высушивали в конвекционной печи в вакууме при 40°C до постоянного веса с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила, фосфатной соли ((R)-13, фосфат, 634,2 г, 755 г теоретический, 84% выход) в виде кристаллического твердого вещества белого-беловатого цвета.

Для (R)-13, фосфата: Т.пл. 197,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ м.д. 12,10 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H, J=1,9, 3,5 Гц), 6,97 (д, 1H, J=3,6 Гц), 4,52 (тд, 1H, J=3,9, 9,7 Гц), 3,25 (дд, 1H, J=9,8, 17,2 Гц), 3,16 (дд, 1H, J=4,0, 17,0 Гц), 2,41, (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,42 (м, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,18 (м, 1H); <sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 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<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> (М.в. 306,37 для свободного основания); ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M<sup>+</sup>+H, базовый пик), 329,1 (M<sup>+</sup>+Na).

#### Способ В

К раствору (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила ((R)-12, 54,2 г, 177 моль) в дихлорметане (782 мл) и 2-пропаноле (104 мл) при кипении добавляли раствор фосфорной кислоты (19,9 г, 0,173 моль, 1,15 экв.) в 2-пропаноле (34,0 мл) в течение 47 минут. После введения кислоты полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительного 1 часа. Данную смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали дихлорметаном (390 мл), затем н-гептаном (390 мл). Твердые вещества частично высушивали в вакууме при комнатной температуре и затем в вакууме при 62°C с получением (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил фосфата (60,1 г, 84% выход) в виде кристаллического твердого вещества белого-беловатого цвета.

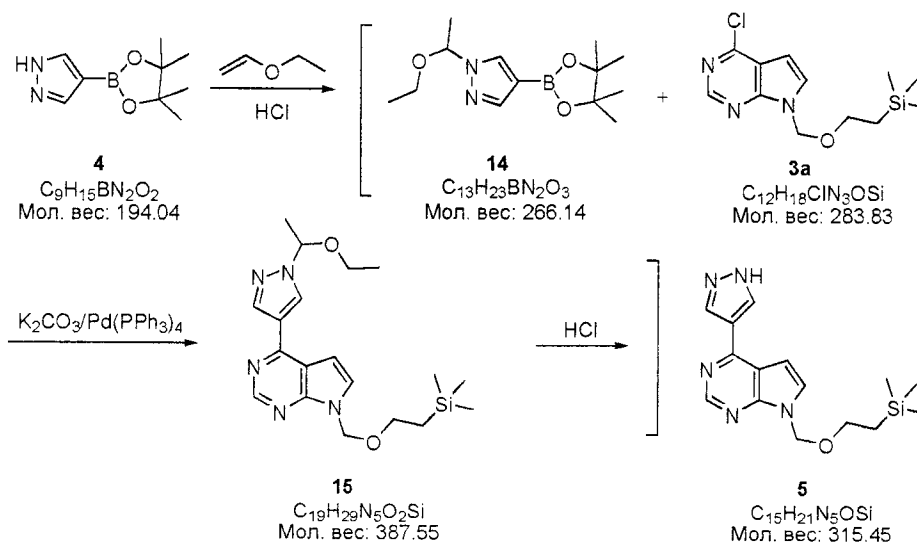
Анализ, проведенный методом хиральной ВЭЖХ (Chiralcel® OD, 90:10 гексан/этанол), давал энантиочистоту 99,2% ee. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,11 (bc, 1H), 8,79 (д, 1H, J=0,59 Гц), 8,67 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,59 (кв, 1H, J=2,3 Гц), 6,98 (кв, 1H, J=1,6 Гц), 4,53 (тд, 1H, J=19,6, 4,4 Гц), 3,22 (дкв, 2H, J=9,6, 4,3 Гц), 2,40 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,65-1,13 (м, 7H). C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P (М.в. 404,36), ЖХ-МС (EI) m/e 307 (M<sup>+</sup>+H) и m/e 329 (M<sup>+</sup>+Na).



**(R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил фосфат**

В 1-л круглодонную колбу, снабженную мешалкой, дистилляционной насадкой, капельной воронкой и нагревательной оболочкой, загружали метанол (520 мл) и (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил фосфат ((R)-13, фосфат, 40,0 г, 98,92 ммоль). Данную суспензию нагревали до 55°C с образованием слегка розоватого раствора. Раствор охлаждали до 50°C и фильтровали в 2-л колбу, снабженную воздушной мешалкой, дистилляционной насадкой, капельной воронкой и нагревательной оболочкой. 1-л круглодонную колбу и фильтровальную воронку ополаскивали дополнительным количеством метанола (104,0 мл). Фильтратный раствор кипятили с обратным холодильником для дистилляции метанола (281 мл) в течение 1 часа под атмосферным давлением. Изопропиловый спирт (IPA) (320 мл) загружали медленно через капельную воронку в течение 80 минут, поддерживая внутреннюю температуру на уровне приблизительно 65°C. В процессе добавления IPA наблюдалось осаждение фосфатной соли. После завершения введения IPA при той же самой температуре медленно добавляли н-гептан (175 мл). Дистилляция

продолжалась при атмосферном давлении. С приблизительно такой же самой скоростью, как и скорость дистилляции, добавляли н-гептан (825 мл), поддерживая внутреннюю температуру на уровне приблизительно 65°C. Дистилляция была завершена, когда объем дистиллята достигал 742 мл (исключая объем 281 мл метанола из предыдущей дистилляции). Данная дистилляция занимала приблизительно 1 час. Температура паров в процессе дистилляции была в области 54-64°C, а внутренняя температура составляла 67°C в конце дистилляции. Данную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Влажную фильтрационную лепешку промывали 16,7% (объем/объем) изопропилового спирта в н-гептане (384,0 мл), затем н-гептаном (280,0 мл), и высушивали в вакууме при 55°C с получением 36,1 г необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета с 90% выходом. Химическая чистота, по данным ВЭЖХ анализа, составляла 99,79%. Хиральная чистота, по данным анализа методом хиральной ВЭЖХ, составляла 99,8%. <sup>1</sup>H-ЯМР (499,7 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12,21 (с, 1H), 10,71 (с, 3H), 8,80 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,51 (тд, J=9,75, 4,0 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=17,3, 9,75 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=17,0, 4,0 Гц, 1H), 2,43-2,35 (м, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H), 1,58-1,42 (м, 3H), 1,41-1,33 (м, 1H), 1,30-1,23 (м, 2H), 1,19-1,12 (м, 1H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125,7 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 152,8, 151,2, 150,3, 140,0, 131,8, 127,7, 120,8, 118,8, 113,5, 100,7, 63,3, 45,0, 29,8, 25,6, 25,0, 23,2; ЖХ-МС m/z: рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 307,2. Найдено (M+H)<sup>+</sup>: 307,0.



**4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (5)**

Способ В

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

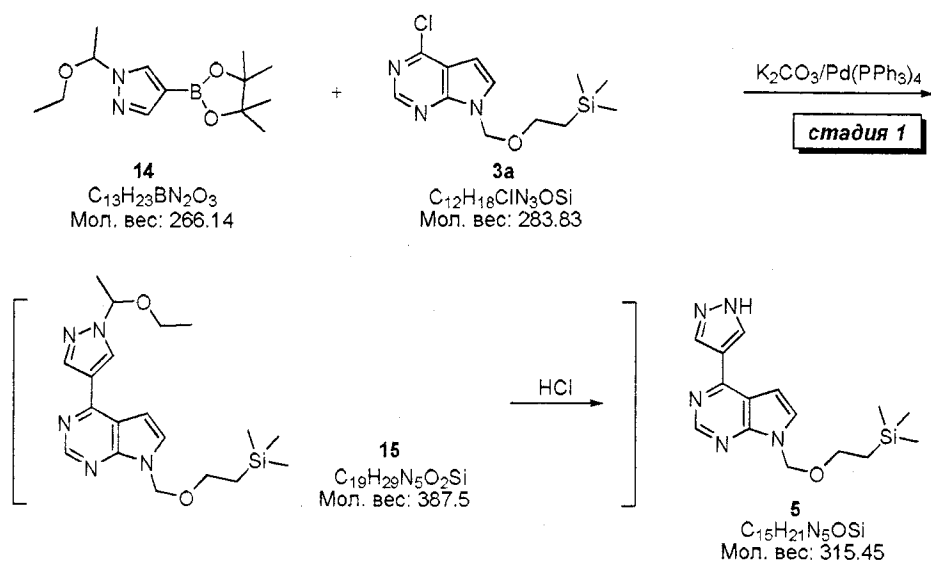
В реактор, снабженный воздушной мешалкой, холодильником, термopарной гильзой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали воду ( $H_2O$ , 1,5 л), карбонат калия ( $K_2CO_3$ , 1047 г, 7,58 моль, 2,45 экв.), 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (3a, 755 г, 2,66 моль), неочищенный 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-



тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (14, 822 г, основываясь на 100% превращении, 3,09 моль, 1,16 экв.), полученный как описано выше, и 1-пропанол (6 л). Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой азотом, и затем обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием(0) (9,2 г, 0,008 моль, 0,0026 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь осторожно кипятили с обратным холодильником (около 90°C) в течение 1-4 часов. Когда, по данным ВЭЖХ, реакция завершалась, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителей. Затем остаток охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (9 л) и водой (4 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x2,5 л). Объединенные органические слои промывали водой (2x2 л) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (15), который использовали в последующей промотированной кислотой реакции депротектирования без дополнительной очистки.

В реактор, снабженный воздушной мешалкой, холодильником, термopарной гильзой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали неочищенный 4-(1-(1-этоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (15, 1030,9 г, основываясь на 100% превращении, 2,66 моль), тетрагидрофуран (ТГФ, 0,9 л), воду (H<sub>2</sub>O, 4,4 л) и 10% водный раствор HCl (2,7 л, 10,64 моль, 3,44 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-5 ч. Когда, согласно результатам анализа, проведенного методом ВЭЖХ, реакция завершалась, реакционную смесь обрабатывали 30% водным раствором гидроксида натрия (NaOH) (940 мл, 11,70 моль, 3,78 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (2x0,75 л) и высушивали в вакуумной печи при 45-55°C до постоянного веса с

получением неочищенного 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5, 826,8 г, 839,1 г теоретический, 98,5% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета (94,2 площ.% чистоты, по методу ВЭЖХ). Этот неочищенный материал был впоследствии перекристаллизован в ацетонитриле с получением чистого соединения 5 (738,4 г, 839,1 г теоретический, 88% выход) в виде кристаллов белого цвета (99,5 площ.%, по методу ВЭЖХ), которые, как было найдено, были идентичны по всем сравниваемым параметрам с материалом, полученным по способу А.



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

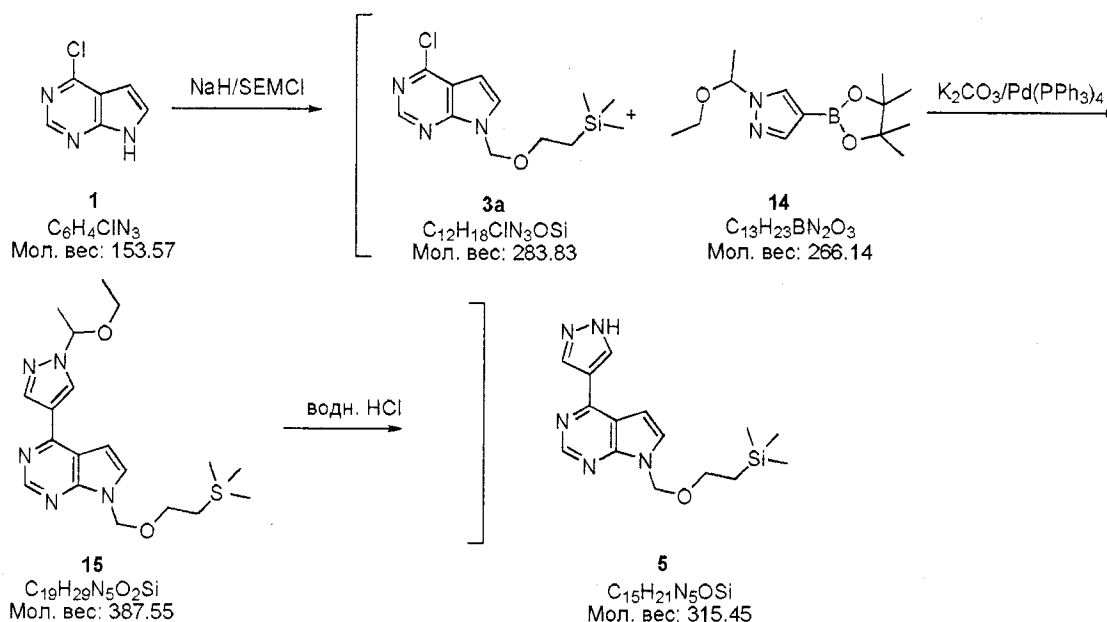
##### Способ С

В реактор, снабженный воздушной мешалкой, холодильником, терморпарной гильзой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали воду (H<sub>2</sub>O, 9,0 л), карбонат калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 4461 г, 32,28 моль, 2,42 экв.), 4-хлор-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (3а, 3597 г, 12,67 моль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (14, 3550 г, 13,34 моль, 1,05 экв.) и 1-бутанол (27 л). Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз промывая азотом, и затем обрабатывали тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (46 г, 0,040 моль, 0,003 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь осторожно кипятили с обратным холодильником

(около 90°C) в течение 1-4 часов. Когда реакция, по данным ВЭЖХ, была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через целитовый слой. Целитовый слой промывали этилацетатом (2x2 л), и затем фильтраты и промывной раствор объединяли. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (12 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителей, и неочищенный 4-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пирразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (15) загружали обратно в реактор с тетрагидрофураном (ТГФ, 4,2 л) для последующей промотированной кислотой реакции депротектирования без дополнительной очистки.

К суспензии неочищенного 4-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пирразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (15), полученного как описано выше, в тетрагидрофуране (ТГФ, 4,2 л) в реакторе при комнатной температуре загружали воду (H<sub>2</sub>O, 20,8 л) и 10% водный раствор HCl (16,2, 45,89 моль, 3,44 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 16-30°C в течение 2-5 ч. Когда, по данным ВЭЖХ анализа, реакция была завершена, реакционную смесь обрабатывали 30% водным раствором гидроксида натрия (NaOH) (4 л, 50,42 моль, 3,78 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой (2x5 л). Влажную фильтрационную лепешку загружали обратно в реактор с ацетонитрилом (21,6 л), и полученную суспензию осторожно кипятили с обратным холодильником в течение 1-2 ч. Затем прозрачный раствор постепенно охлаждали до комнатной температуры при перемешивании, и твердое вещество выпадало в осадок из раствора при охлаждении. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 1-2 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали ацетонитрилом (2x3,5 л) и высушивали в печи при пониженном давлении при 45-55°C до постоянного веса с получением 4-(1H-пирразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (5, 3281,7 г, 3996,8 г теоретический, 82,1% выход)

в виде кристаллического вещества белого цвета (99,5 проц.%, метод ВЭЖХ), которое, как было найдено, было идентично по всем сравниваемым параметрам с материалом, полученным по способам А и В.



**4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (5)**

Способ D

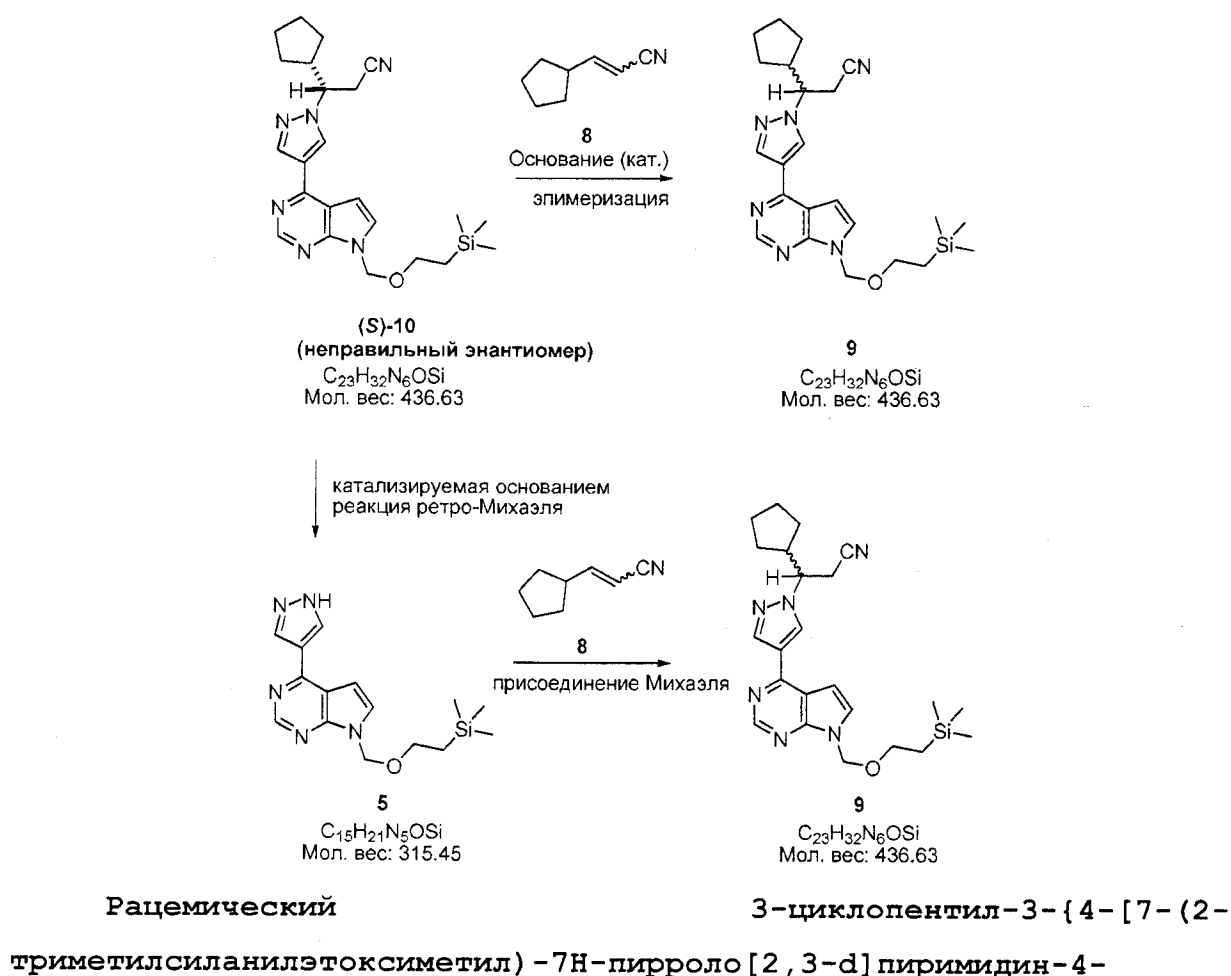
К суспензии гидрида натрия (NaH, 60 вес.% в масле, 4,05 г, 101,3 ммоль, 1,54 экв.) в 1,2-диметоксиэтано (DME, 20,0 мл, 192,4 ммоль) при 0-5°C (ледяная баня) добавляли 4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин (1, 10,08 г, 65,6 ммоль) в 1,2-диметоксиэтано (DME, 80,0 мл, 769,6 ммоль), медленно, таким образом, чтобы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

реакцию сочетания Сузуки непосредственно без дополнительной обработки и очистки.

