

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044378**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.22

(51) Int. Cl. **C07D 211/18** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)

(21) Номер заявки
201992258

(22) Дата подачи заявки
2018.04.24

(54) **СПОСОБЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ НИРАПАРИБА**

(31) **62/489,387; 62/489,415**

(32) **2017.04.24**

(33) **US**

(43) **2020.04.08**

(86) **PCT/US2018/029131**

(87) **WO 2018/200517 2018.11.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЕСАРО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Стьюарт Алистер, Тото Энтони
Джозеф, Чэнь Фрэнк Син, Ву Джордж
(US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) CN-A-106432055
US-A1-20150299167
CN-A-106496187
US-A1-20080167345

(57) В изобретении раскрыты методы и способы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей, а также промежуточные соединения и их соли, подходящие для синтеза нирапариба.

B1

044378

**044378
B1**

Перекрестная ссылка

Настоящее изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 62/489387, поданной 24 апреля 2017 г., и предварительной заявки США № 62/489415, поданной 24 апреля 2017 г., которые полностью включены в настоящий текст посредством ссылки.

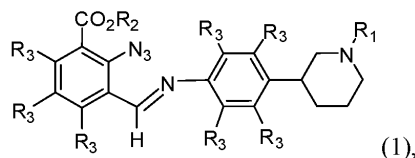
Краткое описание изобретения

Нирапариб представляет собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы, или PARP, обладающий активностью и эффективностью при пероральном введении. Нирапариб и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в международной публикации № WO 2007/113596 и европейском патенте № EP 2007733 B1; международной публикации WO 2008/084261 и патенте США № 8071623; а также в международной публикации WO 2009/087381 и патенте США № 8436185. Способы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей раскрыты в международных публикациях № WO 2014/088983 и WO 2014/088984. Способы лечения рака нирапарибом и его фармацевтически приемлемыми солями раскрыты в предварительных заявках на патент США № 62/356461, 62/402427 и 62/470141. Содержание указанных выше источников полностью включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

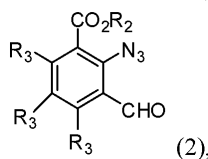
PARP представляет собой семейство белков, участвующих во многих функциях в клетке, включая репарацию ДНК, экспрессию генов, контроль клеточного цикла, внутриклеточный транспорт и метаболизм энергии. Белки PARP играют ключевые роли в репарации однонитевых разрывов ДНК по пути эксцизионной репарации оснований. Ингибиторы PARP (полимеразы поли-АДФ-рибозы) продемонстрировали активность в качестве средств монотерапии против опухолей с дефектами репарации ДНК, такими как BRCA1 и BRCA2, а также в комбинированной терапии при введении совместно с противораковыми средствами, которые вызывают повреждение ДНК.

Несмотря на некоторые успехи в лечении рака яичников у большинства пациентов в итоге происходит рецидив, после которого ответ на дополнительное лечение имеет ограниченную продолжительность. У женщин с мутациями зародышевой линии BRCA1 или BRCA2 повышен риск развития серозного рака яичников высокой степени (HGSOC), при этом опухоли у таких пациентов по-видимому особенно чувствительны к лечению ингибиторами PARP. Кроме того, научные публикации указывают на то, что пациенты с чувствительным к платине HGSOC без мутаций зародышевой линии BRCA1 или BRCA2 также могут получать клиническую пользу от лечения ингибитором PARP.

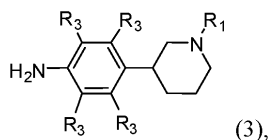
В настоящем изобретении раскрыты способы и процессы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей, промежуточные соединения и их соли, которые можно применять для синтеза нирапариба. В одном аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (1)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (2)



или его соли с соединением формулы (3)



или его солью,

где R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

R₂ представляет собой H, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил; и

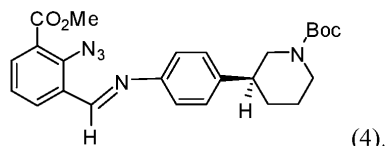
каждый R₃ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил.

В некоторых вариантах реализации осуществление контакта приводит к образованию молекулы воды.

В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии кислоты. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, п-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминотетрафторметансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК)

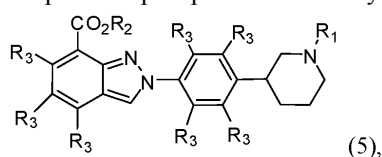
или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой ТФУК.

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой аминокзащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметиловый эфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхлороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc). В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (1) или его соль имеет структуру формулы (4)

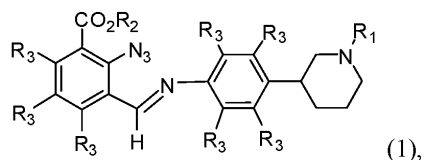


В некоторых вариантах реализации соединения формулы (1) имеет структуру формулы (4).

В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (5)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (1)



или его соли с катализатором,

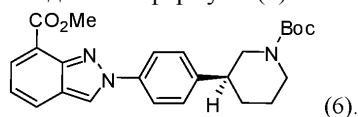
где R_1 представляет собой H или аминокзащитную группу;

R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

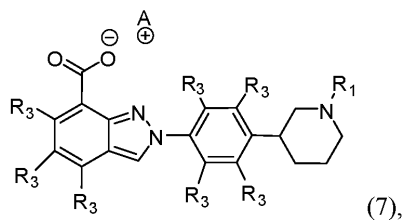
В некоторых вариантах реализации катализатор содержит кислоту Льюиса или ее сольват. В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса имеет формулу MX_n , где M представляет собой Cu, Zn, V, Ti, Fe, Ni, Co, Al или Ag, где X представляет собой галогенид, трифлат, фосфат, фторфосфат или ацетат, и где n представляет собой 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации M представляет собой Cu. В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса представляет собой соль меди. В некоторых вариантах реализации соль меди представляет собой трифторметансульфонат меди (II) ($Cu(OTf)_2$). В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметилформамид (DMF), трет-бутанол, диметоксиэтан (DMЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ.

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой аминокзащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметиловый эфир (Nap), тозил (Ts), от трихлорэтилхлороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc). В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (5) или его соль имеет структуру формулы (6)

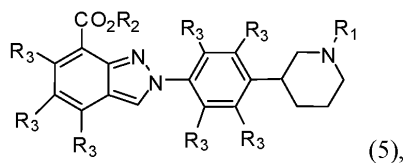


В некоторых вариантах реализации соединения формулы (5) имеет структуру формулы (6).

В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соли формулы (7)



включающий осуществление контакта соединения формулы (5)



или его соли с гидроксидом металла,

где R_1 представляет собой H или аминокзащитную группу;

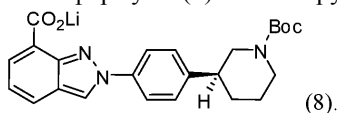
R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил;

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и

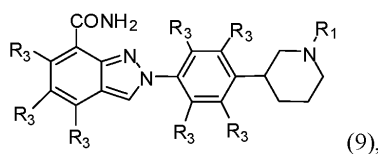
A представляет собой катион.