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

Раствор неочищенного продукта сочетания Сузуки (15) в ТГФ (22 мл) обрабатывали водой (108 мл) и раствором 10% водной HCl, полученным путем смешивания 19,6 мл концентрированной HCl с 64 мл  $H_2O$  при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4-6 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали на завершение реакции депротектирования, к данной реакционной смеси медленно добавляли 30% водный раствор гидроксида натрия (NaOH), приготовленный путем растворения 10,4 г NaOH в 21,0 мл  $H_2O$ , поддерживая температуру реакционной смеси

ниже 25°C. Твердое вещество постепенно растворялось и повторно осаждалось через 10 минут. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч, и затем твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали H<sub>2</sub>O (50 мл). Влажную фильтровальную лепешку переносили в 250-мл трехгорлую колбу и обрабатывали ацетонитрилом (MeCN, 112 мл) при комнатной температуре. Данную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и затем постепенно охлаждали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали MeCN (36 мл) и высушивали при 40-45°C в вакуумной печи с получением 4-(1H-пирролол-4-ил)-7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (5, 15,3 г, 20,7 г теоретический, 73,9% выход) в виде кристаллического вещества белого цвета (99,4 площ.% по методу ВЭЖХ), которое, как было найдено, было идентичным по всем сравниваемым параметрам с материалом, полученным с использованием способов А, В и С.



**ил] пиазол-1-ил} пропионитрил (9, рацемическое SEM-защищенное соединение)**

Способ В

В четырехгорлую 250 мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термопарой, холодильником и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали (3S)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиазол-1-ил}пропионитрил ((S)-10, 13,9 г, 31,5 ммоль), ацетонитрил (84 мл) и 3-циклопентилакрилонитрил (8, смесь E- и Z-изомеров, 3,82 г, 31,5 ммоль, 1,0 экв.). Затем полученную смесь обрабатывали карбонатом цезия (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2,57 г, 7,88 ммоль, 0,25 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь подогревали до 65°C и контролировали через 12 часов методом хиральной ВЭЖХ для определения энантиомерного отношения соединения (R)-10 к соединению (S)-10. Когда отношение соединения (R)-10 к соединению (S)-10 достигало один к одному, реакцию смесь оставляли для постепенного охлаждения до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 24-48 ч. Реакционную смесь контролировали методом ВЭЖХ для определения уровня 4-(1Н-пиазол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5). Данная реакция считалась завершенной, когда уровень соединения 5 составлял не более 2% по ВЭЖХ площ.%. Затем реакционную смесь фильтровали через целитовую подушку для удаления нерастворимых твердых веществ, присутствующих в реакционном растворе. Затем фильтраты концентрировали при пониженном давлении с удалением около 40 мл растворителя. Концентрированный раствор разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (40 мл). Данные два слоя разделяли, и водный кислотный промывной раствор подвергали обратной экстракции этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фракции промывали 1 М водным раствором бикарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>) (45 мл) и 20% (вес./вес.) раствором солевого раствора (40 мл). Органическую фракцию высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного рацемического 3-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-

пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила (9, рацемическое SEM-защищенное соединение, 13,6 г, 13,9 г теоретический, 97,8%) в виде масла янтарного цвета, которое, как было найдено, было идентично материалу, полученному с использованием способа А. Этот неочищенный продукт, как было найдено, был достаточно чистым (более 96 площ.% по методу ВЭЖХ) и был использован в последующем хиральном расщеплении без дополнительной очистки.

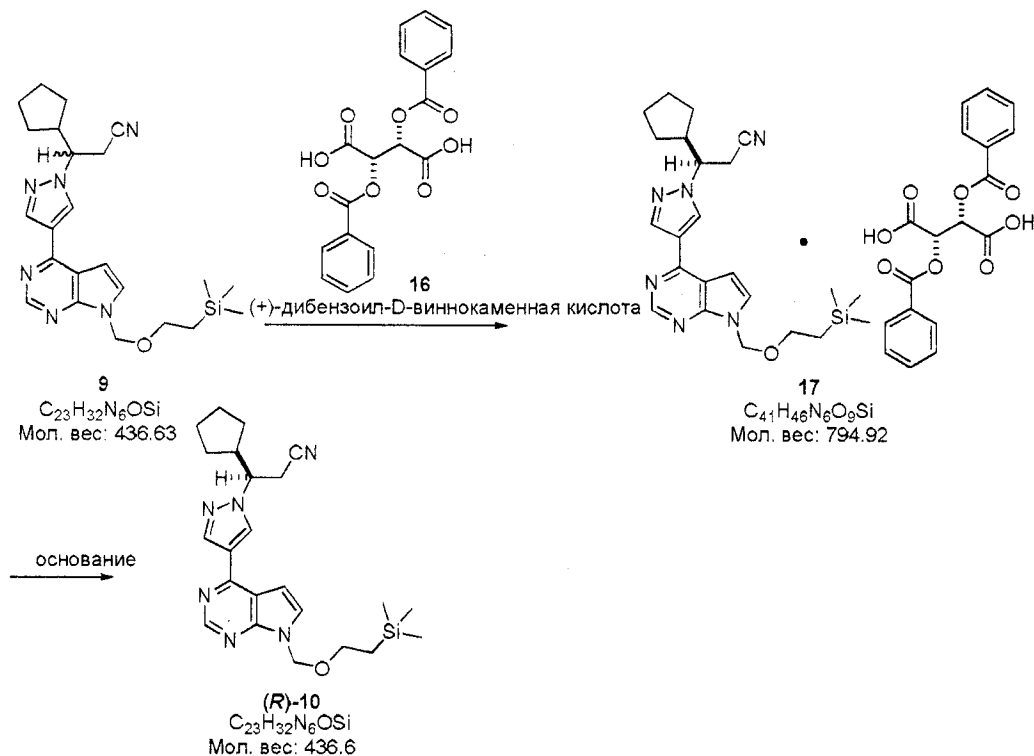
**4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (5)**

Способ Е

В 22-л четырехгорлую колбу, снабженную воздушной мешалкой, термопарой, 2-л капельной воронкой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали (3S)-3-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((S)-10, 491 г, 1,11 моль) и ацетонитрил (4,5 л). Данную смесь охлаждали до 0-10°C и затем обрабатывали по каплям 1 М раствором калий трет-бутоксид в ТГФ (KO<sup>t</sup>Bu, 2,0 л, 2,0 моль, 1,8 экв.) через капельную воронку в течение 1,5 часа. После завершения введения основания реакцию смесь выдерживали для приведения смеси к комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 12-24 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакцию смесь разбавляли этилацетатом (EtOAc, 6 л) и 50% (вес./вес.) водным раствором хлорида аммония (NH<sub>4</sub>Cl, 4 л). Данные два слоя разделяли, и водную фракцию подвергали обратной экстракции этилацетатом (2 л). Объединенные органические фракции промывали водой (2 л) и соевым раствором (3 л), высушивали над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5, 354 г, 350,1 г теоретический, 101,1% выход) в виде масла янтарного цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре. Этот неочищенный материал был затем перекристаллизован в ацетонитриле с получением чистого соединения 5 (308 г, 350,1 г теоретический, 88% выход)



в виде белых кристаллов (99,5 площ. % по методу ВЭЖХ), которые, как было найдено, были идентичны по всем сравниваемым параметрам с материалом, полученным с использованием способов А, В, С и D.



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

В 250-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали рацемический 3-циклопентил-3- [4- (7- { [2- (триметилсилил) этокси] метил} - 7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил (9, 6,92 г, 0,0158 моль), ацетонитрил (89,0 мл, 1,70 моль), тетрагидрофуран (15 мл, 0,185 моль) и ацетон (15,0 мл, 0,204 моль). Полученный раствор подогрели до 50°C и затем одной порцией обрабатывали (+)-2,3-дibenzoил-D-виннокаменной кислотой (16, 8,52 г, 0,0238 моль, 1,5 экв.). Затем полученный гомогенный раствор перемешивали при 50°C в течение 10 минут и затем постепенно охлаждали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Твердые вещества собирали путем фильтрации,

ополаскивали небольшим объемом гексана и высушивали при пониженном давлении с получением (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарной кислоты - (3R)-циклопентил-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (1:1; 17,685 г, 12,6 г теоретический, 54% выход) в виде кристаллов белого цвета. Энантиомерную чистоту выделенной соли анализировали методом хиральной ВЭЖХ, что, как было найдено, составляло 74:26 в пользу необходимого R-энантиомера.

Для 17:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,86 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,04 (дд, 4H,  $J=1,1$ , 8,4 Гц), 7,80 (д, 1H,  $J=3,5$  Гц), 7,76 (тт, 2H,  $J=7,5$ , 1,3 Гц), 7,73 (дд, 4H,  $J=7,9$ , 7,4 Гц), 7,12 (д, 1H,  $J=3,7$  Гц), 5,90 (с, 2H), 5,66 (с, 2H), 4,55 (тд, 1H,  $J=4,2$ , 9,6 Гц), 3,54 (т, 2H,  $J=7,8$  Гц), 3,30 (дд, 1H,  $J=10,1$ , 17,6 Гц), 3,22 (дд, 1H,  $J=4,2$ , 16,9 Гц), 2,43 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,70-1,14 (м, 7H), 0,85 (т, 2H,  $J=7,8$  Гц), -0,083 (с, 9H).

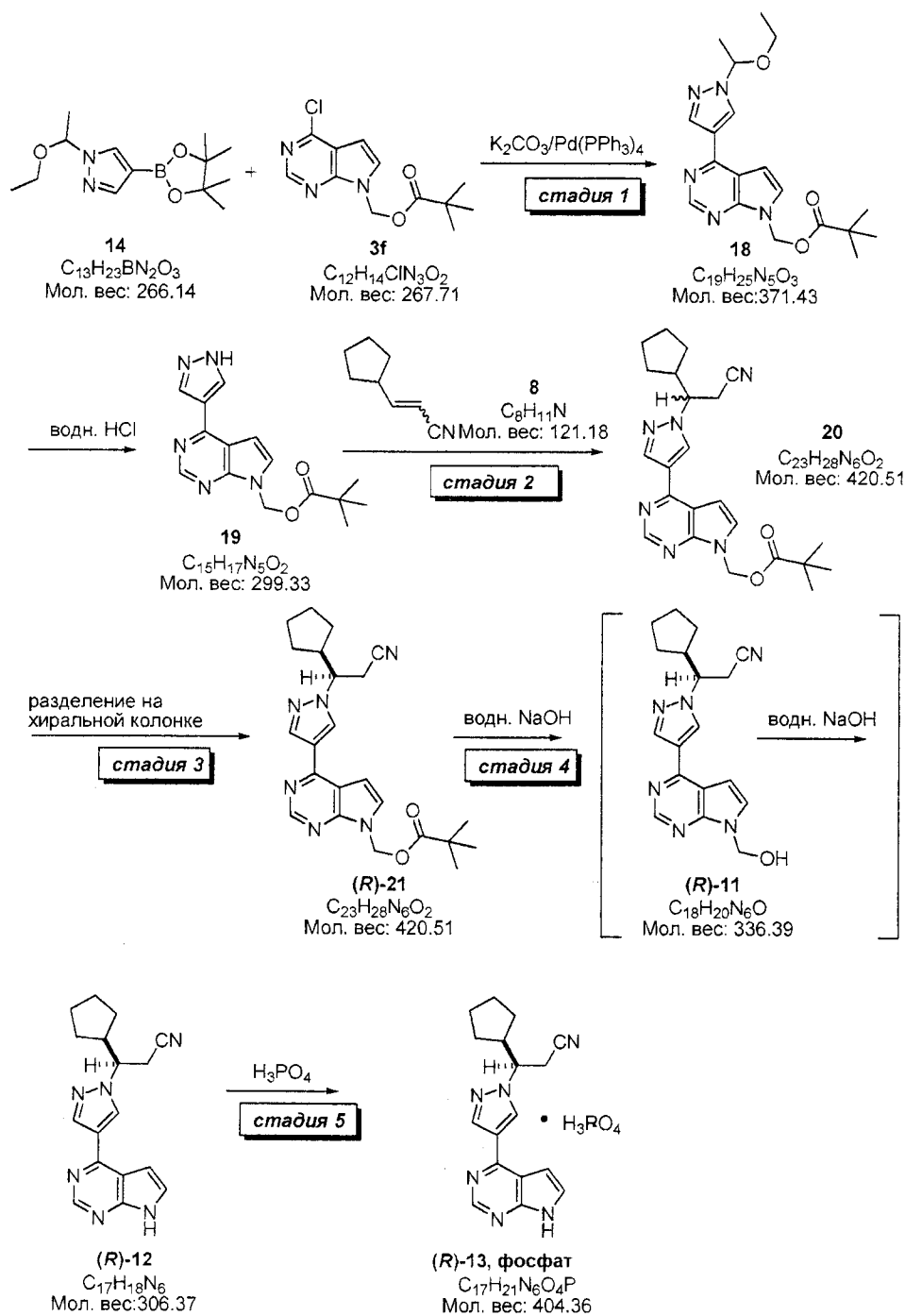
**(3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил ((R)-10)**

#### Способ В

В 250-мл круглодонную колбу при комнатной температуре загружали энантиомерно обогащенный (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарная кислота-(3R)-циклопентил-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (1:1, 17,685 г, 0,00862 моль), этилацетат (EtOAc, 70 мл, 0,717 моль) и воду (20 мл, 1,11 моль), и полученный раствор охлаждали до 12°C, и затем обрабатывали 3 н. водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 10,7 мл, 0,0321 моль, 3,72 экв.) с установлением величины pH на уровне 8-9. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фракции промывали 20% водным солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением энантиомерно обогащенного (3R)-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-

пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}пиразол-1-ил}пропионитрила ((R)-10, 3,31 г, 3,76 г теоретический, 88%) в виде бесцветного масла, которое анализировали методом хиральной ВЭЖХ и нашли соотношение 74:26 в пользу необходимого R-энантиомера.

Для (R)-10:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  м.д. 8,77 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,66 (д, 1H,  $J=3,7$  Гц), 7,06 (д, 1H,  $J=3,7$  Гц), 5,7 (с, 2H), 4,53 (тд, 1H,  $J=4,5, 10,2$  Гц), 3,62 (дд, 2H,  $J=8,0, 16,0$  Гц), 3,26 (дд, 1H,  $J=9,7, 17,2$  Гц), 3,17 (дд, 1H,  $J=4,0, 17,0$  Гц), 2,59 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,80-1,25 (м, 7H), 0,92 (т, 2H,  $J=8,4$  Гц), -0,03 (с, 9H);  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{OSi}$  (М.в. 436,63), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  437 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).



**{ 4 - [ 1 - ( 1 - этоксиэтил ) - 1H - пирозол - 4 - ил ] - 7H - пирроло [ 2 , 3 - d ] пиримидин - 7 - ил ] метил пивалат ( 18 )**

В 250-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и 3-ходовым краном, при комнатной температуре загружали 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (3f, 30 г, 0,112 моль), 1,4-диоксан (300 мл, 4,0 моль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозол (14, 35,8 г, 0,134 моль, 1,2 экв.), воду (150 мл, 8,3 моль) и карбонат калия ( $K_2CO_3$ , 61,9 г, 0,448 моль, 4,0 экв.).

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

Для 18: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (М.в. 371,43), ЖХ-МС (EI) m/e 372 (M<sup>+</sup>+H).

**4-[1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил пивалат (19)**

#### Способ А

В 1-л круглодонную колбу с мешалкой и насадкой для ввода азота при комнатной температуре загружали {4-[1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил пивалат (18, теоретическое количество 41,6 г, 0,112 моль), полученный, как описано выше, и тетрагидрофуран (ТГФ, 610 мл, 7,5 моль), и полученную смесь обрабатывали 2,0 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (140 мл, 0,28 моль, 2,5 экв.). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, и величину pH затем доводили до 9-10 с помощью 3 М водного раствора гидроксида натрия (NaOH) (95 мл). Данную смесь затем экстрагировали этилацетатом (2x300 мл), и объединенные

органические экстракты промывали 20% водным раствором солевого раствора (250 мл), высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества беловатого-светло-желтого цвета. Неочищенный продукт обрабатывали метил трет-бутиловым эфиром (МТВЕ, 200 мл), и суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут, и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали МТВЕ (2x40 мл), высушивали при пониженном давлении с получением [4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил пивалата (19, 30,5 г, 33,52 г теоретический, 91% для двух стадий) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета.