В некоторых вариантах реализации катион представляет собой неорганический или органический катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития, катион натрия, катион калия, катион рубидия, катион цезия или катион франция. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития.

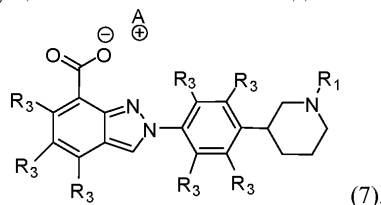
В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой аминокзащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметилловый эфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхлороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc). В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соль формулы (7) имеет структуру формулы (8)



В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (9)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (7)



или его соли с реагентом для реакций сочетания и гидроксидом аммония,

где R_1 представляет собой H или аминокзащитную группу;

R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил;

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и

A представляет собой катион.

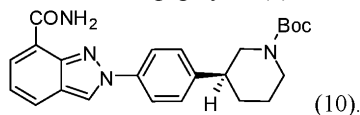
В некоторых вариантах реализации катион представляет собой неорганический или органический катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития, катион натрия, катион калия, катион рубидия, катион цезия или катион франция. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития.

В некоторых вариантах реализации реагент для реакций сочетания представляет собой карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дидецилгексилкарбодиимид (DCC), 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он (DEPBT), N,N'-диизопропилкарбодиимид, 1-[бис(диметиламино)метилени]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат (HBTU), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), гидроксibenзотриазол (HOBT), 7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфония гексафторфосфат (PyAOP) или бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфония гексафторфосфат (PyBOP). В некоторых вариантах реализации реагент для реакций сочетания представляет собой CDI.

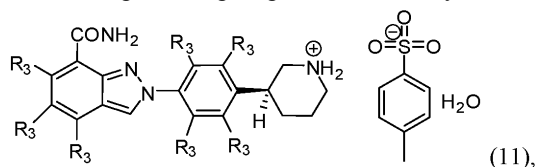
В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметилформамид (DMFA), m-бутанол, диметоксиэтан (DMЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (ME-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит DMFA.

В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии кислоты. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, p-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту (ТФУК).

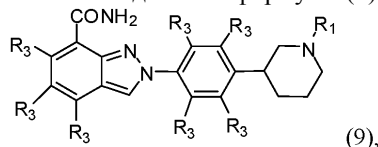
В некоторых вариантах реализации R1 представляет собой аминокзащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), p-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), p-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), p-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметилловый эфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc). В некоторых вариантах реализации R2 представляет собой C₁₋₁₀ алкил. В некоторых вариантах реализации R2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (9) или его соль имеет структуру формулы (10)



В некоторых вариантах реализации соединение формулы (9) имеет структуру формулы (10).
В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соли формулы (11)



включающий осуществление контакта соединения формулы (9)



или его соли с пара-толуолсульфоновой кислоты моногидратом (pTSA-H₂O),

где R₁ представляет собой H или аминокзащитную группу;

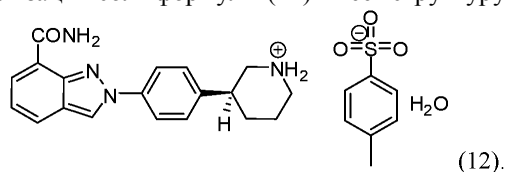
R₂ представляет собой H, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил; и

каждый R₃ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил.

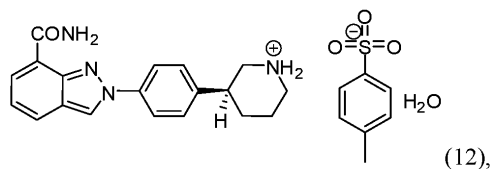
В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии кислоты. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, p-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой трифторуксусную кислоту (ТФУК).

В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформаид (ДМФА), трет-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ.

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметиловый эфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc). В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соль формулы (11) имеет структуру формулы (12)



В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения энантимерно обогащенного (S)-нирапариб тозилат моногидрат формулы (12)



включающий

осуществление контакта смеси, содержащей (R)-нирапариб тозилат моногидрат и (S)-нирапариб тозилат моногидрат с водой и первым органическим растворителем;

отделение (S)-нирапариб тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантимерно обогащенного (S)-нирапариб тозилата моногидрата; и

осуществление контакта указанного энантимерно обогащенного (S)-нирапариб тозилата моногидрата со вторым органическим растворителем, водой или любой их комбинацией с получением кристаллической формы энантимерно обогащенного (S)-нирапариб тозилата моногидрата.

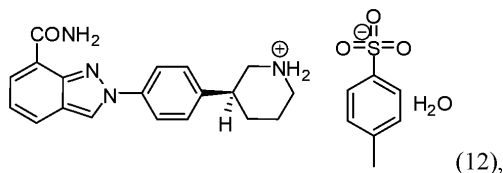
В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает мокрый помол кристаллической формы энантимерно обогащенного (S)-нирапариб тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает прокалывание указанного энантимерно обогащенного (S)-нирапариб тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.

В некоторых вариантах реализации первый органический растворитель содержит ацетонитрил. В некоторых вариантах реализации при осуществлении контакта применяют соотношение воды к первому органическому растворителю (об./об.), составляющее от примерно 200:1 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации отношение воды к первому органическому растворителю (об./об.) составляет от примерно 200:1 до примерно 1:200, например от примерно 200:1 до примерно 100:1, от примерно 200:1 до примерно 10:1, от примерно 200:1 до примерно 5:1, от примерно 200:1 до примерно 2:1, от примерно 200:1 до примерно 1:1, от примерно 200:1 до примерно 1:2, от примерно 200:1 до примерно 1:5, от примерно 200:1 до примерно 1:10, от примерно 200:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 10:1, от примерно 100:1 до примерно 5:1, от примерно 100:1 до примерно 2:1, от примерно 100:1 до примерно 1:1, от примерно 100:1 до примерно 1:2, от примерно 100:1 до примерно 1:5, от примерно 100:1 до примерно 1:10, от примерно 100:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 1:200, от примерно 10:1 до примерно 5:1, от примерно 10:1 до примерно 2:1, от примерно 10:1 до примерно 1:1, от примерно 10:1 до примерно 1:2, от примерно 10:1 до примерно 1:5, от примерно 10:1 до примерно 1:10, от примерно 10:1 до примерно 1:100, от примерно 10:1 до примерно 1:200, от примерно 5:1 до примерно 2:1, от примерно 5:1 до примерно 1:1, от примерно 5:1 до примерно 1:2, от примерно 5:1 до примерно 1:5, от примерно 5:1 до примерно 1:10, от примерно 5:1 до примерно 1:100, от примерно 5:1 до примерно 1:200, от примерно 2:1 до примерно 1:1, от примерно 2:1 до примерно 1:2, от примерно 2:1 до примерно 1:5, от примерно 2:1 до примерно 1:10, от примерно 2:1 до примерно 1:100, от примерно 2:1 до примерно 1:200, от примерно 1:1 до примерно 1:2, от примерно 1:1 до примерно 1:5, от примерно 1:1 до примерно 1:10, от примерно 1:1 до примерно 1:100, от примерно 1:1 до примерно 1:200, от примерно 1:2 до примерно 1:5, от примерно 1:2 до примерно 1:10, от примерно 1:2 до примерно 1:100, от примерно 1:2 до примерно 1:200, от примерно 1:5 до примерно 1:10, от примерно 1:5 до примерно 1:100, от примерно 1:5 до при-

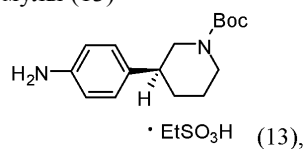
примерно 1:9, примерно 1:9.5, примерно 1:10, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:150 или примерно 1:200.

В некоторых вариантах реализации (S)-нирапариб тозилат моногидрат и (R)-нирапариб тозилат моногидрат, характеризуются энантиомерным избытком, составляющем по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.7%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.

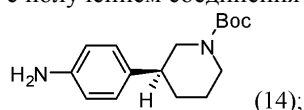
В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата формулы (12)



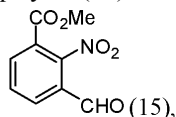
Включающий осуществление контакта соли формулы (13)



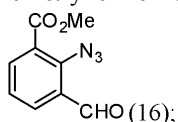
с гидроксидом натрия и толуолом с получением соединения формулы (14)



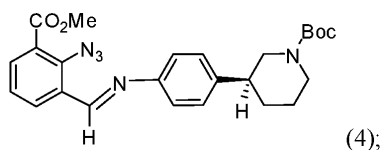
осуществление контакта соединения формулы (15)



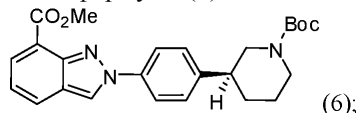
с азидом натрия, этилацетатом и ДМСО с получением соединения формулы (16)



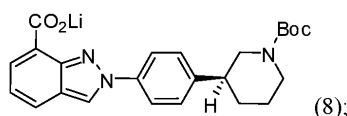
осуществление контакта соединения формулы (14) с соединением формулы (16) и ТФУК с получением соединения формулы (4)



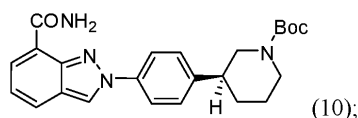
осуществление контакта соединения формулы (4) с трифторметансульфонатом меди (II) (Cu(OTf)₂), ТГФ и толуолом с получением соединения формулы (6)



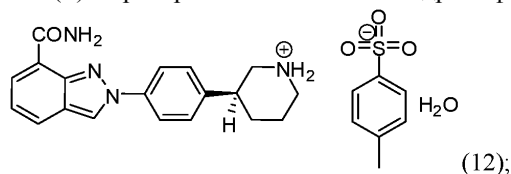
осуществление контакта соединения формулы (6) с гидроксидом лития и этанолом с получением соли формулы (8)



осуществление контакта соли формулы (8) с CDI, ТФУК, N,N-диметидформамидом (DMFA) и гидроксидом аммония с получением соединения формулы (10)



осуществление контакта соединения формулы (10) с *p*-толуолсульфоновой кислотой моногидратом ($p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) и ТГФ с получением (S)-нирапариба тозилата моногидрата формулы (12)



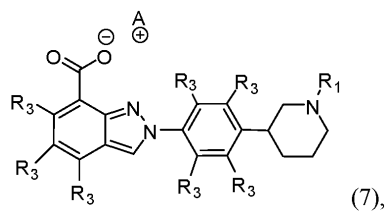
осуществление контакта (S)-нирапариба тозилата моногидрата формулы (12) с ацетонитрилом и водой с получением смеси;

отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата; и

осуществление контакта указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с ДМСО и водой с получением кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает мокрый помол кристаллической формы энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает прокалывание указанного энантиомерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.

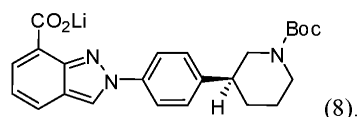
В другом аспекте настоящего изобретения раскрыта соль формулы (7)



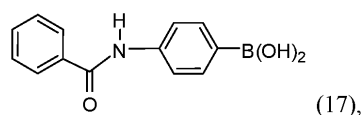
где R_1 представляет собой H или аминокзащитную группу;

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и A представляет собой катион.

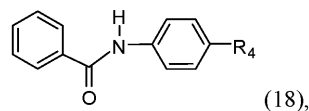
В некоторых вариантах реализации катион представляет собой неорганический или органический катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой аминокзащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), *n*-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), *n*-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *n*-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметилэфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхороформат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc). В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соли формулы (7) имеет структуру формулы (8)



В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (17)

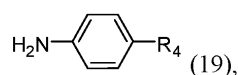


или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (18)

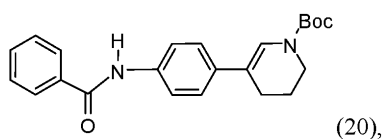


или его соли с *n*-бутиллитием и триизопропилборатом ($\text{B}(\text{O}i\text{-Pr})_3$), где R_4 представляет собой уходящую группу.

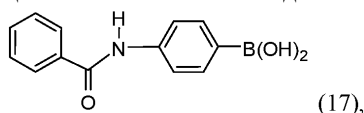
В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает реакцию гидролиза. В некоторых вариантах реализации способ включает осуществление контакта соединения формулы (19)



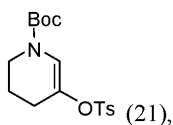
или его соли с бензоилхлоридом и органическим соединением, с получением соединения формулы (18) или его соли, где R_4 представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах реализации указанное органическое соединение представляет собой триметиламин (ТА) или триметиламин (ТМА). В некоторых вариантах реализации уходящая группа представляет собой, например, диазот, диалкиловый эфир, перфторалкилсульфонат (например, трифлат), тозилат, мезилат, йод, бром, воду, спирт, хлорид, нитрат, фосфат, сложный эфир, тиоэфир, амин, аммоний, фтор, карбоксилат, феноксид, гидроксид, алкоксид или амид. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой Boc . В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит *N,N*-диметидформамид (ДМФА), трет-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ. В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (20)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (17)

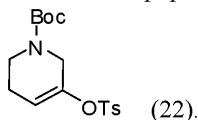


или его соли с солью формулы (21)

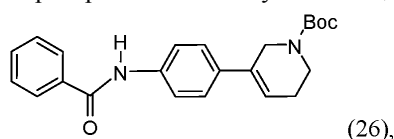


в присутствии катализатора.

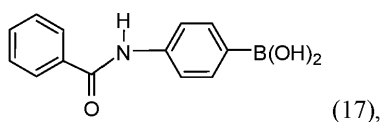
В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения формулы (17) или его соли дополнительно включает осуществление контакта соли формулы (22)



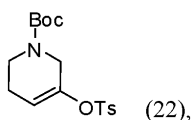
Также в настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (26)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (17)



или его соли с солью формулы (22)

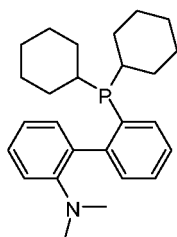


в присутствии катализатора.