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

**Рацемический (4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (20)**

#### Способ А

3-циклопентилакрилонитрил (8, 14,6 г, 0,12 моль, 1,20 экв.) и DBU (18,2 мл, 0,12 моль, 1,2 экв.) добавляли к суспензии 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил пивалата (19, 30,0 г, 0,1 моль) в ацетонитриле (45 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 50-60°C в течение 17 часов (прозрачный раствор образовался в середине нагрева), затем при комнатной температуре в течение 8 часов. Когда ЖХ-МС анализ указывал на завершение данной реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в 2 л этилацетата. Полученный раствор промывали водой (3x200 мл), высушивали над сульфатом натрия ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (20) в виде густого масла. Затем неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии ( $SiO_2$ , 0-50% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением рацемического (4-(1-(2-циано-1-

циклопентилэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)метил пивалата (20, 13,0 г, 42,14 г теоретический, 30,8% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Для 20:  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,84 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,74 (д, 1Н,  $J=3,7$  Гц), 7,11 (д, 1Н,  $J=3,8$  Гц), 6,23 (с, 2Н), 4,53 (ддд, 1Н,  $J=9,9, 9,6, 4,2$  Гц), 3,26 (дд, 1Н,  $J=17,4, 9,9$  Гц), 3,19 (дд, 1Н,  $J=17,2, 4,3$  Гц), 2,41 (м, 1Н), 1,87-1,13 (м, 8Н), 1,07 (с, 9Н);  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$  (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  421,4 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

#### Способ В

К перемешиваемой суспензии [4-(1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)метил пивалата (19, 158 мг, 0,50 ммоль) и 3-циклопентилакрилонитрила (8, 122 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) в диметилсульфоксиде (DMCO, 1,0 мл, 14 ммоль) при комнатной температуре добавляли порошковый карбонат калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 10,4 мг, 0,075 моль, 0,15 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционная смесь превращалась в прозрачный раствор через 2 часа. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили водой ( $\text{H}_2\text{O}$ , 5 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $\text{EtOAc}$ ,  $3 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  (10 мл), высушивали над сульфатом магния ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Затем данный осадок очищали методом флеш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0-50%  $\text{EtOAc}$ /гексаны, градиентное элюирование) с получением рацемического (4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)метил пивалата (20, 172,6 мг, 210 мг теоретический, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Для 20:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,87 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,47 (д, 1Н,  $J=3,9$  Гц), 6,75 (д, 1Н,  $J=3,9$  Гц), 6,24 (с, 2Н), 4,25 (м, 1Н), 3,12 (дд, 1Н,  $J=17,0, 8,7$  Гц), 2,95 (дд, 1Н,  $J=17,0, 3,9$  Гц), 2,58 (м, 1Н), 1,95 (м, 1Н), 1,72-1,52 (м, 5Н), 1,25 (м, 2Н), 1,14 (с, 9Н);  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$  (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  421,4 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

**(R) - (4 - (1 - (2-циано-1-циклопентилэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат ((R)-21)**

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

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров POM-(R)-21 и (S)-21 с использованием



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

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

Для (R)-21: ахиральная чистота (99,2 площ.% методом HPLC с детектированием при 220 нм); хиральная чистота (99,6 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,2% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д., 8,84 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,11 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,23 (с, 2H), 4,53 (ддд, 1H, J=9,9, 9,6, 4,2 Гц), 3,26 (дд, 1H, J=17,4, 9,9 Гц), 3,19 (дд, 1H, J=17,2, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,87-1,13 (м, 8H), 1,07 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M<sup>+</sup>+H).

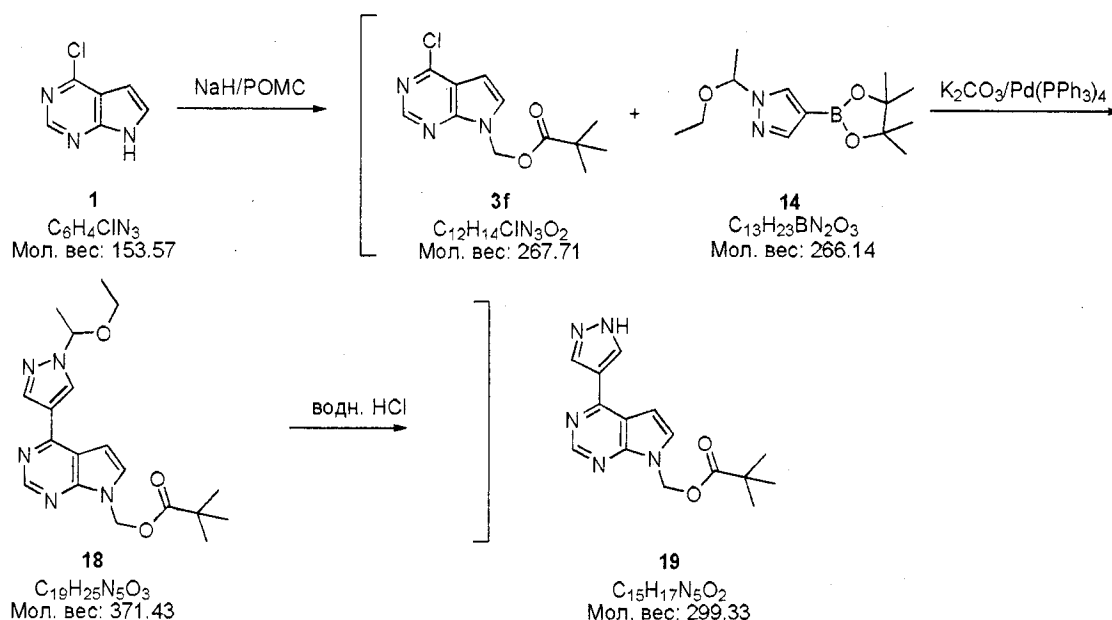
Для (S)-21: ахиральная чистота (99,3 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм); хиральная чистота (99,8 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,6% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,11 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,23 (с, 2H), 4,53 (ддд, 1H, J=9,9, 9,6, 4,2 Гц), 3,26 (дд, 1H, J=17,4, 9,9 Гц), 3,19 (дд, 1H, J=17,2, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,87-1,13 (м, 8H), 1,07 (с, 9H); C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M<sup>+</sup>+H).

**(3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-12, свободное основание)**

#### Способ В

К перемешиваемому раствору (4-{1-[(1R)-2-циано-1-циклопентилэтил]-1H-пиразол-4-ил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата ((R)-21, 376 мг, 0,894 ммоль) в метаноле (4,0 мл, 99 ммоль) при комнатной температуре добавляли 1,0 М раствор

гидроксида натрия в воде (NaOH, 179 мкл, 0,179 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (15 ч). Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь гасили водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-12, свободное основание, 274 мг, 274 мг теоретический, 100% выход) в виде пены бледно-желтого цвета, которая, как было найдено, была идентична материалу, полученному с использованием способа А.



**[4-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил] метил пивалат (19)**

#### Способ В

В высушенную в печи 3-л 4-горлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, перегородками, термопарой, 500-мл капельной воронкой и насадкой для ввода азота, загружали гидрид натрия (NaN, 60 вес.% в минеральном масле, 32,82 г, 0,82 моль, 1,20 экв.) и безводный 1,2-диметоксиэтан (DME, 500 мл, 4,8 моль), и полученную смесь охлаждали до 0-3°C. В высушенную в печи 1-л круглодонную колбу загружали 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (1, 105,0 г, 0,684 моль) и 1,2-диметоксиэтан (DME,

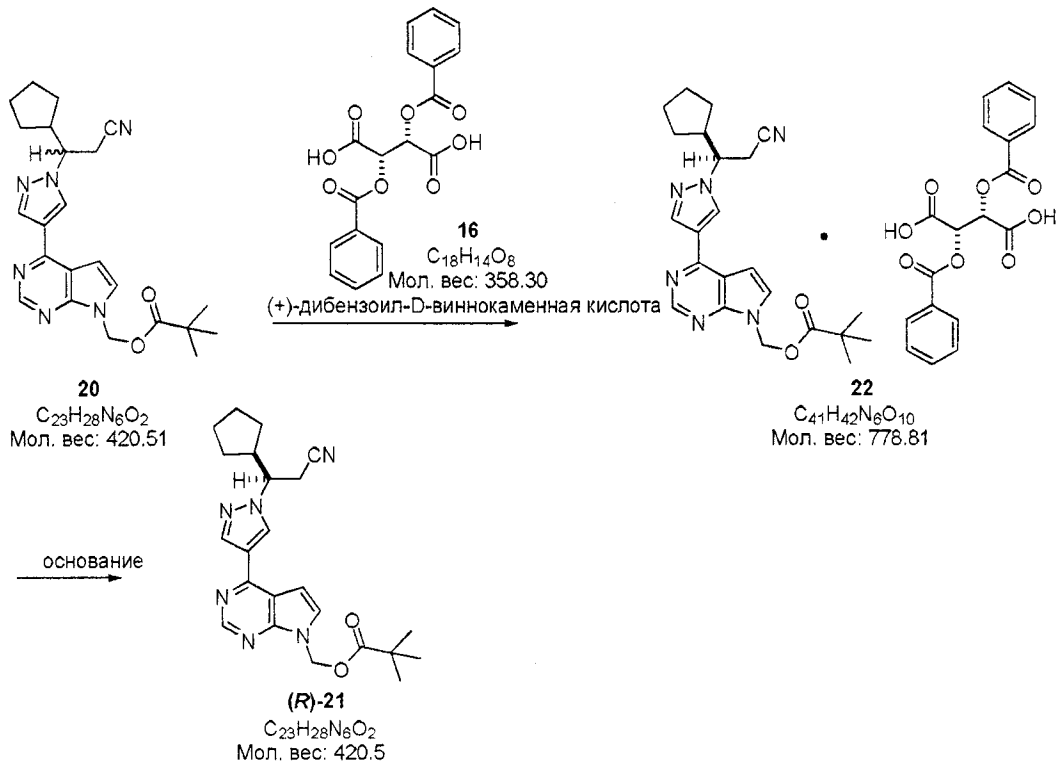
750 мл, 7,2 моль), и затем полученную суспензию порциями добавляли к суспензии гидрида натрия в DME через канюлю с большим отверстием в течение 30 минут при 5-12°C. Полученная реакционная смесь была гетерогенной. После завершения добавления холодную баню удаляли, и данную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем охлаждали до 0-5°C. Хлорметилпивалат (пивалоилоксиметилхлорид, POM-Cl, 112 мл, 0,752 моль, 1,1 экв.) добавляли по каплям в данную реакционную смесь в течение 30 минут при перемешивании при 0-5°C. Добавление хлорметилпивалата носило мягкий экзотермический характер, и температура реакционной смеси повышалась до 14°C. После добавления хлорметилпивалата охлаждающую баню убирали, и реакционную смесь возвращали к комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Когда данная реакция была завершена, что было подтверждено ВЭЖХ, реакционную смесь осторожно гасили водой (100 мл). И полученная реакционная смесь, которая содержала неочищенный POM-защищенный хлордеазапурин (3f), была использована в последующей реакции сочетания Сузуки без дополнительной обработки и очистки.

К данной загашенной реакционной смеси, которая содержала неочищенный POM-защищенный хлордеазапурин (3f), полученный, как описано выше, при комнатной температуре добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (14, 200 г, 0,75 моль, 1,10 экв.) и карбонат калия ( $K_2CO_3$ , 189 г, 1,37 моль, 2,0 экв.). Полученную смесь дегазировали путем пропускания струи азота через раствор в течение 15 минут, и затем обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)-палладием(0) (7,9 г, 0,68 ммоль, 0,01 экв.), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (около 82°C) в течение 10 часов. Когда данная реакция, по данным ТСХ (1:1 гексаны/этилацетат) и ЖХ-МС, была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (2 л) и водой (1 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x1 л) и соевым раствором (1 л), и затем

концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного {4-[1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}метил пивалата (18) в виде масла бледно-желтого цвета, которое использовали в последующей реакции депротектирования без дополнительной очистки.

Раствор неочищенного 18 в ТГФ (1 л, 12,3 моль) обрабатывали 4 н. водным раствором HCl (500 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, и затем величину pH доводили до 9-10 с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия (NaOH) (2 л). Данную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ТГФ, и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (3x500 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением [4-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}метил пивалата (19, 157,5 г, 204,43 г теоретический, 77% выход для трех стадий) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета, которое, как было найдено, было достаточно чистым (более 98 площ.% методом ВЭЖХ) для проведения последующей реакции без дополнительной очистки.

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



**(2S, 3S) - 2, 3-бис (бензоилокси) янтарная кислота - (R) - (4 - (1 - (2-циано-1-циклопентилэтил) - 1H-пиразол-4-ил) - 7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) метил пивалат (1:1; 22)**

Раствор рацемического (4 - (1 - (2-циано-1-циклопентилэтил) - 1H-пиразол-4-ил) - 7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) метил пивалата (20, 200 мг, 0,47 ммоль) в смеси ацетонитрила, тетрагидрофурана и ацетона (4 мл, 6:1:1) при комнатной температуре подогревали до 50°C и затем обрабатывали (+) - 2, 3-дибензоил-D-виннокаменной кислотой (16, 84 мг, 0,235 ммоль, 0,5 экв.) одной порцией. Затем полученный гомогенный раствор перемешивали при 50°C в течение 10 минут, и затем постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Затем твердое вещество собирали путем фильтрации, ополаскивали небольшим объемом гексана и высушивали при пониженном давлении с получением (2S, 3S) - 2, 3-бис (бензоилокси) янтарная кислота - (R) - (4 - (1 - (2-циано-1-циклопентилэтил) - 1H-пиразол-4-ил) - 7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) метил пивалата (1:1; 22, 145 мг, 183 мг теоретический, 79,2% выход) в виде кристаллов белого цвета. Энантиомерную чистоту выделенной соли анализировали методом хиральной ВЭЖХ, что, как было найдено, находилось в отношении 87:13 в пользу

необходимого R-энантиомера.

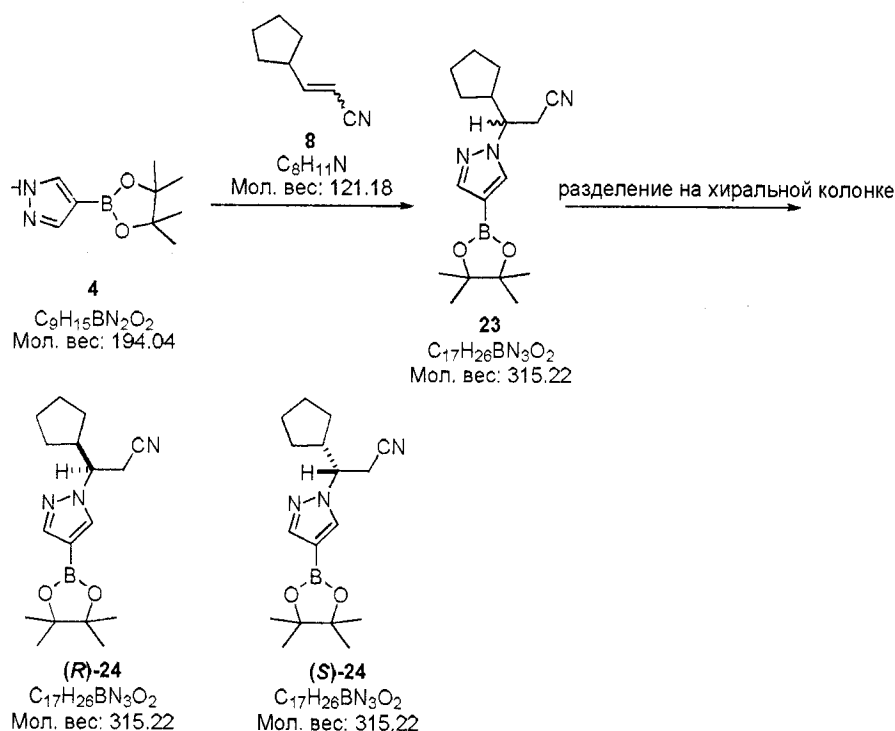
Для 22:  $C_{23}H_{28}N_6O_2$  (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421.4 (M<sup>+</sup>+H).

**(R) - (4 - (1 - (2-циано-1-циклопентилэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) метил пивалат ((R)-21)**

Способ В

Раствор энантиомерно обогащенного (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)янтарная кислота - (R) - (4 - (1 - (2-циано-1-циклопентилэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)метил пивалата (1:1; 22, 120 мг, 0,154 ммоль) в этилацетате (10 мл) и воде (5,0 мл) при комнатной температуре охлаждали до 12°C, и затем обрабатывали 2 н. водным раствором карбоната калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,39 мл, 0,77 ммоль, 5,0 экв.) с установлением pH на уровне 8-9. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фракции промывали 20% водным солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением энантиомерно обогащенного (R) - (4 - (1 - (2-циано-1-циклопентилэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)метил пивалата ((R)-21, 55,7 мг, 64,8 мг теоретический, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета, которое анализировали методом хиральной ВЭЖХ, и, как было найдено, находилось в отношении 87:13 в пользу необходимого R-энантиомера.

Для ((R)-21: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,11 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,23 (с, 2H), 4,53 (ддд, 1H, J=9,9, 9,6, 4,2 Гц), 3,26 (дд, 1H, J=17,4, 9,9 Гц), 3,19 (дд, 1H, J=17,2, 4,3 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,87-1,13 (м, 8H), 1,07 (с, 9H);  $C_{23}H_{28}N_6O_2$  (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI) m/e 421,4 (M<sup>+</sup>+H).



**Рацемический 3-циклопентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил (23)**

В 500-мл круглодонную колбу с мешалкой, холодильником и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали 3-циклопентилакрилонитрил (8, смесь E- и Z-изомеров, 8,46 г, 0,067 моль, 1,3 экв.), ацетонитрил (242 мл, 4,64 моль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (4, 10,0 г, 0,0515 моль) и 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 16,2 мл, 0,108 моль, 2,1 экв.). Полученный раствор затем нагревали до кипения, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 18 часов. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим концентрированием при пониженном давлении. Остаток подвергали прямой очистке методом колоночной флеш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0-30% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (23, 13,1 г, 16,2 г теоретический, 81%) в виде твердого вещества беловатого цвета. Данную рацемическую смесь использовали для последующего разделения на хиральной колонке без дополнительной очистки.

Для 23:  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,07 (д, 1H,

$J=0,53$  Гц),  $7,65$  (с, 1H),  $4,42$  (тд, 1H,  $J=19,2$ ,  $4,5$  Гц),  $3,14$  (дд, 1H,  $J=9,39$ ,  $17,2$  Гц),  $3,08$  (дд, 1H,  $J=4,58$ ,  $17,2$  Гц),  $2,31$  (м, 1H),  $1,75$  (м, 1H),  $1,62-1,32$  (м, 4H),  $1,29-1,01$  (м, 15H);  $C_{17}H_{26}BN_3O_2$  (М.в. 315,22) ЖХ-МС (EI)  $m/e$  316 [ $M^+ + H$ ].