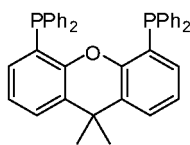
В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет от примерно 200:1 до примерно 1:200, например от примерно 200:1 до примерно 100:1, от примерно 200:1 до примерно 10:1, от примерно 200:1 до примерно 5:1, от примерно 200:1 до примерно 2:1, от примерно 200:1 до примерно 1:1, от примерно 200:1 до примерно 1:2, от примерно 200:1 до примерно 1:5, от примерно 200:1 до примерно 1:10, от примерно 200:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 10:1, от примерно 100:1 до примерно 5:1, от примерно 100:1 до примерно 2:1, от

примерно 100:1 до примерно 1:1, от примерно 100:1 до примерно 1:2, от примерно 100:1 до примерно 1:5, от примерно 100:1 до примерно 1:10, от примерно 100:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 1:200, от примерно 10:1 до примерно 5:1, от примерно 10:1 до примерно 2:1, от примерно 10:1 до примерно 1:1, от примерно 10:1 до примерно 1:2, от примерно 10:1 до примерно 1:5, от примерно 10:1 до примерно 1:10, от примерно 10:1 до примерно 1:100, от примерно 10:1 до примерно 1:200, от примерно 5:1 до примерно 2:1, от примерно 5:1 до примерно 1:1, от примерно 5:1 до примерно 1:2, от примерно 5:1 до примерно 1:5, от примерно 5:1 до примерно 1:10, от примерно 5:1 до примерно 1:100, от примерно 5:1 до примерно 1:200, от примерно 2:1 до примерно 1:1, от примерно 2:1 до примерно 1:2, от примерно 2:1 до примерно 1:5, от примерно 2:1 до примерно 1:10, от примерно 2:1 до примерно 1:100, от примерно 2:1 до примерно 1:200, от примерно 1:1 до примерно 1:2, от примерно 1:1 до примерно 1:5, от примерно 1:1 до примерно 1:10, от примерно 1:1 до примерно 1:100, от примерно 1:1 до примерно 1:200, от примерно 1:2 до примерно 1:5, от примерно 1:2 до примерно 1:10, от примерно 1:2 до примерно 1:100, от примерно 1:2 до примерно 1:200, от примерно 1:5 до примерно 1:10, от примерно 1:5 до примерно 1:100, от примерно 1:5 до примерно 1:200 или от примерно 1:100 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соль формулы (22) (мас./мас.) составляет от примерно 10:1 до примерно 1:1.

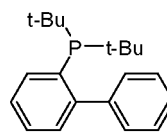
В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет примерно 1:0.005, примерно 1:0.01, примерно 1:0.02, примерно 1:0.03, примерно 1:0.04, примерно 1:0.05, примерно 1:0.1, примерно 1:0.2, примерно 1:0.3, примерно 1:0.4, примерно 1:0.5, примерно 1:0.6, примерно 1:0.7, примерно 1:0.8, примерно 1:0.9, примерно 1:1, примерно 1:1.5, примерно 1:2, примерно 1:2.5, примерно 1:3, примерно 1:3.5, примерно 1:4, примерно 1:4.5, примерно 1:5, примерно 1:5.5, примерно 1:6, примерно 1:6.5, примерно 1:7, примерно 1:7.5, примерно 1:8, примерно 1:8.5, примерно 1:9, примерно 1:9.5, примерно 1:10, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:150 или примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет примерно 7:1. В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет примерно 9:1. В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии лиганда. В некоторых вариантах реализации указанный лиганд содержит фосфиновый лиганд. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд содержит DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, tBuXPhos, APhos, CyJohnPhos или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд содержит XPhos. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд может быть оптически обогащен. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд может быть оптически обогащен перед применением в способах и процессах, раскрытых в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации энантиомерный избыток фосфинового лиганда (например, оптически обогащенного фосфинового лиганда) составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.7%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.



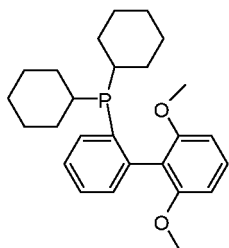
DavePhos
2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил



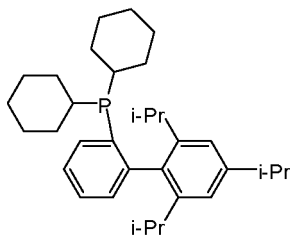
Xantphos
4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантин



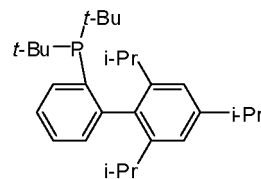
JohnPhos
(2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин



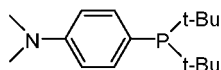
SPhos
дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин



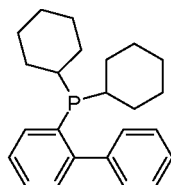
XPhos
дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин



tBuXPhos
ди-трет-бутилдициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин

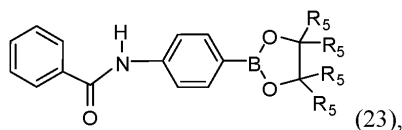


APhos
4-(ди-трет-бифенилфосфино)-N,N-диметиланилин

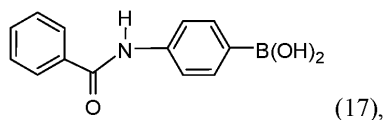


CyJohnPhos
[1,1'-бифенил]-2-илдициклогексилфосфин

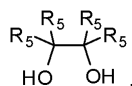
В некоторых вариантах реализации катализатор содержит металлический катализатор. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор включает катализатор, содержащий переходный металл. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит скандий, титан, ванадий, хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, иттрий, цирконий, ниобий, молибден, технеций, рутений, родий, палладий, серебро, кадмий, гафний, тантал, вольфрам, рений, осмий, иридий, платина, золото, ртуть, резерфордий, дубний, сиброгий, борий, хассий, мейтнерий, унунний, унунбий или унунбий. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит палладий. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит ацетат палладия (II). В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации основание содержит соль щелочного металла. В некоторых вариантах реализации соль щелочного металла содержит Cs_2CO_3 , CsHCO_3 , K_3PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , K_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (DMFA), трет-бутанол, диметоксиэтан (DMЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает осуществление контакта соединения формулы (20) или его соли, с ацетонитрилом. В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (23)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (17)

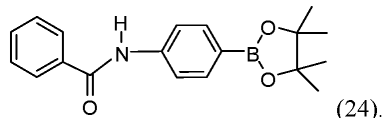


или его соли с

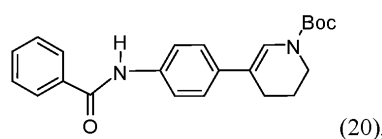


где каждый R_5 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил.

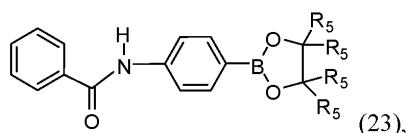
В некоторых вариантах реализации каждый R_5 независимо представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R_5 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (23) или его соль имеет структуру формулы (24)



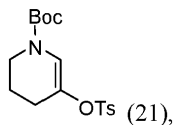
В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметилформамид (ДМФА), трет-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ. В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (20)



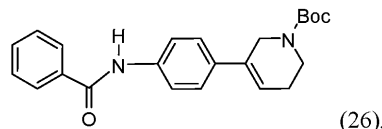
или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (23)



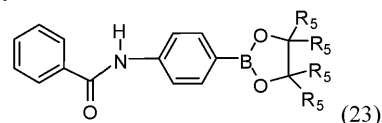
или его соли с солью формулы (21)



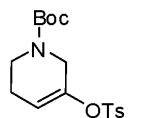
в присутствии катализатора. Также в настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (26)



или его соли, включающий: осуществление контакта соединения формулы (23)



или его соли с солью формулы (22)



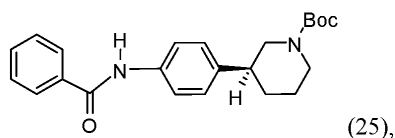
В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет от примерно 200:1 до примерно 1:200, например от примерно 200:1 до примерно 100:1, от примерно 200:1 до примерно 10:1, от примерно 200:1 до примерно 5:1, от примерно 200:1 до примерно 2:1, от примерно 200:1 до примерно 1:1, от примерно 200:1 до примерно 1:2, от примерно 200:1 до примерно 1:5, от примерно 200:1 до примерно 1:10, от примерно 200:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 10:1, от примерно 100:1 до примерно 5:1, от примерно 100:1 до примерно 2:1, от примерно 100:1 до примерно 1:1, от примерно 100:1 до примерно 1:2, от примерно 100:1 до примерно 1:5, от примерно 100:1 до примерно 1:10, от примерно 100:1 до примерно 1:100, от примерно 100:1 до примерно 1:200, от примерно 10:1 до примерно 5:1, от примерно 10:1 до примерно 2:1, от примерно 10:1 до примерно 1:1, от примерно 10:1 до примерно 1:2, от примерно 10:1 до примерно 1:5, от примерно 10:1 до примерно 1:10, от примерно 10:1 до примерно 1:100, от примерно 10:1 до примерно 1:200, от примерно 5:1 до примерно 2:1, от примерно 5:1 до примерно 1:1, от примерно 5:1 до примерно 1:2, от примерно 5:1

до примерно 1:5, от примерно 5:1 до примерно 1:10, от примерно 5:1 до примерно 1:100, от примерно 5:1 до примерно 1:200, от примерно 2:1 до примерно 1:1, от примерно 2:1 до примерно 1:2, от примерно 2:1 до примерно 1:5, от примерно 2:1 до примерно 1:10, от примерно 2:1 до примерно 1:100, от примерно 2:1 до примерно 1:200, от примерно 1:1 до примерно 1:2, от примерно 1:1 до примерно 1:5, от примерно 1:1 до примерно 1:10, от примерно 1:1 до примерно 1:100, от примерно 1:1 до примерно 1:200, от примерно 1:2 до примерно 1:5, от примерно 1:2 до примерно 1:10, от примерно 1:2 до примерно 1:100, от примерно 1:2 до примерно 1:200, от примерно 1:5 до примерно 1:10, от примерно 1:5 до примерно 1:100, от примерно 1:5 до примерно 1:200, от примерно 1:10 до примерно 1:100, от примерно 1:10 до примерно 1:200 или от примерно 1:100 до примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет от примерно 10:1 до примерно 1:1.

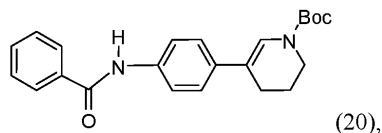
В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет примерно 1:0.005, примерно 1:0.01, примерно 1:0.02, примерно 1:0.03, примерно 1:0.04, примерно 1:0.05, примерно 1:0.1, примерно 1:0.2, примерно 1:0.3, примерно 1:0.4, примерно 1:0.5, примерно 1:0.6, примерно 1:0.7, примерно 1:0.8, примерно 1:0.9, примерно 1:1, примерно 1:1.5, примерно 1:2, примерно 1:2.5, примерно 1:3, примерно 1:3.5, примерно 1:4, примерно 1:4.5, примерно 1:5, примерно 1:5.5, примерно 1:6, примерно 1:6.5, примерно 1:7, примерно 1:7.5, примерно 1:8, примерно 1:8.5, примерно 1:9, примерно 1:9.5, примерно 1:10, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:150 или примерно 1:200. В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет примерно 7:1. В некоторых вариантах реализации соотношение соли формулы (21) и соли формулы (22) (мас./мас.) составляет примерно 9:1. В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии лиганда. В некоторых вариантах реализации указанный лиганд содержит фосфиновый лиганд. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд содержит DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, tBuXPhos, APhos, CyJohnPhos или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации фосфиновый лиганд содержит XPhos.

В некоторых вариантах реализации катализатор содержит металлический катализатор. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит катализатор, содержащий переходный металл. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит скандий, титан, ванадий, хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, иттрий, цирконий, ниобий, молибден, технеций, рутений, родий, палладий, серебро, кадмий, гафний, тантал, вольфрам, рений, осмий, иридий, платина, золото, ртуть, резерфордий, дубний, сиброгий, борий, хассий, мейтнерий, унунний или унунбий. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит палладий. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор содержит ацетат палладия (II). В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации основание содержит соль щелочного металла. В некоторых вариантах реализации соль щелочного металла содержит Cs_2CO_3 , CsHCO_3 , K_3PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , K_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметидформамид (DMFA), трет-бутанол, диметоксизтан (DMЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ТГФ. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает осуществление контакта соединения формулы (20) или его соли, с ацетонитрилом.

В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (25)

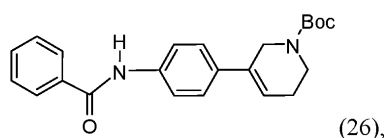


или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (20)



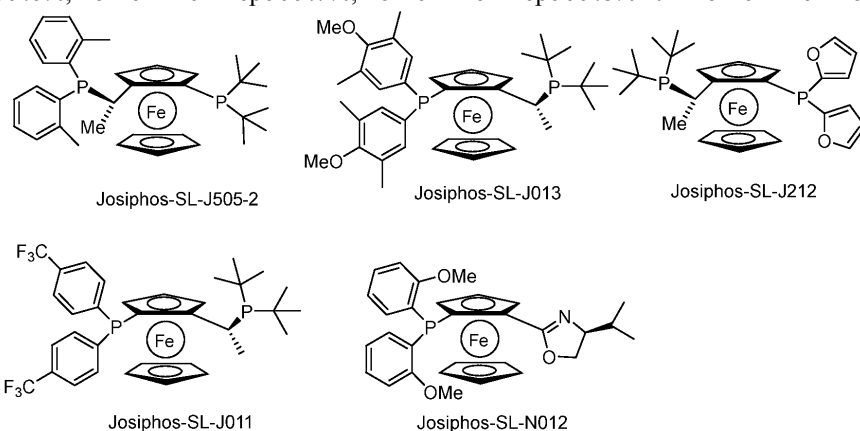
или его соли с лигандом.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает осуществление контакта соединения формулы (26)

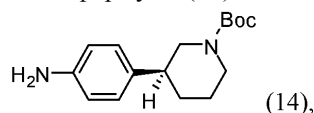


или его соли с лигандом.