**(R)-3-циклопентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((R)-24)** и **(S)-3-циклопентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((S)-24)**

Раствор рацемического 3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила ( $23,13,1$  г,  $41,56$  ммоль) в смеси этанола и гексанов (8:2 по объему) инъецировали в препаративную ВЭЖХ систему, снабженную хиральной колонкой ( $20 \times 250$  мм), заполненной амилоза три(3,5-диметилфенил)карбаматом, иммобилизированным на силикагеле (Chiralpak® IA) от фирмы Chiral Technologies Inc. Хиральную колонку элюировали подвижной фазой, приготовленной путем смешения этанола (EtOH) и гексанов в объемном отношении 1 к 9 при скорости потока 18 мл/мин при комнатной температуре. Элюирование колонки контролировали УФ-методом при длине волны 220 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение данных двух энантиомеров, и время удерживания составляло 7,0 минуты (пик 1, нежелательный (S)-энантиомер (S)-24) и 8,3 минуты (пик 2, необходимый (R)-энантиомер (R)-24), соответственно. Каждая инъекция имела объем 0,8 мл питающего раствора при концентрации 100 мг/мл, и каждый рабочий цикл составлял 14 минут при использовании пакетных инъекций. Для данного процесса разделения всего использовалось 164 инъекции. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиомер, (S)-24) и пика 2 (необходимый (R)-энантиомер, (R)-24) собирали отдельно из каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, концентрировали при пониженном давлении. Остаток из каждого испарителя дополнительно высушивали в высоком вакууме до постоянного веса с получением (R)-3-циклопентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((R)-24,  $6,19$  г,  $6,55$  г теоретический, 94,5% выход) пика 2 в виде твердого вещества беловатого цвета и (S)-



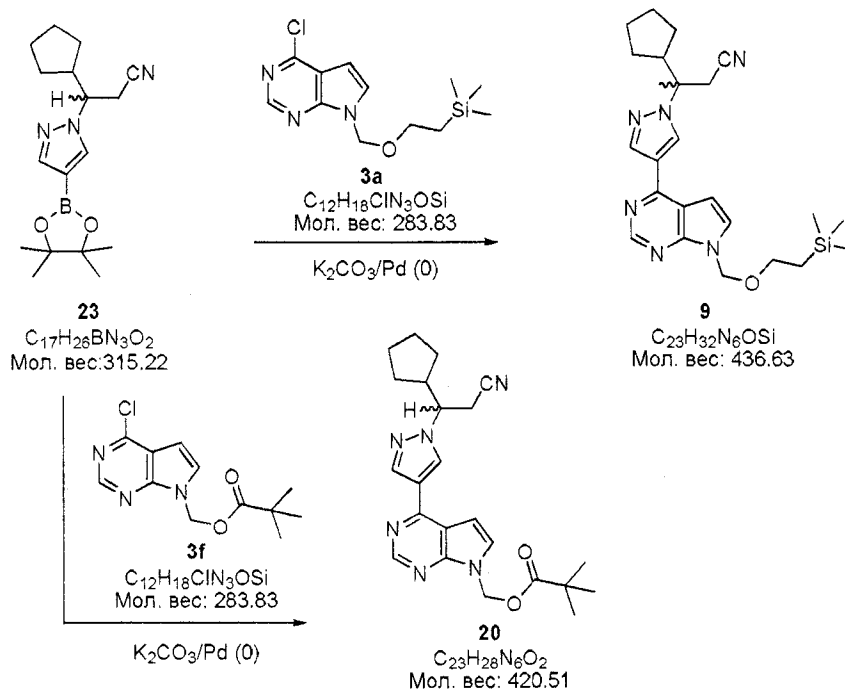
3-циклопентил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((S)-24, 6,08 г, 6,55 г теоретический, 92,8% выход) пика 1 в виде твердого вещества беловатого цвета.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров соединения 24 ((R)-24 и (S)-24) с использованием колонки Chiralpak® IA (4,6×50 мм, 5 мкм), приобретенной у фирмы Chiral Technologies, Inc. Два энантиомера ((R)-24 и (S)-24) были расщеплены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания составляло 6,4 минуты для (S)-24 и 7,6 минуты для (R)-24, соответственно.

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

Для (R)-24: ахиральная чистота (98,8 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм); хиральная чистота (99,8 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,6% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,07 (д, 1H, J=0,53 Гц), 7,65 (с, 1H), 4,42 (тд, 1H, J=19,2, 4,5 Гц), 3,14 (дд, 1H, J=9,39, 17,2 Гц), 3,08 (дд, 1H, J=4,58, 17,2 Гц), 2,31 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,62-1,32 (м, 4H), 1,29-1,01 (м, 15H); C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (М.в. 315,22); ЖХ-МС (EI) m/e 316 (M<sup>+</sup>+H).

Для (S)-24: ахиральная чистота (98,6 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием при 220 нм); хиральная чистота (99,6 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,2% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,07 (д, 1H, J=0,53 Гц), 7,65 (с, 1H), 4,42 (тд, 1H, J=19,2, 4,5 Гц), 3,14 (дд, 1H, J=9,39, 17,2 Гц), 3,08 (дд, 1H, J=4,58, 17,2 Гц), 2,31 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,62-1,32 (м, 4H), 1,29-1,01 (м, 15H); C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (М.в. 315,22); ЖХ-МС (EI) m/e 316 [M<sup>+</sup>+H].



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

#### Способ С

В 25-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником, термопарой и 3-ходовым краном при комнатной температуре загружали 3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (23, 0,697 г, 2,21 ммоль, 1,3 экв.), 4-хлор-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (3а, 0,506 г, 1,69 ммоль), 1,4-диоксан (4,44 мл), воду (4,44 мл) и бикарбонат натрия ( $NaHCO_3$ , 0,666 г, 7,93 ммоль, 4,7 экв.). Полученную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (91,6 мг, 0,079 ммоль, 0,047 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом. Затем реакционную смесь нагревали до  $90^\circ C$  в течение 2-6 ч. Когда ТСХ и ВЭЖХ указывали, что данная реакция сочетания завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим разбавлением водой (5 мл) и этилацетатом (10 мл). Данные два слоя разделяли, и водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (10

мл). Объединенные органические фракции промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), высушивали над сульфатом магния ( $MgSO_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (9) в виде масла янтарного цвета. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии ( $SiO_2$ , 0-40% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением рацемического 3-циклопентил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрила (9, рацемическое SEM-защищенное соединение; 617 мг, 737,9 мг теоретический, 83,6% выход) в виде масла желтого цвета.

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

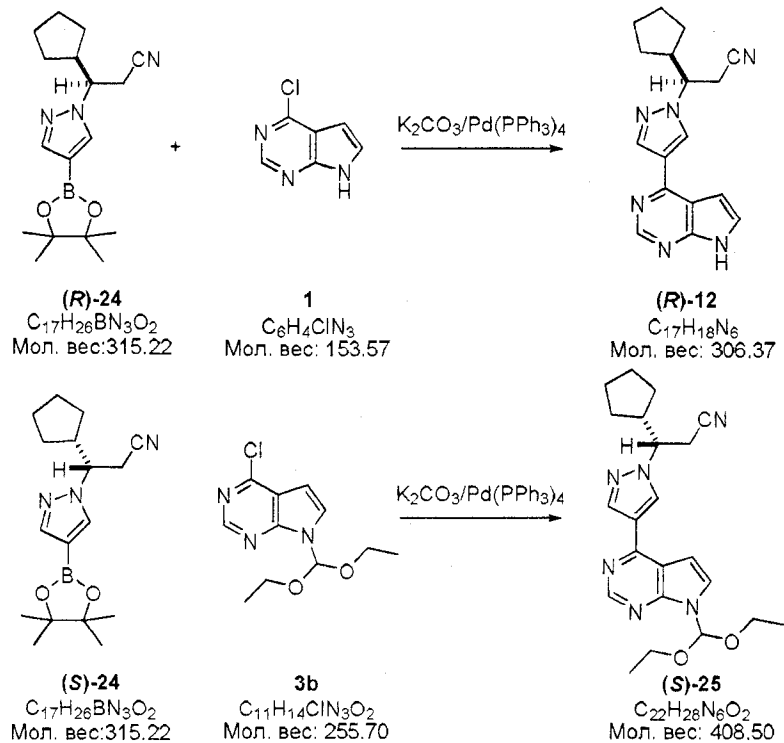
**Рацемический (4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (20)**

#### Способ В

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и 3-ходовым краном, присоединенным к азоту и вакууму, при комнатной температуре загружали (4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалат (3f, 700 мг, 2,61 ммоль), 3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (23, 935 мг, 2,97 ммоль, 1,13 экв.), 1,2-диметоксиэтан (DME, 10 мл, 96 ммоль), воду (5 мл, 0,28 моль) и карбонат калия ( $K_2CO_3$ , 1,82 г, 7,84 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакцию смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой азотом, и затем загружали тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (30 мг, 0,026 ммоль, 0,010 экв.). Полученную реакцию смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем нагревали до 82°C. Реакционную смесь перемешивали при 82°C в течение 6 часов. Когда данная реакция была завершена, реакцию смесь

охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (45 мл) и водой (10 мл). Полученную смесь перемешивали до перехода в раствор большей части твердых веществ. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (1x25 мл). Объединенные органические фракции промывали водным солевым раствором (2x25 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флеш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0-50% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением рацемического 4-(1-(2-циано-1-циклопентилэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил пивалата (20, 0,97 г, 1,1 г теоретический, 88,6% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для 20:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  8,85 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,45 (д, 1H,  $J=3,8$  Гц), 6,73 (д, 1H,  $J=3,8$  Гц), 6,22 (с, 2H), 4,23 (ддд, 1H,  $J=10,0, 8,6, 4,0$  Гц), 3,10 (дд, 1H,  $J=17,0, 8,6$  Гц), 2,92 (дд, 1H,  $J=17,0, 4,0$  Гц), 2,56 (м, 1H), 2,00-1,25 (м, 8H), 1,12 (с, 9H);  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$  (М.в. 420,51), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  421 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).



**(3R)-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропанионитрил ((R)-12, свободное основание)**

Способ С

В 25-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и 3-ходовым краном, соединенным с азотом и вакуумом, при комнатной температуре загружали 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,154 мг, 1,00 ммоль), (3R)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропанионитрил ((R)-24, 445 мг, 1,41 ммоль, 1,41 экв.), 1,4-диоксан (2,78 мл, 35,6 ммоль), воду (1,39 мл, 77,2 ммоль) и карбонат калия ( $K_2CO_3$ , 693 мг, 5,02 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой азотом, и затем загружали тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (207 мг, 0,180 ммоль, 0,18 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем нагревали до 95°C. Данную реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 17 часов. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и 20% водным солевым раствором (11 мл). Данную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре до перехода большинства твердых веществ в раствор. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали методом флеш-хроматографии ( $SiO_2$ , 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропанионитрила ((R)-12, 197 мг, 306,4 мг теоретический, 64,3% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке при комнатной температуре.

Для (R)-12:  $^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 12,1 (шир.с, 1H), 8,80 (д, 1H,  $J=0,42$  Гц), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H,  $J=2,34, 3,51$  Гц), 6,98 (дд, 1H,  $J=1,40, 3,44$  Гц), 4,53 (тд, 1H,  $J=19,5, 4,63$  Гц), 3,26 (дд, 1H,  $J=9,77, 17,2$  Гц), 3,18

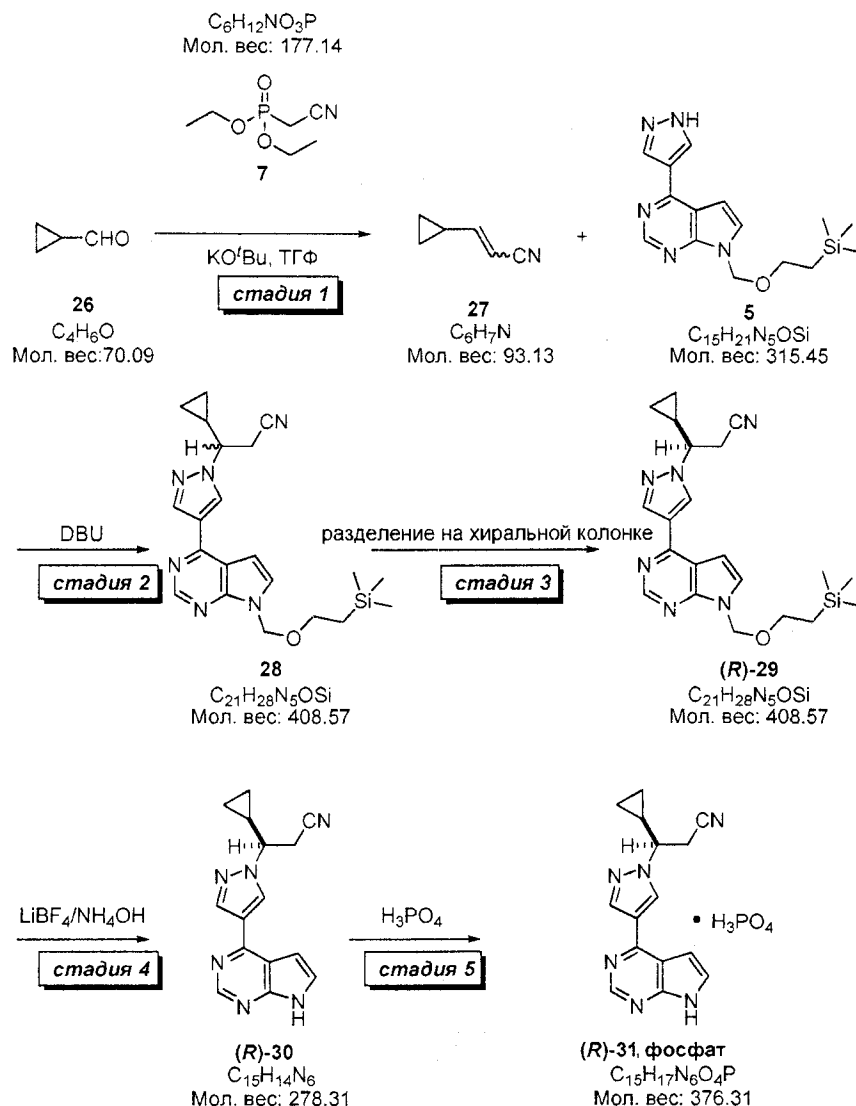
(дд, 1H, J=4,32, 17,3 Гц), 2,40 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,65-1,13 (м, 7H); C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> (М.в. 306,37) ЖХ-МС (EI) m/e 307 [M<sup>+</sup>+H].

**(S)-3-циклопентил-3-(4-(7-(диэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((S)-25)**

В 100-мл круглодонную колбу с мешалкой, холодильником и 3-ходовым краном, присоединенным к азоту и вакууму, при комнатной температуре загружали 4-хлор-7-(диэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (3b, 3,30 г, 0,0129 моль), (3S)-3-циклопентил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил ((S)-24, 5,12 г, 0,0146 моль, 1,13 экв.), 1,4-диоксан (33,4 мл, 0,428 моль), воду (16,7 мл, 0,929 моль) карбонат калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 8,03 г, 0,0581 моль, 4,5 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали трижды, каждый раз с промывкой азотом, и затем загружали тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,49 г, 0,00129 моль, 0,10 экв.). Данную смесь дегазировали четыре раза, каждый раз с промывкой азотом, и затем нагревали до 95°C. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 21 часа. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (45 мл) и водой (20 мл). Полученную смесь перемешивали до перехода большей части твердых веществ в раствор. Данные два слоя разделяли, и водный слой экстаргировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фракции промывали 20% водным солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением (3S)-3-циклопентил-3-{4-[7-(диэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-1H-пиразол-1-ил}пропаннитрила ((S)-25, 4,11 г, 5,27 г теоретический, 78% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке при комнатной температуре.

Для (S)-25: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,12 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,76 (с, 1H), 4,53 (тд, 1H, J=19,4, 4,3 Гц), 3,68 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,26 (дд, 1H, J=9,6, 17,3 Гц), 3,19

(дд, 1H, J=4,3, 17,2 Гц), 2,41 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,63-1,09 (м, 13H); C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (М.в. 408,50), ЖХ-МС (EI) m/e 409 (M<sup>+</sup>+H).



### 3-циклопропилакрилонитрил (27)

Раствор диэтил цианометилфосфоната (7, 779,5 г, 4,4 моль, 1,1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ, 5,75 л) перемешивали в атмосфере азота на бане ледяная вода-метанол, и затем добавляли раствор 1 М калий трет-бутоксид в ТГФ (KO<sup>t</sup>Bu, 4,2 л, 4,2 моль, 1,05 экв.) с такой скоростью, чтобы температура держалась на уровне ниже 0°C. После завершения введения раствора калий трет-бутоксид перемешивание продолжалось при 0-5°C в течение 1 часа, и затем добавляли раствор циклопентанкарбальдегида (26, 280 г, 4,0 моль) в безводном ТГФ (290 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру на уровне ниже 0°C. Холодную баню убрали, и данную реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры

и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь распределяли между МТВЕ (14 л), водой (10 л) и соевым раствором (6 л). Органическую фазу промывали соевым раствором (6 л). Водную фазу экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (МТВЕ, 10 л) и промывали соевым раствором (6 л). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении, и остаток перегоняли с получением 3-циклопропилакрилонитрила (27, 342,7 г, 372,5 г теоретический, 92% выход) в виде бесцветного масла, которое, как было найдено, являлось смесью E- и Z-изомеров.

Для 27:  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц для E-изомера)  $\delta$  м.д. 6,33 (дд, 1H,  $J=16,3$ , 10,3 Гц), 5,69 (д, 1H,  $J=16,4$  Гц), 1,66 (м, 1H), 1,02 (м, 1H), 0,93 (м, 1H), 0,69 (м, 2H) и (для Z-изомера)  $\delta$  м.д. 6,05 (т, 1H,  $J=10,8$  Гц), 5,45 (д, 1H,  $J=9,7$  Гц), 1,82 (м, 1H), 1,02 (м, 1H), 0,93 (м, 1H), 0,69 (м, 2H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ , 100 МГц, для E-изомера)  $\delta$  м.д. 160,9, 118,4, 95,4, 15,4, 8,64 и (для Z-изомера)  $\delta$  м.д. 160,0, 117,3 95,2, 14,8 8,4;  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$  (М.в. 93,13), GCMS (EI) m/e 92 ( $\text{M}^+$ -H).