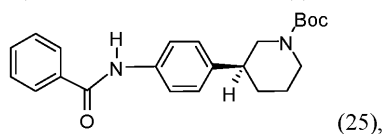
В некоторых вариантах реализации указанный лиганд содержит хиральный лиганд. В некоторых вариантах реализации хиральный лиганд содержит лиганд Josiphos. В некоторых вариантах реализации лиганд Josiphos содержит Josiphos SL-J505-2, Josiphos SL-J013, Josiphos SL-J212, Josiphos SL-J011, Josiphos SL-N012 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации осуществление контакта происходит в присутствии соли металла. В некоторых вариантах реализации соль металла содержит родий. В некоторых вариантах реализации соль металла содержит родий (I). В некоторых вариантах реализации соль металла содержит тетрафторборат бис(норборнадиен)родия (I) ($\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$). В некоторых вариантах реализации лиганд может быть оптически обогащен. В некоторых вариантах реализации лиганд может быть оптически обогащен перед применением в процессах и способах, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации энантиомерный избыток лиганда (например, оптически обогащенного лиганда) составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.7%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.



В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметилформамид (ДМФА), трет-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ДХМ. В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (14)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (25)

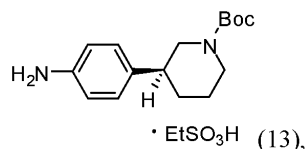


или его соли с основанием.

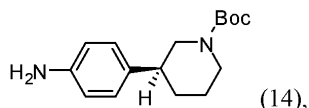
В некоторых вариантах реализации основание содержит гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах реализации гидроксид щелочного металла представляет собой гидроксид лития (LiOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид калия (KOH), гидроксид рубидия (RbOH) или гидроксид цезия (CsOH). В некоторых вариантах реализации гидроксид щелочного металла содержит гидроксид натрия.

В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит N,N-диметилформамид (ДМФА), t-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит этанол.

В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соли формулы (13)



включающий осуществление контакта соединения формулы (14)



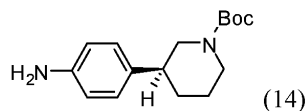
или его соли с кислотой.

В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, мочевую кислоту, таурин, *n*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, аминометилфосфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУК), фосфоновую кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, хлороводородную кислоту, этансульфоновую кислоту (ЭСК) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой ЭСК. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит *N,N*-диметилформамид (ДМФА), трет-бутанол, диметоксизтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил, метанол, ДХМ или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил и метанол.

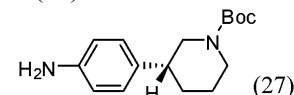
В некоторых вариантах реализации соотношение метанола к ацетонитрилу в растворителе составляет примерно от 0.1 до 99% (об./об.). Например, отношение метанола к ацетонитрилу (об./об.) составляет примерно 0.1-1%, примерно 0.1-5%, примерно 0.1-10%, примерно 0.1-20%, примерно 0.5-1%, примерно 0.5-5%, примерно 0.5-10%, примерно 0.5-20%, примерно 1-5%, примерно 1-10%, примерно 1-20%, примерно 5-10%, примерно 5-20%, примерно 10-20%, примерно 10-30%, примерно 20-30%, примерно 20-40%, примерно 30-40%, примерно 30-50%, примерно 40-50%, примерно 40-60%, примерно 50-60%, примерно 50-70%, примерно 60-70%, примерно 60-80%, примерно 70-80%, примерно 70-90%, примерно 80-90%, примерно 80-95%, примерно 90-95%, примерно 90-99% или примерно 95-99%. В некоторых вариантах реализации отношение метанола к ацетонитрилу (об./об.) составляет примерно 1-50%.

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил и ДХМ. Например, соотношение ДХМ к ацетонитрилу (об./об.) составляет примерно 0.1-1%, примерно 0.1-5%, примерно 0.1-10%, примерно 0.1-20%, примерно 0.5-1%, примерно 0.5-5%, примерно 0.5-10%, примерно 0.5-20%, примерно 1-5%, примерно 1-10%, примерно 1-20%, примерно 5-10%, примерно 5-20%, примерно 10-20%, примерно 10-30%, примерно 20-30%, примерно 20-40%, примерно 30-40%, примерно 30-50%, примерно 40-50%, примерно 40-60%, примерно 50-60%, примерно 50-70%, примерно 60-70%, примерно 60-80%, примерно 70-80%, примерно 70-90%, примерно 80-90%, примерно 80-95%, примерно 90-95%, примерно 90-99% или примерно 95-99%. В некоторых вариантах реализации соотношение ДХМ к ацетонитрилу (об./об.) составляет примерно 1-50%.

В некоторых вариантах реализации энантиомерный остаток соединения формулы (14)

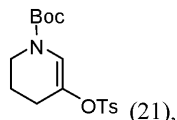


или его соли и соединения формулы (27)

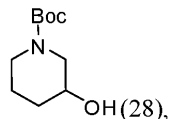


или его соли составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.7%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.

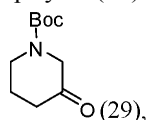
В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (21)



или его соли, включающий окисление соединения формулы (28)



или его соли с получением соединения формулы (29)



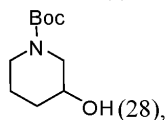
или его соли; и

осуществление контакта соединения формулы (29) или его соли, с *p*-толуолсульфоновым ангидридом.

В некоторых вариантах реализации окисление происходит в присутствии окисляющего агента. В некоторых вариантах реализации окисление происходит в присутствии 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида (ТЕМРО).

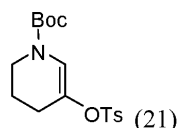
В некоторых вариантах реализации окисление или осуществление контакта происходит в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит *N,N*-диметилформамид (ДМФА), трет-бутанол, диметоксиэтан (ДМЭ), ацетонитрил, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (МЕ-ТГФ), изопропиловый спирт, метанол, этанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ДХМ.

В некоторых вариантах реализации окисление соединения формулы (28)

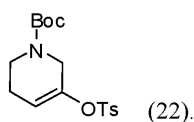


или его соли происходит в присутствии бикарбоната натрия, бромида калия, сульфата натрия или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения формулы (29) или его соли происходит в присутствии триметиламина (ТЭА), воды, изопропилового спирта, азидата натрия или любой их комбинации.