**Рацемический 3-циклопропил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил}пропионитрил (28, рацемическое SEM-защищенное соединение)**

К суспензии 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (5, 1,115 кг, 3,54 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (11 л) добавляли 3-циклопропилакрилонитрил (27, 428,7 г, 4,60 моль, 1,3 экв.) и 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 55 мл, 0,37 моль, 0,105 экв.). Полученную реакционную смесь осторожно кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 18 часов. Когда ВЭЖХ и ТСХ указывали на завершение данной реакции, реакционную смесь, которая представляла собой прозрачный раствор, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта присоединения Михаэля (28) в виде масла темно-красного цвета. Затем неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном, делили на три порции и абсорбировали на силикагеле (3x2 кг). Абсорбированный



на силикагеле неочищенный продукт подвергали очистке методом колоночной хроматографии на трех 2-кг силикагелевых колонках (заполненных в пропорции 87,5:12,5 гептаны/EtOAc и элюируемых 87,5:12,5-25:75 гептаны/EtOAc). Фракции, содержащие чистый необходимый продукт (28), объединяли и концентрировали при пониженном давлении, с получением рацемического 3-циклопропил-3-{4-[7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-пиразол-1-ил}-пропионитрила (28, рацемическое SEM-защищенное соединение, 1,310 кг, 1,446 кг теоретический, 90,6% выход) в виде сиропа янтарного цвета, который использовали для разделения на хиральной колонке без дополнительной очистки.

Для 28:  $C_{21}H_{28}N_5OSi$  (М.в. 408,57), ЖХ-МС (EI) m/e 409 ( $M^+H$ ).

**(3R)-3-циклопропил-3-(4-(7-(2-триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((R)-29) и (3S)-3-циклопропил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил ((S)-29)**

Суспензию из 1,5 кг 20-микронного Chiralcel® OD хиральной стационарной фазы (CSP), приготовленной Daicel в 3,0 л изопропанола (IPA), вводили в колонку PROCHROM Dynamic Axial Compression Column LC110-1 (11 см внутренний диаметр × 25 см длиной; объем пустой колонки: приблизительно 1,5 л) при давлении заполнения 150 бар. Затем набитую колонку устанавливали в хроматографическую ячейку Novasep Hipersep ВЭЖХ. Колонку и ВЭЖХ систему промывали метанолом (17 л) и подвижной фазой, приготовленной путем смешения изопропанола и гексана (2:8 по объему, 17 л). Затем был приготовлен питающий раствор путем растворения 3-циклопропил-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила (28, рацемическое SEM-защищенное соединение, 2500 г, 6,119 моль) в данной подвижной фазе до концентрации 80 г/л. Затем питающий раствор (120 мл на инъекцию) последовательно инъецировали в препаративную ВЭЖХ хиральную колонку для разделения. Хиральную колонку элюировали

подвижной фазой при скорости потока 570 мл/мин при комнатной температуре. Элюирование колонки контролировали УФ-методом при длине волны 330 нм. При таких условиях было достигнуто базовое расщепление двух указанных энантиомеров. Для данного процесса разделения время цикла для каждой инъекции составляло 11 минут, и всего была сделана 261 инъекция. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиомер, (S)-29) и пика 2 (необходимый (R)-энантиомер, (R)-29) собирали отдельно из каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, непрерывно концентрировали при 40°C при пониженном давлении (40-120 бар). Остаток из каждого испарителя дополнительно высушивали в высоком вакууме до постоянного веса с получением (3R)-3-циклопропил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((R)-29, 1150 г, 1250 г теоретический, 92%) пика 2 в виде масла светло-желтого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре, и (3S)-циклопропил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((S)-29, 1200 г, 1250 г теоретический, 96%) пика 1 в виде масла желтого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров SEM-защищенного соединения ((R)-29 и (S)-29) с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной у фирмы Chiral Technologies, Inc. Данные два энантиомера SEM-защищенного соединения были расщеплены с разрешением больше 4,0 путем использования подвижной фазы из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-29) и (R)-энантиомера ((R)-29) составляет 9,4 минуты и 12,4 минуты, соответственно.

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

ЖХ-МС.

Для (R)-29: ахиральная чистота (99,1 площ. % по методу ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,4 площ. % методом хиральной ВЭЖХ; 98,8% ee);  $C_{21}H_{28}N_5OSi$  (М.в. 408,57), ЖХ-МС (EI) m/e 409 ( $M^+H$ ).

Для (S)-29: ахиральная чистота (98,5 площ. % по методу ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,2 площ. % методом хиральной ВЭЖХ; 98,4% ee);  $C_{21}H_{28}N_5OSi$  (М.в. 408,57), ЖХ-МС (EI) m/e 409 ( $M^+H$ ).

**(3R)-3-циклопропил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил ((R)-30)**

Раствор (3R)-3-циклопропил-3-{4-[7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-пиразол-1-ил}-пропионитрила ((R)-29, 102 г, 0,25 моль, 1,0 экв.) в MeCN (900 мл) и  $H_2O$  (75 мл) порционно обрабатывали твердым литий тетрафторборатом ( $LiBF_4$ , 186,0 г, 2,0 моль, 8,0 экв.) (при добавлении реакционная температура повысилась от 15 до 38°). Полученную реакционную смесь затем осторожно кипятили с обратным холодильником (образовалась светлая суспензия) в течение 20 ч. Когда ЖХ-МС показывала, что отщепление группы SEM было завершено, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем до 12°, и затем величину pH доводили до 9-10 путем добавления водного раствора  $NH_4OH$  (20%, 80 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХ-МС не показывала отсутствие N-гидроксиметильного промежуточного соединения ( $M^+H=309$ ), обычно в течение 24-36 ч. За этот период величина pH данной реакционной смеси падала до 7-8, и для восстановления pH смеси до 9-10 вводили дополнительный водный раствор  $NH_4OH$  (20%). Затем смесь разбавляли ацетонитрилом (300 мл), фильтровали, промывали твердое вещество ацетонитрилом (500 мл). Мутный фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части MeCN с получением густого масла, которое содержало некоторое количество твердых веществ. Данную смесь медленно разбавляли  $H_2O$  (500 мл), и мутный раствор был затравлен. Затем раствор концентрировали при пониженном

давлении при комнатной температуре до образования густой суспензии. Данную суспензию дополнительно разбавляли  $H_2O$  (1 л), и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали  $H_2O$  (2x500 мл) и подвергали вакуум-сушке на воронке в течение 1,5 ч.  $^{19}F$ -ЯМР выявлял присутствие малых количеств неорганического фторида, и ТСХ (5% MeOH/EtOAc) указывала на существование малого количества базового материала. Поэтому данное неочищенное твердое вещество повторно суспендировали в  $H_2O$  (1 л) путем механического перемешивания в течение 1 часа и затем собирали путем фильтрации и промывали  $H_2O$  (500 мл). Влажную фильтрационную лепешку подвергали вакуум-сушке на воронке в течение 1,5 часа, затем высушивали в вакуумной печи при 45-50°C в течение 16 ч с получением (3R)-3-циклопропил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-30, 60,8 г, 69,6 г теоретический, 87,4% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета.

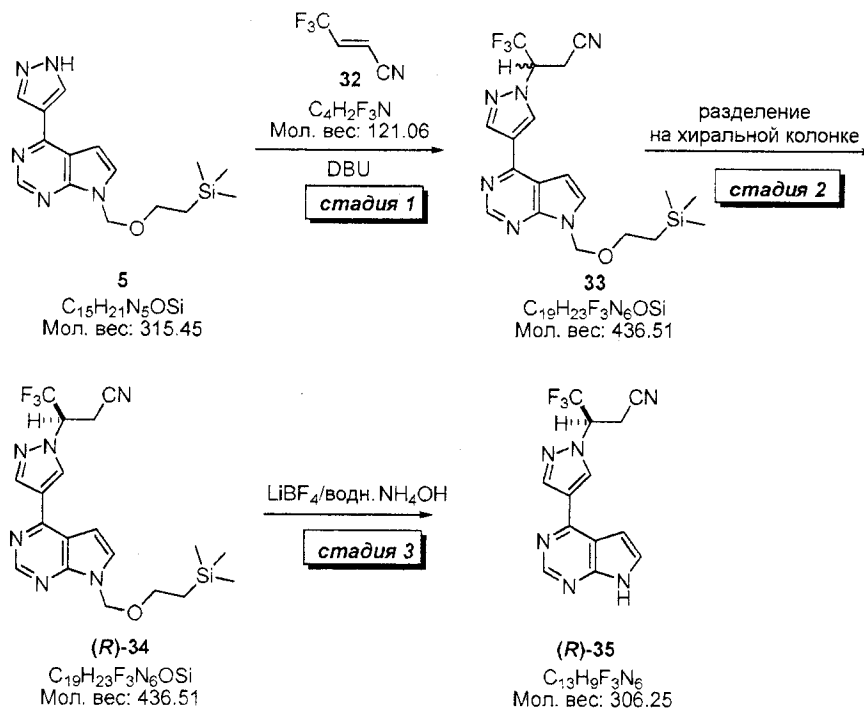
Для (R)-30:  $C_{15}H_{14}N_6$  (М.в. 278,31), ЖХ-МС (EI) m/e 279 ( $M^+H$ ).

**(3R)-3-циклопропил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрил, фосфатная соль ((R)-31, фосфат)**

Суспензию (3R)-3-циклопропил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила ((R)-30, 60,0 г, 0,2158 моль, 1,0 экв.) в изопропаноле (IPA, 900 мл) нагревали до 77°C с получением прозрачного раствора бледно-желтого цвета. Раствор кристаллической  $H_3PO_4$  (23,3 г, 0,2374 моль, 1,1 экв.) в IPA (200 мл) вводили непрерывной струей из капельной воронки при 77-79°C, ополаскивая капельную воронку IPA (25 мл). Сразу же проявлялось помутнение раствора с последующим образованием суспензии белого цвета. После введения приблизительно половины количества раствора  $H_3PO_4$  данная суспензия стала чрезвычайно густой. Для облегчения перемешивания было введено дополнительное количество IPA (100 мл). Когда введение было завершено, суспензию нагревали при 75°C в течение 1 ч, и суспензия становилась более подвижной, но оставалась очень густой. Суспензию охлаждали до комнатной температуры в течение

1 ч, и твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали 50% IPA/гептан (750 мл), и высушивали. Твердое вещество растирали с гептаном (1,2 л) при перемешивании в течение ночи, и затем собирали путем фильтрации и промывали гептаном (300 мл), и высушивали в вакуумной печи при 40-50°C до постоянного веса с получением (3R)-3-циклопропил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропионитрила, фосфатной соли ((R)-31, фосфат, 76,7 г, 81,2 г теоретический, 94,5% выход) в виде тонкого кристаллического твердого вещества белого цвета.

Для (R)-31:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 12,2 (шир.с, 1H), 9,62 (шир.с, 3H,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), 8,77 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,59 (кв., 1H,  $J=2,0$  Гц), 6,98 (д, 1H,  $J=2,7$  Гц), 4,04 (м, 1H), 3,37 (дд, 1H,  $J=16,8, 8,0$  Гц), 3,28 (дд, 1H,  $J=16,8, 5,1$  Гц), 1,43 (м, 1H), 0,68 (м, 1H), 0,49 (м, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц)  $\delta$  м.д. 152,2, 150,9, 149,9, 139,3, 130,4, 127,0, 120,8, 118,1, 112,9, 100,0, 62,6, 23,3, 15,7, 4,3, 3,8;  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6$  (М.в. 278,31), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  279,1 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).



Рацемический 4,4,4-трифтор-3-(4-(7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутаннитрил (33, рацемическое SEM-защищенное соединение)

В колбу, снабженную механической мешалкой, насадкой для

ввода азота и термоларной гильзой, вводили соединение 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (5, 1424 г, 4,52 моль) и ацетонитрил (14 л). К полученной суспензии добавляли 4,4,4-трифторкротонитрил (32, 601,6 г, 4,97 моль, 1,1 экв.) и затем 1,8-дiazобизцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 67 мл, 0,452 моль, 0,1 экв.). При добавлении DBU отмечалась слабая экзотерма (5°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, когда ТСХ и ЖХ-МС указывали на завершение данной реакции. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя, и остаток очищали с помощью двух силикагелевых колонок (на 3 кг каждая) для хроматографической очистки. Колонку элюировали 2:1 гептан/этилацетат (30 л), затем 1:1 гептан/этилацетат (30 л). Фракции, содержащие чистый необходимый продукт (33), объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением рацемического 4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрила (33, рацемическое SEM-защищенное соединение, 1802 г, 1973 г теоретический, 91,3% выход) в виде густого масла, которое использовали в последующем разделении на хиральной колонке без дополнительной очистки.

Для 33:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,99 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н,  $J=3,7$  Гц), 7,09 (д, 1Н,  $J=3,7$  Гц), 6,05 (м, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 3,82 (дд, 1Н,  $J=17,5, 10,6$  Гц), 3,66 (дд, 1Н,  $J=17,0, 4,9$  Гц), 3,50 (т, 2Н,  $J=7,9$  Гц), 0,80 (т, 2Н,  $J=8,2$  Гц), -0,145 (с, 9Н);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц)  $\delta$  м.д. 151,7, 151,3, 149,5, 140,8, 132,9, 130,4, 123,2 ( $J_{\text{CF}}=282$  Гц), 121,9, 116,2, 113,5, 100,2, 72,3, 65,7, 57,8 ( $J_{\text{CF}}=32,4$  Гц), 17,1, -1,46;  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{OSi}$  (М.в. 436,51), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  437 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

(R)-4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил ((R)-34) и (S)-4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил ((S)-34)

Суспензию из 1,5 кг 20-микронного Chiralcel® OD хиральной стационарной фазы (CSP), приготовленной Daicel в 3,0 л изопропанола (IPA), вводили в колонку PROCHROM Dynamic Axial Compression Column LC110-1 (11 см внутренний диаметр × 25 см длиной; объем пустой колонки: приблизительно 1,5 л) при давлении заполнения 150 бар. Набитую колонку затем устанавливали на хроматографическую ячейку Novasep Hipersep ВЭЖХ. Колонку и ВЭЖХ систему промывали метанолом (17 л) и подвижной фазой, приготовленной путем смешения изопропанола и гексана (2:8 по объему, 17 л). Затем был приготовлен питающий раствор путем растворения 4,4,4-трифтор-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрила (33, рацемическое SEM-защищенное соединение, 3100 г, 7,1 моль) в подвижной фазе до концентрации 120 г/л. Затем питающий раствор (120 мл на инъекцию) последовательно инъецировали в препаративную ВЭЖХ хиральную колонку для разделения. Хиральную колонку элюировали данной подвижной фазой при скорости потока 570 мл/мин при комнатной температуре. Элюирование колонки контролировали УФ-методом на длине волны 330 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение двух указанных энантиомеров. Время цикла для каждой инъекции составляло 11 минут, и всего для данного процесса разделения было сделано 210 инъекций. Фракции для пика 1 (нежелательный (S)-энантиомер, (S)-34) и пика 2 (необходимый (R)-энантиомер (R)-34), собирали отдельно от каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, непрерывно концентрировали при 40°C при пониженном давлении (40-120 бар). Остаток из каждого испарителя дополнительно высушивали в высоком вакууме до постоянного веса с получением (3R)-3-циклопропил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((R)-34, 1457 г, 1550 г

теоретический, 94%) пика 2 в виде масла светло-желтого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре, и (3S)-циклопропил-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила ((S)-34, 1488 г, 1550 г теоретический, 96%) пика 1 в виде масла желтого цвета, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров SEM-(R)-34 и (S)-34 с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной у фирмы Chiral Technologies, Inc. Данные два энантиомера SEM-защищенного соединения были расщеплены с разрешением более 9,0 путем использования подвижной фазы из 15% этанола и 85% гексанов при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания для (S)-энантиомера ((S)-34) и (R)-энантиомера ((R)-34) составляло 11,2 минуты и 22,2 минуты, соответственно.

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

Для (R)-34: ахиральная чистота (99,2 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,4 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 98,8% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,99 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,80 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=3,7 Гц), 6,05 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,82 (дд, 1H, J=17,5, 10,6 Гц), 3,66 (дд, 1H, J=17,0, 4,9 Гц), 3,50 (т, 2H, J=7,9 Гц), 0,80 (т, 2H, J=8,2 Гц), -0,145 (с, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 100 МГц) δ м.д. 151,7, 151,3, 149,5, 140,8, 132,9, 130,4, 123,2 (J<sub>CF</sub>=282 Гц), 121,9, 116,2, 113,5, 100,2, 72,3, 65,7, 57,8 (J<sub>CF</sub>=32,4 Гц), 17,1, -1,46; C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>OSi (М.в. 436,51), ЖХ-МС (EI) m/e 437 (M<sup>+</sup>+H).

Для (S)-34: ахиральная чистота (99,1 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,2 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 98,4% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400



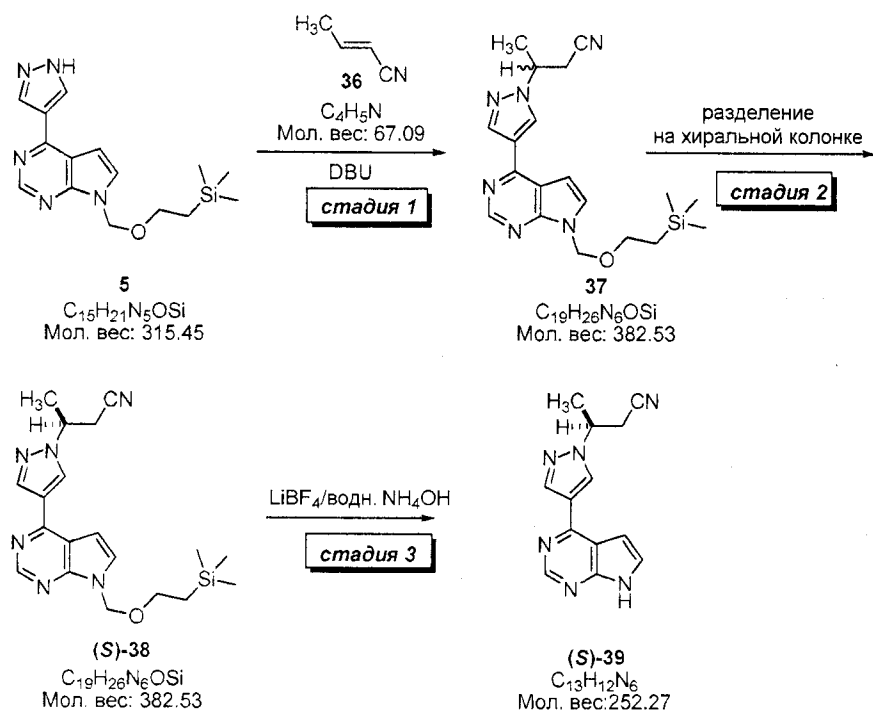
МГц)  $\delta$  м.д. 8,99 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н,  $J=3,7$  Гц), 7,09 (д, 1Н,  $J=3,7$  Гц), 6,05 (м, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 3,82 (дд, 1Н,  $J=17,5, 10,6$  Гц), 3,66 (дд, 1Н,  $J=17,0, 4,9$  Гц), 3,50 (т, 2Н,  $J=7,9$  Гц), 0,80 (т, 2Н,  $J=8,2$  Гц), -0,145 (с, 9Н);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц)  $\delta$  м.д. 151,7, 151,3, 149,5, 140,8, 132,9, 130,4, 123,2 ( $J_{\text{CF}}=282$  Гц), 121,9, 116,2, 113,5, 100,2, 72,3, 65,7, 57,8 ( $J_{\text{CF}}=32,4$  Гц), 17,1, -1,46;  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{OSi}$  (М.в. 436,51), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  437 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

**4,4,4-трифтор-3(R) - [4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - пиразол-1-ил]-бутиронитрил ((R)-35)**

В колбу, снабженную термопарной гильзой, обратным холодильником, механической мешалкой и насадкой для ввода азота, вводили 4,4,4-трифтор-3(R) - {4-[7-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил]-пиразол-1-ил}-бутиронитрил ((R)-34, 312 г, 0,716 моль), ацетонитрил (4,5 л) и воду (376 мл). Полученную смесь затем обрабатывали порциями твердого литий тетрафторбората ( $\text{LiBF}_4$ , 697 г, 7,16 моль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 13 часов. Когда ТСХ указывала на отсутствие исходного материала и образование двух продуктов (полностью депротектированного и гидроксиметильного аналога), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до  $0^\circ\text{C}$  на бане лед/вода и затем обрабатывали капельно водным раствором гидроксида аммония ( $\text{NH}_4\text{OH}$ , 20%, 245 мл) при  $0-5^\circ\text{C}$  для установления величины рН в пределах 9-9,5, как было определено с помощью рН полосок для области 5-10. Ледяную баню удаляли, и данную густую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда ВЭЖХ указывала на завершение реакции, реакционную смесь обрабатывали водой (1 л), соевым раствором (500 мл) и этилацетатом (7 л). Данные два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x2 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате (4 л) и промывали соевым раствором (2x2 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, и растворители удаляли при пониженном давлении с получением густой суспензии. К данной густой суспензии

добавляли гептан, и удаление растворителя продолжалось до удаления большей части этилацетата. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме с получением неочищенного продукта ((R)-35, 206 г, 219,3 г теоретический, 94% выход, 98% чистота по методу ВЭЖХ) в виде порошка белого цвета. Неочищенный продукт перекристаллизовали из этанола (700 мл) с получением чистого 4,4,4-трифтор-3(R)-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиразол-1-ил]-бутиронитрила ((R)-35, 188,6 г, 219,3 г теоретический, 86% выход, более 99,5% чистота по методу ВЭЖХ) в виде тонкого кристаллического вещества белого цвета.

Для (R)-35:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  м.д. 12,2 (шир.с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,63 (д, 1Н,  $J=3,7$  Гц), 6,97 (д, 1Н,  $J=3,8$  Гц), 6,04 (м, 1Н), 3,81 (дд, 1Н,  $J=17,1, 10,1$  Гц), 3,65 (дд, 1Н,  $J=17,1, 5,0$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 125 МГц)  $\delta$  м.д. 152,3, 151,0, 149,0, 140,7, 132,7, 127,2, 123,1 ( $J_{\text{CF}}=284$  Гц), 122,2, 116,2, 113,1, 99,5, 57,7 ( $J_{\text{CF}}=33,0$  Гц), 17,3;  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_6$  (М.в. 306,25), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  307 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).



**3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил (37)**

В 250-мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником, термопарой и насадкой для ввода азота, при комнатной температуре загружали 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-

(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (5, 10,3 г, 0,033 моль), 2-бутеннитрил (36, 3,0 мл, 0,037 ммоль, 1,12 экв.) и ацетонитрил (100 мл, 2,0 моль). Полученную смесь обрабатывали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU, 2,0 мл, 0,013 моль, 0,4 экв.) и затем нагревали до 55°C. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 15-20 ч. Когда ЖХ-МС указывала на завершение данной реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до получения масла оранжевого цвета. Затем неочищенный продукт подвергали очистке методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 40-80% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением 3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрила (37, 12,3 г, 12,62 г теоретический, 97,5% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдержке в вакууме при комнатной температуре.

Для 37: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,39 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,79 (д, 1H, J=3,8 Гц), 5,67 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 3,53 (т, 2H, J=8,2 Гц), 3,05 (дд, 1H, J=16,8, 6,2 Гц), 2,98 (дд, 1H, J=16,8, 6,3 Гц), 1,79 (д, 3H, J=6,5 Гц), 0,91 (т, 2H, J=8,3 Гц), -0,068 (с, 9H); C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Si (М.в. 382,53), ЖХ-МС (EI) m/e 383 (M<sup>+</sup>+H).

**(S)-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил ((S)-38) и (R)-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрил ((R)-38)**

Раствор рацемического 3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрила (37, 38,3 г, 0,1 ммоль) в смеси этанола и гексанов (15:85 по объему) инъецировали в препаративную ВЭЖХ систему, снабженную ахиральной колонкой (30x250 мм), заполненной силикагелем с покрытием из целлюлоза три(3,5-диметилфенил карбамата) (имеется на фирме Chiral technologies Inc. в виде Chiralcel® OD-H, 5 мкм). Данную колонку элюировали подвижной фазой, приготовленной путем смешения этанола (EtOH) и гексанов в объемном отношении 15 к 85

при скорости потока 32 мл/мин при комнатной температуре. Элжирование колонки контролировали методом УФ-детектирования при длине волны 220 нм. При таких условиях было достигнуто базовое разделение указанных двух энантиомеров, и время удерживания составляло 15,1 минуты (пик 1, нежелательный (R)-энантиомер (R)-38) и 19,6 минуты (пик 2, необходимый (S)-энантиомер (S)-38), соответственно. Каждая инъекция представляла собой 0,5 мл питающего раствора при концентрации 200 мг/мл, и время цикла для каждой инъекции составляло 14 минут с использованием пакетных инъекций. Для этого процесса разделения было использовано всего 384 инъекции. Фракции для пика 1 (нежелательный (R)-энантиомер, (S)-38) и пика 2 (необходимый (S)-энантиомер, (S)-38) собирали отдельно из каждой инъекции, и фракции, собранные для каждого пика, концентрировали при пониженном давлении. Остаток из каждого испарителя дополнительно высушивался в высоком вакууме до постоянного веса с получением ((S)-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрила ((S)-38, 17,43 г, 19,15 г теоретический, 91% выход) пика 2 в виде твердого вещества беловатого цвета и ((R)-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутаннитрила ((R)-38, 17,8 г, 19,15 г теоретический, 93% выход) пика 1 в виде твердого вещества беловатого цвета.

Метод хиральной ВЭЖХ был разработан для оценки хиральной чистоты обоих энантиомеров SEM-(R)-38 и (S)-38 с использованием колонки Chiralcel® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), приобретенной у фирмы Chiral Technologies, Inc., заполненной силикагелем с покрытием из целлюлоза трис(3,5-диметилфенил карбамата (Chiralcel® OD). Данные два энантиомера ((R)-38 и (S)-38) были расщеплены с разрешением более 3,0 путем использования подвижной фазы, приготовленной из 15% этанола и 85% гексанов, при комнатной температуре и скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны УФ детектирования составляла 220 нм. Время удерживания составляло 17,8 минуты для (R)-38 и 21,5 минуты для (S)-38,

соответственно.

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

Для (S)-38: ахиральная чистота (99,3 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,5 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 99,0% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,39 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,79 (д, 1H, J=3,8 Гц), 5,67 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 3,53 (т, 2H, J=8,2 Гц), 3,05 (дд, 1H, J=16,8, 6,2 Гц), 2,98 (дд, 1H, J=16,8, 6,3 Гц), 1,79 (д, 3H, J=6,5 Гц), 0,91 (т, 2H, J=8,3 Гц), -0,068 (с, 9H); C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>OSi (М.в. 382,53), ЖХ-МС (EI) m/e 383 (M<sup>+</sup>+H).

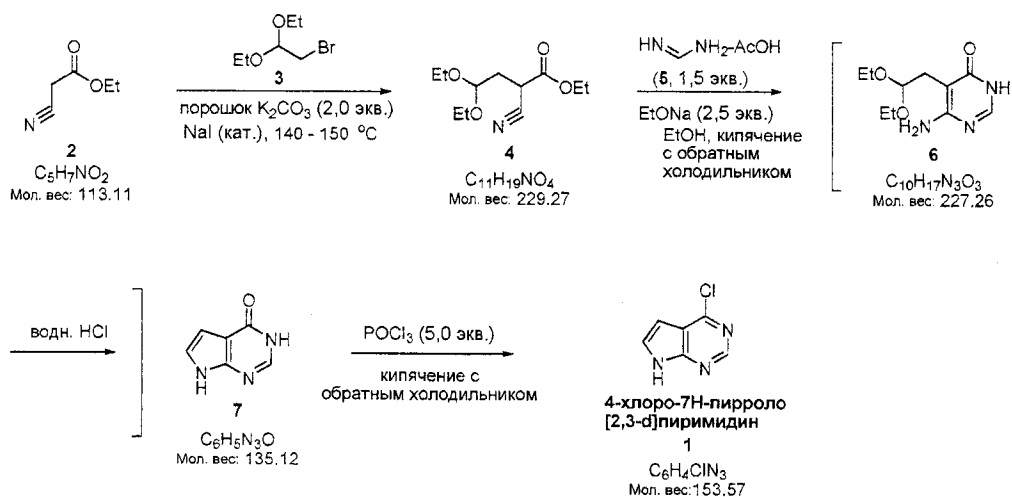
Для (R)-38: ахиральная чистота (99,1 площ.% методом ВЭЖХ с детектированием на волне 220 нм); хиральная чистота (99,4 площ.% методом хиральной ВЭЖХ; 98,8% ee); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,39 (д, 1H, J=3,8 Гц), 6,79 (д, 1H, J=3,8 Гц), 5,67 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 3,53 (т, 2H, J=8,2 Гц), 3,05 (дд, 1H, J=16,8, 6,2 Гц), 2,98 (дд, 1H, J=16,8, 6,3 Гц), 1,79 (д, 3H, J=6,5 Гц), 0,91 (т, 2H, J=8,3 Гц), -0,068 (с, 9H); C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>OSi (М.в. 382,53), ЖХ-МС (EI) m/e 383 (M<sup>+</sup>+H).

**(3S)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрил ((S)-39)**

В 5-литровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную воздушной мешалкой, холодильником, термopарой и насадкой для ввода азота, загружали (3S)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрил ((S)-38, 82,3 г, 0,215 моль), ацетонитрил (1510 мл), воду (135 мл) и твердый литий тетрафторборат (LiBF<sub>4</sub>, 206 г, 2,15 моль, 10,0 экв.). Полученную реакционную смесь подогрели до кипения и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 24-36 ч. Когда ВЭЖХ и ТСХ указывали на завершение данной реакции, реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли водный раствор гидроксида аммония ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) (20% объем/объем) для установления рН 9-10. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15-24 ч. Когда ВЭЖХ и ТСХ указывали на завершение реакции депротектирования, реакционную смесь фильтровали через целитовую подушку для удаления нерастворимых материалов. Целитовую подушку промывали этилацетатом (500 мл). Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (1 л) и затем промывали 20% водным раствором хлорида натрия ( $\text{NaCl}$ ) (1 л). Водную фракцию подвергали обратной экстракции этилацетатом (2x500 мл). Объединенные органические фракции затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителей с образованием густой суспензии белого цвета. Суспензию обрабатывали водой (2 л), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрации, и влажную фильтрационную лепешку промывали метил трет-бутиловым эфиром (МТБЭ, 500 мл) и гептаном (500 мл), и затем высушивали при  $50^\circ\text{C}$  в вакуумной печи до постоянного веса. Затем высушенный, неочищенный продукт (45 г) перекристаллизовывали в этаноле (500 мл) и гептане (350 мл) с получением (3S)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрила ((S)-39, 42,8 г, 54,2 г теоретический, 79% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Для (S)-39:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 12,1 (шир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,59 (д, 1H,  $J=3,5$  Гц), 6,98 (д, 1H,  $J=3,5$  Гц), 4,98 (м, 1H), 3,19 (д, 2H,  $J=6,6$  Гц), 1,57 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц);  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6$  (М.в. 252,27), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  253 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).



### 2-циано-4,4-диэтоксималяная кислота, этиловый эфир (4)

Бромацетальдегид диэтилацеталь (3, 541 г, 2,75 моль) добавляли к суспензии порошкового карбоната калия (379,6 г, 2,75 моль, 1,0 экв.) и йодида натрия (33 г, 0,22 моль, 0,08 экв.) в этилцианоацетате (2, 1,55 кг, 13,75 моль, 5,0 экв.). После добавления альдегида к реакционной смеси полученный раствор приобретал желтую окраску. Данную реакционную смесь медленно нагревали до 140-150 °C, собирая летучий материал в ловушку Дина-Старка. Этот материал отбрасывали. При 140 °C наблюдали довольно энергичное выделение газа. Реакцию контролировали методом газовой хроматографии, и как было найдено, она была практически завершена в течение 90 минут. Нагревание было продолжено в течение дополнительных 45 минут, когда выделение газа, как наблюдали, прекратилось. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между 4 л воды и 2 л метил трет-бутилового эфира (МТВЕ). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительными 2 л МТВЕ. Водный слой контролировали на наличие продукта методом газовой хроматографии и затем отбрасывали. Органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем фракционной перегонки (91-105 °C при 0,53-0,65 мм/рт) с получением 2-циано-4,4-диэтоксималяной кислоты, этиловый эфир (4, 359,4 г, 630,5 г теоретический, 57%) в виде масла.

Для 4:  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  м.д. 4,60 (т, 1H, J=5,6 Гц), 4,15 (м, 3H), 3,59 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 2,11 (т, 2H,

$J=6,2$  Гц), 1,22 (т, 3H,  $J=6,9$  Гц), 1,10 (дт, 6H,  $J=7,1$ , 6,9 Гц).

#### **7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ол (7)**

Формаидин ацетат (5, 1,04 кг, 10 моль, 1,25 экв.) добавляли к 7,52 л (21 вес.%) этоксида натрия (EtONa) в этаноле (EtOH, 62,5 экв.), и полученный раствор перемешивали в течение 60 минут. Затем добавляли 2-циано-4,4-диэтокси-масляную кислоту, этиловый эфир (4, 1,8 кг, 8,0 моль), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение семи часов. Перемешивание прекращали, когда данный раствор охлаждался, и твердые вещества оседали. Супернатантный этанольный раствор удаляли, оставляя твердое вещество на дне реакционной колбы. Этанол выпаривали, и остаток добавляли к твердому веществу, оставшемуся в реакционной колбе, с водой и льдом в соотношении 600 мл/моль. К полученному раствору добавляли 6 н. водный раствор HCl при соотношении 500 мл/моль при 15°C. Затем полученный раствор нагревали при 45°C в течение 45 минут. Данный раствор повторно охлаждали до 15°C, и величина pH была установлена на уровне 8,0 путем добавления водного гидроксида аммония. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (2x225 мл/моль) и извлекали сухим. Твердое вещество дополнительно промывали смесью 1:1 этилацетат/гептан (500 мл/моль), затем гептаном (2x250 мл/моль) и высушивали в вакууме с получением 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ола (7, 738,6 г, 1081 г теоретический, 68,3%) в виде кристаллического материала желто-коричневого-желтого цвета.

Для 7:  $^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  м.д. 11,88 (шир.с, 1H), 11,80 (шир.с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,02 (дд, 1H,  $J=3,2$ , 2,3 Гц), 6,42 (дд, 1H,  $J=3,5$ , 2,3 Гц);  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$  (М.в. 135,12), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  136 ( $\text{M}^++\text{H}$ ) и ( $\text{M}^++\text{Na}$ )  $m/e$  158.

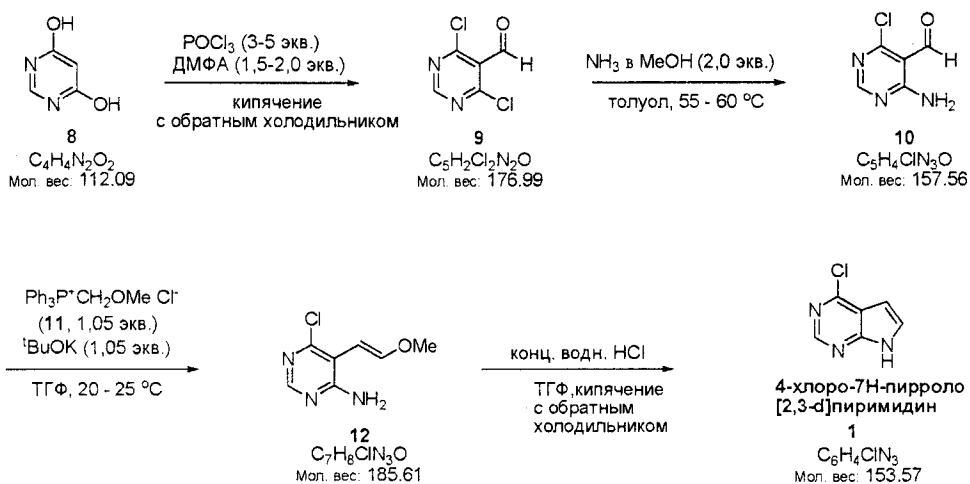
#### **4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (1)**

4-гидрокси-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (7, 306 г, 2,25 моль) добавляли порциями в течение 20 мин к оксихлориду фосфора (1050 мл, 1727 г, 11,26 моль, 5,0 экв.). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем эту суспензию медленно нагревали до кипения, и выделяющуюся



хлористоводородную кислоту очищали путем пропускания через 20% раствор гидроксида натрия. Кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 30 мин после перехода всего материала в раствор. Реакционную смесь охлаждали до 60°C и затем выливали на лед (5 кг) при перемешивании. Перемешивание продолжали в течение 20 мин, и затем медленно, порциями добавляли карбонат калия с установлением рН 7,5. Для поддержания температуры на уровне ниже 20°C необязательно добавляли лед. Осадок собирали путем фильтрации, хорошо промывали водой и высушивали в вакуумной печи (30°C). Неочищенный материал растворяли в этилацетате и перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа. Этот раствор обрабатывали древесным углем, перемешивали при 50°C в течение дополнительных 20 минут и фильтровали в горячем состоянии через целит. Полученный раствор концентрировали до 900 мл и охлаждали на ледяной бане при перемешивании. Осадок собирали путем фильтрации, промывали небольшим объемом холодного этилацетата и сушили в вакуумной печи (40°C) с получением 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1, 227 г, 334,8 г теоретический, 67,8%) в виде кристаллического твердого вещества желтого-коричневого цвета. Дополнительное концентрирование маточного раствора дало добавочное количество необходимого продукта (5-10%) в виде кристаллов желтого-коричневого цвета меньшей чистоты.