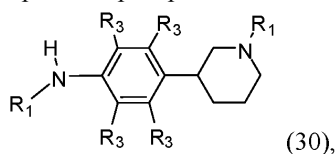
В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения формулы (29) или его соли приводит к получению смеси соединения формулы (21)



и соединения формулы (22)



В другом аспекте настоящего изобретения раскрыта композиция формулы (30)



или его соль,

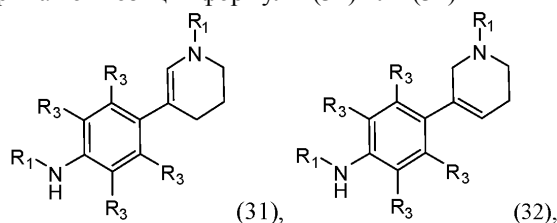
где каждый R_1 независимо представляет собой H или аминозащитную группу; и

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

В некоторых вариантах реализации каждый R_1 независимо представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), *n*-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), *n*-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *n*-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметилловый эфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхлороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминозащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу

(Вос) или бензоил (Bz). В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H.

В другом аспекте раскрыта композиция формулы (31) или (32)



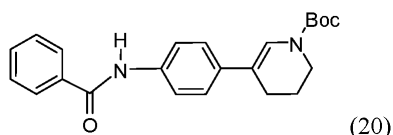
или его соль,

где каждый R_1 независимо представляет собой H или аминокзащитную группу; и

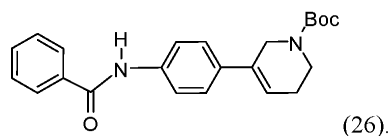
каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

В некоторых вариантах реализации каждый R_1 независимо представляет собой аминокзащитную группу. В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), n-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), n-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), n-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметиловый эфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхороформиат (Troc). В некоторых вариантах реализации аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc) или бензоил (Bz). В некоторых вариантах реализации каждый R_3 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации соединение или его соль имеет структуру формулы (20)



или формулы (26)



В некоторых вариантах реализации соединение или его соль имеет структуру формулы (20). В некоторых вариантах реализации соединение или его соль имеет структуру формулы (20).

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты, заявки на патент, упомянутые в настоящем изобретении, включены в него посредством ссылки в той же степени, как если бы для каждой публикации, патента, заявки на патент было отдельно указано, что этот документ включен посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

Новые признаки изобретения подробно представлены в прилагающейся формуле изобретения. Признаки и преимущества настоящего изобретения можно лучше понять, обратившись к следующему далее разделу "Подробное описание", в котором описаны иллюстративные примеры реализации, в которых применяются принципы настоящего изобретения, и сопутствующим чертежам, где

на фиг. 1 показан синтез соединения метил-3-формил-2-нитробензоата (альдегида А);

на фиг. 2 показан синтез соединения (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)бензоламина этансульфоната (соли анилина с ЭСК);

на фиг. 3 показан синтез соединения нирапариба тозилата моногидрата.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении и прилагающейся формуле изобретения формы единственного числа включают обозначаемые объекты во множественном числе. Таким образом, например, указание "соединения" включает множество таких агентов, а указание "соли" включает указание на одну или более солей (или на множество солей) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области, и так далее. Когда в настоящем изобретении используются диапазоны физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что они включают все комбинации и подкомбинации соответствующих диапазонов и конкретных вариантов реализации. Термин "примерно" (приблизительно) применительно к числу или числовому диапазону означает, что обозначаемое число или числовой диапазон представляет собой аппроксимацию в пределах экспериментальной вариативности (или в пределах статистической погрешности эксперименте), и, соответственно, указанное число или числовой диапазон могут варьировать в пределах между 1 и 15% относительно указанного числа или числового диапазона. Термин "включающий" (содержащий) (и родственные термины, такие как "включать" (содержать) или "включает", или "имеющий", или "содержащий") не предназначены для исключения того, что в некоторых других вариантах реализации, например в варианте реализа-

ции любого вещества, способа или процессе, или т.п., описанного здесь, они могут "состоять из" или "состоять по существу из" описанных признаков.

При использовании в описании и прилагающейся формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, приведенное ниже. Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут содержать один или более асимметричных центров, и, соответственно, могут давать начало энантиомерам, диастереомерами и другим стереоизомерным формам, которые могут быть определены, в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-. Если не указано иное, предполагается, что раскрытие предусматривает все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в настоящем изобретении раскрыты. Если соединение, описанное в настоящем изобретении, содержит двойные алкеновые связи, и если не указано иное, подразумевается, что это раскрытие включает как E-, так и Z- геометрические изомеры (например, цис- или транс-). Аналогичным образом, предполагается, что также включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы, и все таутомерные формы. Термин "геометрический изомер" относится к E- или Z-геометрическим изомерам (например, цис- или транс-) двойной алкеновой связи. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как орто-, мета- и пара- изомеры положения с бензольном кольце.

"Энантиомерный избыток (е.и. э. и.)" относится к степени, в которой образец содержит один энантиомер в большем количестве, чем другой. Например, рацемическая смесь имеет энантиомерный избыток 0%, а э. и. единственного полностью чистого энантиомера составляет 100%. В другом примере энантиомерный избыток образца, содержащего 70% одного энантиомера и 30% другого энантиомера, составляет 40% (70-30%). Например, в случаях когда присутствуют два энантиомера и их процентные доли в молях или по массе составляют R и S, то э. и. можно рассчитать следующим образом:

$$\text{э. и.} = [(R-S)/(R+S)] \times 100\%$$

Например, э. и. рацемической смеси (R=S=50%) составляет 0%, а э. и. полностью чистого энантиомера составляет 100%. В другом примере э. и. образца, содержащего 70% одного энантиомера и 30% другого, составляет 40% (70-30%). В некоторых вариантах реализации энантиомерный избыток энантиомеров, раскрытых в настоящем изобретении, составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99.1%, по меньшей мере 99.2%, по меньшей мере 99.3%, по меньшей мере 99.4%, по меньшей мере 99.5%, по меньшей мере 99.6%, по меньшей мере 99.7%, по меньшей мере 99.8% или по меньшей мере 99.9%.

"Амино" относится к радикалу -NH₂.

"Алкил" относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, содержащему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C₁₋₁₅ алкилу). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C₁₋₁₃ алкил). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до десяти атомов углерода (например, C₁₋₁₀ алкил). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C₁₋₈ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C₁₋₅ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C₁₋₄ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного трех атомов углерода (например, C₁₋₃ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C₁₋₂ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит один атом углерода (например, C₁ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C₅₋₁₅ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до десяти атомов углерода (например, C₅₋₁₀ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅₋₈ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂₋₅ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃₋₅ алкил). В других вариантах реализации алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (n-пропила), 1-метилэтила (изо-пропила), 1-бутила (n-бутила), 1-метилпропила (сек-бутила), 2-метилпропила (изо-бутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), 1-пентила (n-пентила). Алкил присоединен к остальное молекуле одинарной связью. Если не указано иное, в частности, в описании, алкильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), фторалкил, карбоцикллил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), карбоцикллилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил),

аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), гетероцикл (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), гетероциклизалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил).