Для 1:  $^1\text{H-NMR}$  (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 12,58 (шир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,69 (д, 1H,  $J=3,5$  Гц), 6,59 (д, 1H,  $J=3,5$  Гц);  $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_3$  (М.в. 153,57), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  154/156 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).



**4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (9)**

В 5-л 4-горлой колбе, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой, холодильником, терморпарой и системой очистки  $N_2$  в водном NaOH очистительном растворе, оксихлорид фосфора (1 л, 10,572 моль, 4,82 экв.) охлаждали на бане лед/соль. По каплям добавляли N,N-диметилформаид (ДМФА, 320 мл, 4,138 моль, 1,85 экв.) при  $0 \pm 2^\circ C$ . После добавления приблизительно 100 мл ДМФА (приблизительно 0,5 ч) происходила кристаллизация, и температура реакционной смеси повышалась от 0 до  $10^\circ C$ . Введение прекращали, и данную смесь повторно охлаждали до приблизительно  $2^\circ C$ . Оставшийся ДМФА вводили в течение 2,5 часа при менее  $8^\circ C$ . Суспензия становилась очень густой, что делало перемешивание затруднительным. Когда добавление ДМФА было завершено, смесь перемешивали в течение 0,5 часа при  $3-5^\circ C$ . Порционно, в виде твердого вещества добавляли 4,6-дигидроксипиримидин (8, 250 г, 2,232 моль). После того, как была добавлена примерно одна треть 4,6-дигидроксипиримидина, реакционная смесь становилась более подвижной, и имело место медленное экзотермическое явление с повышением температуры реакции до приблизительно  $12^\circ C$  в течение 0,5 ч. Оставшийся 4,6-дигидроксипиримидин добавляли порционно в течение 0,25 ч при повышении температуры реакции от 12 до  $27^\circ C$ . Температуру реакционной смеси поддерживали на уровне  $25-27^\circ C$  путем периодического охлаждения, во время которого суспензия желтого цвета разрежалась, затем снова загустевала. После затухания экзотермического явления в течение приблизительно 1 часа, реакционную смесь медленно нагревали. Приблизительно при  $55^\circ C$  данная реакционная смесь становилась чрезвычайно густой, и имело место второе мягкое экзотермическое явление. Нагревательную оболочку удаляли, хотя температура реакции продолжала повышаться до приблизительно  $63^\circ C$  и оставалась такой в течение нескольких минут перед ее падением. Нагревание смеси было возобновлено до достижения слабого кипения (около  $100^\circ C$ ). Приблизительно при  $95^\circ C$  начиналось устойчивое, довольно быстрое выделение HCl, и данная реакционная смесь постепенно разрежалась и темнела. Через приблизительно 0,5 ч образовывался

прозрачный, раствор коричневого цвета с температурой кипения, медленно повышающейся до  $115^{\circ}\text{C}$  в течение 1,25 часа. После кипячения в течение 2,5 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Избыток  $\text{POCl}_3$  (насколько возможно) удаляли при пониженном давлении (температура бани  $45-50^{\circ}\text{C}$ ). Густое остаточное масло коричневого цвета очень медленно выливали в холодную  $\text{H}_2\text{O}$  (5 л) в 20-л делительной воронке, добавляя лед необязательно для поддержания водной смеси приблизительно при комнатной температуре. Водную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2x3 л, 1x2 л). Объединенные  $\text{EtOAc}$  экстракты промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (2x2,5 л), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 л), соевым раствором (1 л), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (при температуре бани  $35^{\circ}\text{C}$ ) с получением неочищенного 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (9, 270 г, 395 г теоретический, 68,4%) в виде твердого вещества желто-оранжевого цвета. 20-г порция данного неочищенного материала была подвергнута очистке методом дистилляции Кугельрора (Kugelrohr) (при температуре печи  $90-100^{\circ}\text{C}$ , 225 мторр) с получением 15,3 г чистого 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (9) в виде твердого вещества белого цвета, которое приобрело желтую окраску при выдержке при комнатной температуре. (При выдержке неочищенный 9 подвергается медленному гидролизу с образованием  $\text{HCl}$ . Перед использованием на последующей стадии неочищенный 9 растворяли в смеси  $\text{EtOAc}$  и толуола и фильтровали для удаления нерастворимого материала. Фильтрат промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество желтого цвета использовали на следующий день.)

Для 9:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  м.д. 10,46 (с, 1H), 8,89 (с, 1H).

#### **4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (10)**

Раствор 7 M  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (265 мл, 1,8602 моль, 2,0 экв.) добавляли в течение 1,25 ч к раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (9, 163,7 г, 0,9301 моль) в толуоле (3 л). Температуру реакционной смеси медленно повышали от  $20$  до  $26^{\circ}\text{C}$ ,

и образовывалась суспензия желтого цвета. Для поддержания температуры реакции на уровне не выше  $26^{\circ}\text{C}$  применяли слабое охлаждение. Данную суспензию перемешивали в течение 3,5 ч при комнатной температуре, и затем твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали EtOAc (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и твердое вещество растирали со смесью толуол/гептан (2:1 объем/объем, 600 мл), фильтровали и высушивали с получением 71,1 г 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида (10) в виде твердого вещества желтого цвета. Исходное твердое вещество, отфильтрованное из реакционной смеси, содержало дополнительный 10. Данный продукт экстрагировали из отфильтрованного твердого вещества путем размешивания в EtOAc (1,25 л) в течение 1,5 ч, фильтрации, затем размешивания в ТГФ (750 мл) в течение 1 ч и фильтрования. EtOAc и ТГФ фильтраты концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество растирали со смесью толуол/гептан (2:1 объем/объем, 450 мл), фильтровали и высушивали с получением дополнительных 44,1 г 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида (10) в виде твердого вещества желтого цвета. Объединенный выход 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида (10, 115,2 г, 146,5 г теоретический) составлял 78,6%.

Для 10:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  м.д. 10,23 (с, 1H), 8,71 (шир.с, 1H), 8,55 (шир.с, 1H), 8,39 (с, 1H);  $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$  (М.в. 157,56), ЖХ-МС (EI) m/e 158 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

#### **6-хлор-5-(2-метоксивинил) пиримидин-4-иламин (12)**

Суспензию (метоксиметил)трифенил-фосфоний хлорида (11, 276,0 г, 0,807 моль, 1,1 экв.) в ТГФ (1,5 л) охлаждали на бане лед/соль до  $-2^{\circ}\text{C}$ , и добавляли 1 М  $\text{KO}^t\text{Bu}$  в ТГФ (807 мл, 0,807 моль, 1,1 экв.) в течение 1,5 ч при температуре от  $-2$  до  $-3^{\circ}\text{C}$ . Смесь глубокого красно-оранжевого цвета перемешивали в течение 1 ч при температуре от  $-2$  до  $-3^{\circ}\text{C}$ . Затем к реакционной смеси порционно добавляли 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (10, 115,2 г, 0,7338 моль, 1,0 экв.) в виде твердого вещества с использованием ТГФ (200 мл) для ополаскивания контейнера и воронки. При добавлении температура реакционной смеси повышалась от  $-3$  до  $13^{\circ}\text{C}$ , и появлялась коричневая окраска.

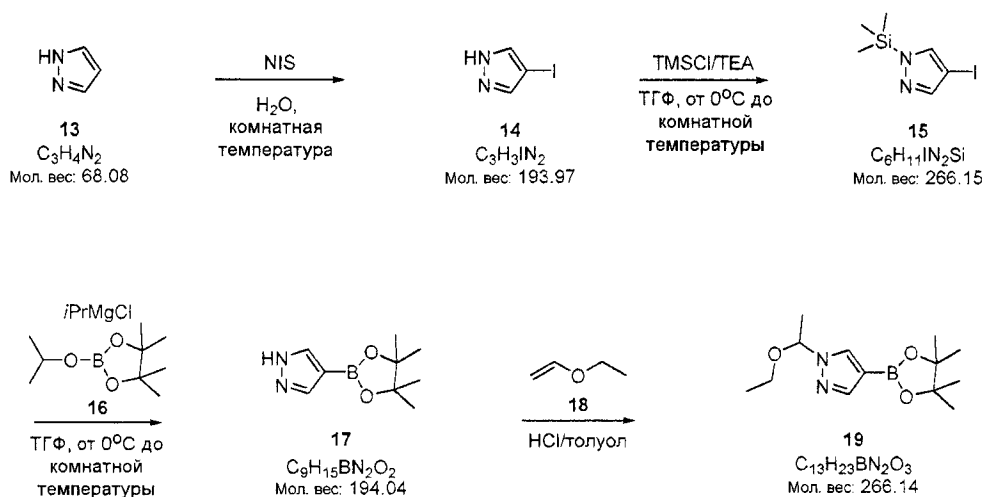
Когда температура реакции падала до  $10^{\circ}\text{C}$ , охлаждающую баню убирали, и данную реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 42 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $-2^{\circ}\text{C}$  и затем гасили путем медленного добавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (750 мл). Данную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части ТГФ. Остаток распределяли между  $\text{EtOAc}$  (3 л) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 л). Органическую фазу фильтровали для удаления нерастворимого материала с поверхности раздела, затем экстрагировали 2 н.  $\text{HCl}$  (4×250 мл) и затем 3 н.  $\text{HCl}$  (2×250 мл). Объединенные  $\text{HCl}$  экстракты подвергали обратной экстракции  $\text{EtOAc}$  (500 мл), затем фильтровали через целит для удаления нерастворимого материала. Фильтрат охлаждали на бане лед/солевой раствор, доводили до pH 8 с помощью 6 н. водного раствора  $\text{NaOH}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×1 л). Объединенные  $\text{EtOAc}$  экстракты промывали солевым раствором (1 л), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , перемешивали с древесным углем (10 г) и силикагелем (10 г) в течение 1 ч. Данную смесь фильтровали через целит, промывая целитовую подушку  $\text{EtOAc}$  (1 л). Фильтрат концентрировали путем совместного выпаривания остаточного  $\text{EtOAc}$  с гептаном (500 мл). Полученное твердое вещество желто-коричневого цвета откачивали в высоком вакууме в течение 2 ч с получением неочищенного 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина (12, 72,3 г, 136,2 г теоретический, 53,1%). Неочищенный 12 использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Пробу неочищенного 12 (2,3 г) подвергали очистке методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-35%  $\text{EtOAc}$ /гептан, с получением 1,7 г чистого 12 в виде твердого вещества белого цвета, которое являлось 1:2 смесью E/Z-изомеров.

Для 12:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 МГц) для E-изомера:  $\delta$  м.д. 8,02 (с, 1H), 7,08 (шир.с, 2H), 6,92 (д, 1H,  $J=13,1$ ), 5,35 (д, 1H,  $J=13,0$  Гц), 3,68 (с, 3H) и для Z-изомера:  $\delta$  м.д. 8,06 (с, 1H), 7,08 (шир.с, 2H), 6,37 (д, 1H,  $J=6,8$  Гц), 5,02 (д, 1H,  $J=6,7$  Гц), 3,69 (с, 3H);  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$  (М.в. 185,61), ЖХ-МС (EI) m/e 186/188 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

**4-хлор-7Н-[пирроло[2,3-d]пиримидин (1)**

Концентрированную HCl (5 мл) добавляли к раствору неочищенного 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина (12,70,0 г, 0,3784 моль) в ТГФ (700 мл), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7,5 ч. При нагревании образовалась суспензия светлого цвета, которая постепенно повторно растворялась. Когда данная реакция была завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли твердый NaHCO<sub>3</sub> (15 г), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли древесный уголь (7 г), силикагель (7 г) и Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 г), и смесь нагревали до 40°C. Данную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывая целитовую подушку ТГФ (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-хлор-7Н-[пирроло[2,3-d]пиримидина (1, 58,1 г, 58,1 г теоретический, 100%) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета. Этот неочищенный продукт растворяли в EtOAc (1 л) при 50-55°C и обрабатывали активированным древесным углем (3 г). Данную смесь фильтровали в теплом состоянии через целит, промывая целитовую подушку теплым EtOAc (250 мл). Данный фильтрат концентрировали до приблизительно 500 мл, и суспензию оставляли на ночь. Суспензию охлаждали до 0-5°C в течение 2 ч, и затем твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество высушивали с получением чистого 4-хлор-7Н-[пирроло[2,3-d]пиримидина (1, 54,5 г, 58,1 г теоретический, 94%) в виде кристаллов желто-коричневого цвета.

Для 1: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 12,58 (шир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=3,5 Гц), 6,59 (д, 1H, J=3,5 Гц); ЖХ-МС (EI) m/e 154/156 (M<sup>+</sup> +H).



#### 4-йодпиразол (14)

Колбу, снабженную насадкой для ввода азота, капельной воронкой, терморпарной гильзой и механической мешалкой, загружали пиразолом (13, 450 г, 6,62 моль) и тетрагидрофураном (5 л). Смесь охлаждали до  $10^\circ\text{C}$ , и порциями добавляли N-йодсукцинимид (NIS, 1490 г, 6,62 моль, 1,0 экв.) в виде твердого вещества. Реакционную смесь (тонкая суспензия) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа (в зависимости от температуры окружающей среды может потребоваться большее время реакции). Затем данную смесь фильтровали, и ТГФ удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в этилацетате (6 л), и нерастворимые материалы отфильтровывали. Фильтрат темного цвета последовательно промывали водным насыщенным раствором тиосульфата натрия (2×3 л) (органический слой светлел до бледно-желтого цвета), водой (2×3 л) и соевым раствором (2 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-йодпиразола (14, 1138 г, 1284,1 г теоретический, 88,6%) в виде твердого вещества белого-бледно-желтого цвета после высушивания в вакуумной печи при  $30^\circ\text{C}$  в течение ночи.

Для 14:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 13,17 (шир.с, 1H), 7,93 (шир.с, 1H), 7,55 (шир.с, 1H);  $\text{C}_3\text{H}_3\text{IN}_2$  (М.в. 193,97), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  195 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

#### 1-триметилсилил-4-йодпиразол (15)

В колбу, снабженную обратным холодильником, насадкой для ввода азота, механической мешалкой и терморпарной гильзой,

загружали 4-йодпиразол (14, 200 г, 1,03 моль) и ТГФ (2 л). К этому раствору добавляли триэтиламин (ТЭА, 158 мл, 1,13 моль, 1,1 экв.), и полученный раствор охлаждали до 0°C на бане лед/солевой раствор. К этому раствору добавляли хлортриметилсилан (TMS-Cl, 137 мл, 1,08 моль, 1,05 экв.) при быстром перемешивании, позволяющем достигать температуры 18°C. (Реакционная смесь становилась очень густой и трудноперемешиваемой, но со временем становилась управляемой). Когда экзотерма затухала, холодную баню удаляли, и реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Данную реакцию контролировали методом газовой хроматографии, и, как было найдено, она практически завершалась приблизительно через 1 час (отбор проб реакционной смеси должен проводиться в условиях отсутствия воздуха, и проба должна разбавляться безводным растворителем для предупреждения TMS гидролиза). Затем реакционную смесь разбавляли гептаном (2 л) и затем фильтровали в среде азота. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении, продувая роторный испаритель азотом. Остаточное масло разбавляли гептаном (1 л) и повторно концентрировали. Если твердое вещество образовывалось при добавлении гептана, необходимо было второе фильтрование. Затем остаток дистиллировали при пониженном давлении (70-90°C приблизительно при 0,5 торр) с использованием Кугельора (Kugelohr) с получением 1-триметилсилил-4-йодпиразола (15, 263 г, 274,1 г теоретический, 96%) в виде бесцветного масла. (Этот материал следует все время держать в атмосфере азота, поскольку TMS группа быстро гидролизуеться.) Впоследствии заявителями было найдено, что 1-триметилсилил-4-йодпиразол может быть получен путем нагревания йодпиразола (14) с 2 эквивалентами гексаметилдисилазана в течение 1 ч.

**4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (17)**

Колбу, снабженную механической мешалкой, насадкой для ввода азота, капельной воронкой и термopарной гильзой, загружали 1-триметилсилил-4-йодпиразолом (15, 225,1 г, 0,85 моль) и ТГФ (2200 мл). Эту смесь охлаждали до -6°C на бане



лед/соль/солевой раствор, и добавляли изопропил магний хлорид (2 М в ТГФ, 510 мл, 1,02 моль, 1,2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 0°C. Степень обмена металл/галоген контролировали методом газовой хроматографии, и, как было найдено, реакция завершалась через приблизительно 10 минут. К раствору оранжево-коричневого цвета медленно добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (изопропилпинаконборат, 16,347 мл, 1,7 моль, 2,0 экв.), сначала поддерживая температуру ниже 0°C, и затем довольно быстро после введения примерно 1/2 соединения, позволяя температуре подняться до 5°C (реакционная смесь стала очень густой и затем медленно разрежалась). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, и затем подогревали до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 6°C, и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2,2 л) с повышением температуры до 25°C. Данную смесь перемешивали в течение 5 минут, и затем разбавляли толуолом (10 л). Слои разделяли (большое количество твердого вещества присутствует в водном слое), и органический слой последовательно промывали водой (6x2,2 л), соевым раствором (2x2,2 л), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаточный толуол выпаривали совместно с гептаном с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (17,90,3 г, 164,9 г теоретический, 54,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

Для 17:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 13,08 (шир.с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 1,23 (с, 12H);  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_2$  (М.в. 194,04), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  195 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

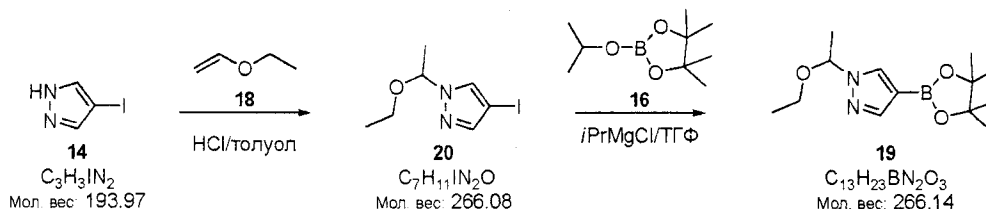
**1-(этоксипропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (19)**

22-л 4-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, термопарной гильзой, капельной воронкой, холодильником и насадкой для ввода азота, загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (17,142 кг,

7,32 моль), толуолом (9,5 л) и этилвиниловым эфиром (18, 790,5 г, 1050 мл, 10,98 моль, 1,50 экв.). Через капельную воронку добавляли в течение 10 минут 4 М HCl в диоксане (50 мл), и полученную реакционную смесь нагревали при 35-40°C в течение 7 ч с получением прозрачного гомогенного раствора. Когда, согласно газовой-хроматографическому анализу, данная реакция была завершена, добавляли твердый NaHCO<sub>3</sub> (130 г), и смесь перемешивали в течение 1 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли гептан (200 мл), чтобы вызвать кристаллизацию. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакуумной печи с

получением 1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (19, 1,896 кг, 1,948 кг теоретический, 97,3%) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета.

Для 19: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,09 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,55 (кв., 1H, J=6,1 Гц), 3,37 (дкв., 1H, J=7,1, 9,6 Гц), 3,12 (дкв., 1H, J=7,0, 9,7 Гц), 1,56 (д, 3H, J=6,0 Гц), 1,24 (с, 12H), 1,00 (т, 3H, J=7,0 Гц); C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (М.в. 266,14), ЖХ-МС (EI) m/e 267 (M<sup>+</sup>+H).



### 1-(этоксиэтил)-4-йод-1H-пиразол (20)

22-л 4-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, терморпарной гильзой, насадкой для ввода N<sub>2</sub> и холодильником, загружали 4-йод-1H-пиразолом (14, 1,00 кг, 5,16 моль) и толуолом (10 л), и добавляли этилвиниловый эфир (18, 557 г, 740 мл, 7,73 моль, 1,5 экв.). К данной суспензии в течение 5 минут добавляли 4 М HCl в диоксане (32 мл, 0,128 моль, 0,025 экв.) с образованием несколько более густой суспензии белого цвета. Смесь осторожно нагревали до 35-40°C, и приблизительно при 40°C имела место мягкая экзотермическая реакция с быстрым растворением всех твердых веществ и образованием прозрачного

раствора светло-желтого цвета. Данную реакционную смесь нагревали до приблизительно  $40^{\circ}\text{C}$  в течение дополнительных 0,5 ч, пока анализ, проведенный методом газовой хроматографии, не указывал на завершение реакции. Раствор охлаждали до  $25-30^{\circ}\text{C}$ , и добавляли твердый  $\text{NaHCO}_3$  (108 г, 1,29 моль, 0,25 экв.). Данную суспензию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре для обеспечения полной нейтрализации  $\text{HCl}$ . Затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаточную жидкость подвергали фракционной перегонке с получением 1-(этоксиэтил)-4-йод-1H-пиразола (20, 1,346 кг, 1,373 кг теоретический, 98%) в виде жидкости бледно-желтого цвета (Т.кип.  $89-93^{\circ}$  при приблизительно 1 торр).

Для 20:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 250 МГц)  $\delta$  м.д. 7,61 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 5,46 (кв., 1H,  $J=6,0$  Гц), 3,48-3,23 (м, 2H), 1,60 (д, 3H,  $J=6,0$  Гц), 1,11 (т, 3H,  $J=7,0$  Гц);  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}$  (М.в. 266,08), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  267 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

#### **2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (16)**

5-л 4-горлую колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой, насадкой для ввода  $\text{N}_2$  и термopарной гильзой, хорошо промывали  $\text{N}_2$  и загружали изопропил боратом (2,673 л, 11,5 моль, 1,15 экв.) и пинаконом (1,179 кг, 10 моль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником ( $80-85^{\circ}$ ) в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, переносили в 5-л 4-горлую колбу, снабженную 24-дюймовой (0,61-м) колонкой Вигре (Vigreux), магнитной мешалкой и термopарной гильзой. Данную смесь перегоняли при атмосферном давлении в атмосфере азота. После удаления низкокипящей фракции (Т.кип.  $90-180^{\circ}$ ), которая содержала, главным образом, 2-пропанол и изопропилборат (анализ методом газовой хроматографии), завершающая перегонка давала 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (10, 1,628 кг, 1,86 кг теоретический, 87,5%) в виде бесцветной жидкости (Т.пл.  $180-185^{\circ}\text{C}$  с чистотой, определенной методом газовой хроматографии, более 97,5%). Данный материал хранили в надежно герметизированных сосудах для минимизации гидролиза.

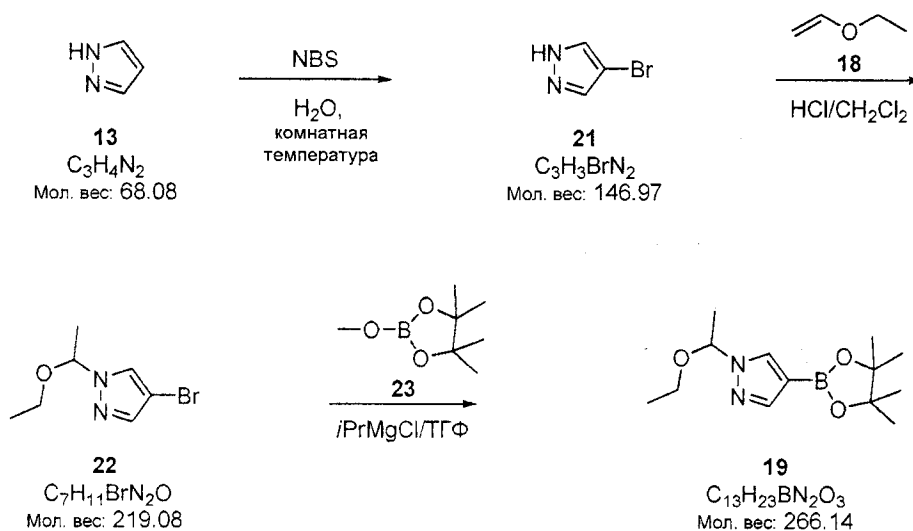
**1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (19)**

22-л 4-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, термopарной гильзой, капельной воронкой и насадкой для ввода  $N_2$ , загружали 1-(этоксиэтил)-4-йод-1H-пиразолом (20, 700,0 г, 2,63 моль) и ТГФ (5,5 л). Полученный раствор охлаждали до температуры в области  $-12-15^\circ C$ . Через капельную воронку в течение 30 минут добавляли раствор 2 M i-PrMgCl в ТГФ (1513 мл, 3,03 моль, 1,15 экв.), поддерживая температуру реакции на уровне ниже  $-5^\circ C$ , и суспензию желто-коричневого цвета перемешивали при ниже  $-5^\circ C$  в течение 0,75 ч. Полученную реакционную смесь дополнительно охлаждали до  $-15^\circ C$ , и через капельную воронку быстро вводили 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (16, 734 г, 805 мл, 3,95 моль, 1,5 экв.) при повышении температуры реакции до приблизительно  $-5^\circ$ . [Замечание: предыдущее исследование с аналогичным TMS-защищенным пиразолом показало, что медленное добавление 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолана приводило к меньшему выходу.] Образовывался почти прозрачный раствор светло-коричневого цвета с последующим повторным образованием светлой суспензии сероватого цвета. Затем охлаждающую баню убрали, и реакционную смесь подогрели до  $16^\circ C$  в течение 0,75 ч. Данную смесь выливали в 50-л делительную воронку, содержащую перемешиваемый насыщенный водный раствор  $NH_4Cl$  (4 л). Смесь разбавляли толуолом (8 л), гептаном (8 л) и  $H_2O$  (2 л). Водную фазу удаляли, и органическую фазу промывали теплой ( $30^\circ C$ )  $H_2O$  (4x3 л) и насыщенным соевым раствором (2x3 л). Органическую фазу высушивали над  $Na_2SO_4$ , и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаточный толуол дополнительно удаляли путем совместного выпаривания с гептаном (2 л). Остаточное масло переносили в 4-л лабораторный стакан с использованием минимального количества гептана (100 мл) и посредством царапания стенок инициировали кристаллизацию. Твердое вещество отфильтровывали, промывали гептаном (200 мл) и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при  $30-40^\circ C$ . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток выдерживали

в течение ночи. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали гептаном (100 мл) и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при 30-40°C. Две собранные порции объединяли с получением

1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (19, 596 г, 700 г теоретический, 85,1%) в виде твердого вещества беловато-беловатого цвета.

Для 19:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д. 8,09 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,55 (кв., 1H,  $J=6,1$  Гц), 3,37 (дкв., 1H,  $J=7,1, 9,6$  Гц), 3,12 (дкв., 1H,  $J=7,0, 9,7$  Гц), 1,56 (д, 3H,  $J=6,0$  Гц), 1,24 (с, 12H), 1,00 (т, 3H,  $J=7,0$  Гц);  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$  (М.в. 266,14), ЖХ-МС (EI)  $m/e$  267 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).



#### 4-бромпиразол (21)

Пиразол (13, 34,0 г, 0,5 моль) и NBS (89,0 г, 0,5 моль, 1,0 экв.) суспендировали в воде (625 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали водным  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бромпиразола (21, 72,0 г, 73,5 г теоретический, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета (чистота, определенная методом газовой хроматографии, составляла более 98%).

#### 4-бром-1-(этоксиэтил)-1H-пиразол (22)

К раствору 4-бромпиразола (21, 70,0 г, 0,476 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

(600 мл) добавляли раствор 3,1 М HCl в диоксане (4 мл) и этилвиниловом эфире (18,41 г, 0,569 моль, 1,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Данную реакцию гасили водным NaHCO<sub>3</sub>, и два слоя разделяли. Органический слой промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 4-бром-1-(этоксиэтил)-1H-пиразола (22,113 г, 104,3 г теоретический, 97% выход) в виде маслянистого продукта (чистота, определенная методом газовой хроматографии: 89%), который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

**1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (19)**

К 100 мл раствора iPrMgCl·LiCl (50 ммоль, 1,8 экв.) при комнатной температуре добавляли 4-бром-1-(этоксиэтил)-1H-пиразол (22,615 г, 28 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и затем охлаждали до -20°C. Затем к реакционной смеси добавляли метоксипинаконборат (23,106 г, 67 ммоль, 2,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч. Для гашения данной реакции добавляли водный NH<sub>4</sub>Cl. Затем смесь экстрагировали петролейным эфиром (PE). Объединенные PE экстракты промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Данный неочищенный продукт кристаллизовали в PE с получением 1-(этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (19,42 г, 7,45 г теоретический, 56,4% выход) в виде твердого вещества белого-беловатого цвета (чистота, определенная методом газовой хроматографии: приблизительно 99%).

Для 19: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ м.д. 8,09 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,55 (кв., 1H, J=6,1 Гц), 3,37 (дкв., 1H, J=7,1, 9,6 Гц), 3,12 (дкв., 1H, J=7,0, 9,7 Гц), 1,56 (д, 3H, J=6,0 Гц), 1,24 (с, 12H), 1,00 (т, 3H, J=7,0 Гц); C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (М.в. 266,14), ЖХ-МС (EI) m/e 267 (M<sup>+</sup>+H).

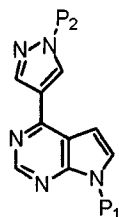
Был описан ряд вариантов данного изобретения. Тем не менее, понятно, что могут быть сделаны различные модификации

без отхода от сути и объема данного изобретения. Соответственно, другие варианты находятся в пределах последующей формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

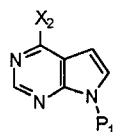
(с исправленной нумерацией пунктов)

1. Способ получения соединения формулы XII:



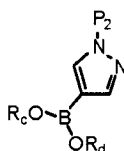
XII

который включает реакцию соединения формулы X:



X

с соединением формулы XIII:



XIII

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

где:

\* указывает на хиральный углерод;

X<sub>2</sub> является тозилатной группой, трифлатной группой, йодом, хлором или бромом;

R<sub>1</sub> выбирают из C<sub>3-7</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> фторалкила; и

R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, представляет собой, независимо, C<sub>1-6</sub> алкил; или

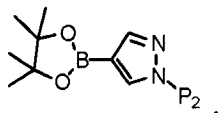
R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, совместно с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом бора, к которому присоединены данные атомы кислорода, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C<sub>1-4</sub> алкильными группами; и

P<sub>1</sub> и P<sub>2</sub>, каждый, является, независимо, защитной группой.

2. Способ по п.1, где указанное соединение формулы XIII



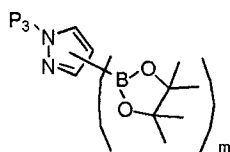
имеет формулу:



3. Способ по любому из пп.1-2, где  $P_1$  является  $-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$  или  $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ .

4. Способ по любому из пп.1-3, где  $P_2$  является 1-(этоксип)этилом.

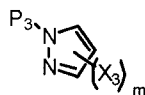
5. Способ получения соединения формулы XVI:



XVI

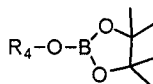
который включает:

(а) реакцию соединения формулы XVIII



XVIII

с приблизительно 1 или несколькими эквивалентами  $C_{1-6}$  алкильного реактива Гриньяра или  $C_{1-6}$  алкиллитиевого реактива с последующей обработкой приблизительно 1 или несколькими эквивалентами соединения формулы XVII:



XVII

и

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

где:

$P_3$  является защитной группой;

$X_3$  является галогеном;

$R_4$  является  $C_{1-6}$  алкилом; и

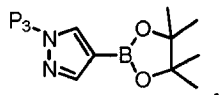
$m$  является целым числом, которое выбирают из 1 и 2.

6. Способ по п.5, где  $X_3$  является йодом или бромом.

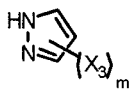
7. Способ по п.5 или 6, где  $P_3$  является 1-(этоксип)этилом.

8. Способ по любому из п. 5-7, где указанное соединение

формулы XVI имеет формулу:



9. Способ по любому из пп.5-8, дополнительно включающий способ получения соединения формулы XVIII, включающий защиту соединения формулы XIX:



XIX

где:

$P_3$  является защитной группой;

$X_3$  является галогеном; и

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

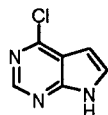
10. Способ по любому из пп. 5-9, дополнительно включающий получение указанного соединения формулы XIX по способу, включающему реакцию 1H-пиразола с галогенирующим агентом, где:

$X_3$  является галогеном; и

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

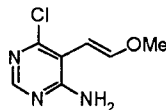
11. Способ по любому из пп. 5-10, где указанный галогенирующий агент выбирают из N-бромсукцинимиды или N-йодсукцинимиды.

12. Способ получения соединения формулы XIa:



XIa

который включает обработку соединения формулы F-1:



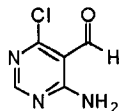
F-1

кислотой в условиях, достаточных для получения соединения формулы XIa.

13. Способ по п.12, где указанная кислота является водной концентрированной хлористоводородной кислотой.

14. Способ по любому из пп.12-13, дополнительно включающий получение указанного соединения формулы F-1 по способу,

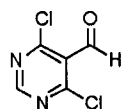
включающему реакцию соединения формулы F-2:



F-2

с приблизительно 1 или несколькими эквивалентами реагента типа реагента Виттига, имеющего илид формулы  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , в присутствии основания.

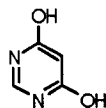
15. Способ по любому из пп.12-14, дополнительно включающий получение указанного соединения формулы F-1 по способу, включающему реакцию соединения F-3:



F-3

с приблизительно 2 или большим количеством эквивалентов аммиака в растворителе.

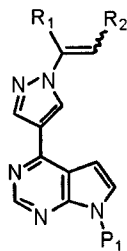
16. Способ по любому из пп.12-15, дополнительно включающий получение указанного соединения формулы F-1 по способу, включающему реакцию соединения F-4:



F-4

с хлорирующим агентом.

17. Соединение формулы II:



II

где:

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

$R_2$  выбирают из  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-R_3$ ;

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

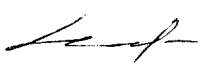
$P_1$  является защитной группой.

18. Соединение по п.17, где  $R_1$  является  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$  или  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

19. Соединение по п.17 или 18, где  $R_1$  является циклопентилом.

По доверенности

## ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

<b>ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ</b> (статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)		Номер евразийской заявки: 201400575
Дата подачи: 14 января 2010 (14.01.2010)	Дата испрашиваемого приоритета: 15 января 2009 (15.01.2009)	
Название изобретения: Способы получения ингибиторов JAK киназ и родственных промежуточных соединений		
Заявитель: ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН		
<input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)		
<input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)		
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: C07D 487/04 (2006.01) C07F 5/04 (2006.01) C07F 7/08 (2006.01) C07D 239/30 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01) Согласно международной патентной классификации (МПК) C07D 231/16 (2006.01)		
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА: Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) C07D 487/04, C07F 5/04, 7/08, C07D 239/30, 239/42, 231/16		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:		
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	ZHAO, Zhi-Gang et al. Halogenation of pyrazoles using N-halosuccinimides in CCl4 and in water. Synthetic Communications, 2007, 37(1), pp. 137-147 (реферат) [он-лайн] CAS (STN), 146: 500948	5, 10, 11
X	WO 2009/006389 A2 (SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 08.01.2009, параграфы [0149]-[0153], схема 4, соединение 4с, схема 15, параграф [0178]	1-4
A		5-19
X	WO 2007/070514 A1 (INCYTE CORPORATION et al.) 21.06.2007, схема 10, пример 65, стадии 2, 3, схема 11	1-4
A		5-11
<input type="checkbox"/> следующие документы указаны в продолжении графы В <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: "А" документ, определяющий общий уровень техники "Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее "О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. "Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета "D" документ, приведенный в евразийской заявке "Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения "Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности "У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории "&" документ, являющийся патентом-аналогом "L" документ, приведенный в других целях		
Дата действительного завершения патентного поиска: 05 ноября 2014 (05.11.2014)		
Наименование и адрес Международного поискового органа Федеральный институт промышленной собственности РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1. Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо :  О. Николаева Телефон № (499) 240-25-91