"Арил" относится к радикалу, производному от ароматической моноциклической или полициклической системы углеводородных колец, в результате удаления атома водорода от атома углерода в кольце. Ароматическая моноциклическая или полициклическая система углеводородных колец содержит только водород и углерод, от пяти до восемнадцати атомов углерода, причем по меньшей мере одно из колец в системе колец является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую делокализованную систему $(4n+2)$ π -электронов в соответствии с теорией Хюккеля. Системы колец, производными которых являются арильные группы, включают следующие, но не ограничиваются ими: такие группы как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если не указано иное, в частности, в описании, подразумевается, что термин "арил" или префикс "ар-" (как в слове "аралкил") включают арильные радикалы, необязательно замещенные одним или большим количеством заместителей, необязательно выбранных из алкила, алкенила, алкинила, галоена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоцикла, необязательно замещенного карбоциклизалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного гетероциклизалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), фторалкил, циклоалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), циклоалкилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), гетероцикл (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), гетероциклизалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей, если не указано обратное, является незамещенным.

"Алкенил" относится к группе-радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах реализации алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной молекуле одинарной связью, например, этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Если не указано иное, в частности, в описании, алкенильная группа необязательно замещена одним или большим числом следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), фторалкил, карбоцикл (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), карбоциклизалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), гетероцикл (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), гетероциклизалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксид, метокси или трифторметил).

"Алкинил" относится к группе-радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную

углерод-углеродную связь, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах реализации алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной молекуле одинарной связью, например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и т.п. Если не указано иное, в частности, в описании, алкинильная группа необязательно замещена одним или более из следующих: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, карбоцикллил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), карбоциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероцикллил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил). "Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с группой-радикалом, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилену, этилену, пропилену, n-бутилену и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы одинарной связью, и к группе-радикалу одинарной связью. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной молекуле и к группе-радикалу могут быть через один углерод в алкиленовой цепи или через любые два углерода в цепи. В некоторых вариантах реализации алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_{1-8} алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_{1-5} алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_{1-4} алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_{1-3} алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_{1-2} алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_{5-8} алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_{2-5} алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_{3-5} алкилен). Если не указано иное, в частности, в описании, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или большим числом следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, карбоцикллил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), карбоциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероцикллил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил).

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, соответствующую приведенному выше определению, например, метилен, этилен и т.п. Часть радикала-аралкила, представляющая собой алкиленовую цепь, необязательно замещена как описано выше для алкиленовой цепи. Часть радикала-аралкила, представляющая собой арил, необязательно замещена как описано выше для арильной группы.

"Аралкенил" относится к радикалу формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкиленовую цепь, соответствующую приведенному выше определению. Часть радикала-аралкенила, представляющая собой арил, необязательно замещена как описано выше для арильной группы. Часть радикала-аралкенила, представляющая собой алкенилен, необязательно замещена как описано выше для алкиленовой группы. "Аралкинил" относится к радикалу формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиленовую цепь, соответствующую данному выше определению. Арильная часть радикала-аралкинила обяза-

тельно замещена как описано выше для арильной группы. Часть радикала- аралкинила, представляющая собой алкиниленовую цепь, необязательно замещена как описано выше для алкиниленовой цепи.

"Карбоцикллил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает сопряженные или мостиковые системы колец, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации карбоцикллил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах реализации карбоцикллил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоцикллил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Карбоцикллил может быть насыщенным (т.е. содержащим только одинарные связи С-С) или ненасыщенным (т.е. содержащим одну или более двойных связей или тройных связей) Полностью насыщенный радикал-карбоцикллил также называется "циклоалкилом". Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоцикллил также называется "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Радикалы-полициклические карбоцикллилы включают, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанол), норборненил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Если не указано иное, в частности, в описании, подразумевается, что термин "карбоцикллил" включает радикалы-карбоцикллилы, которые необязательно замещены одним или большим числом заместителей, необязательно выбранных из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоцикллила, необязательно замещенного карбоцикллилалкила, необязательно замещенного гетероцикллила, необязательно замещенного гетероцикллилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу), фторалкил, циклоалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу), алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу), гетероцикллил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу), гетероцикллилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидроксильную, метокси или трифторметильную группу), каждый R^b независимо представляет собой прямую или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую или алкиниленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей, если не указано обратное, является незамещенным.

"Фторалкил" относится к алкильному радикалу, соответствующему приведенному выше определению, который замещен одним или более фторсодержащими радикалами, например, трифторметилу, дифторметилу, фторметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-фторметилу-2-фторэтилу и т.п. Алкильная часть радикала-фторалкила может быть необязательно замещена в соответствии с определением, данным выше для алкильной группы. "Гало" или "галоген" относится к заместителям брома, хлора, фтора или йода. "Гетероцикллил" относится к стабильному 3-18-членному циклическому неароматическому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, в частности, в описании радикал-гетероцикллил (гетероцикллильный радикал) представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую систему колец, которая может включать сопряженные или мостиковые системы колец. Гетероатомы в радикале-гетероцикллиле могут быть (необязательно) окислены. Один или более атомов азота, в случае их присутствия, могут быть (не обязательно) кватернизированы. Радикал-гетероцикллил является частично или полностью насыщенным. Гетероцикллил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца (колец). Примеры таких радикалов-гетероцикллилов включают следующие, но не ограничиваются ими: диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолинил, имидазоллинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если не указано иное, в частности, в описании, подразумевается, что термин "гетероцикллил" включает радикалы-гетероцикллилы, соответствующие данному выше определению, которые необязательно замещены одним или большим числом заместителей, выбранных из алкила, алке-

нила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, циклоалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), циклоалкилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арал (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей, если не указано обратное, является незамещенным.

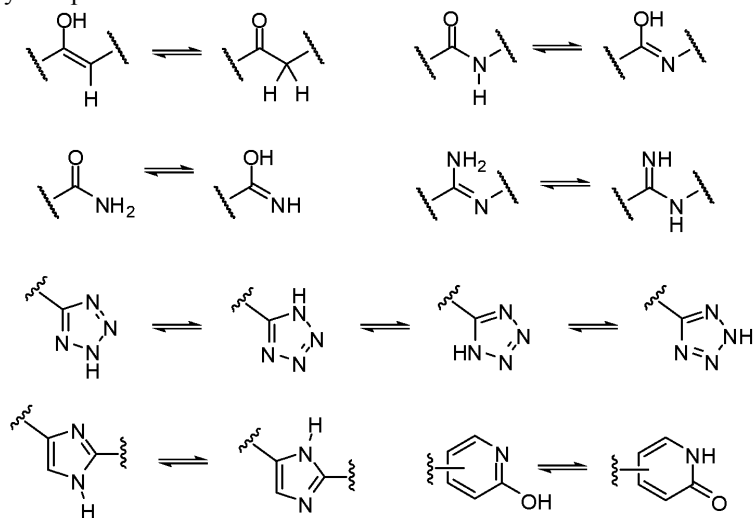
"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, соответствующую приведенному выше определению.

Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, указанный гетероциклил необязательно присоединен к радикалу-алкилу по атому азота. Алкиленовая цепь радикала-гетероциклилалкила необязательно замещена как описано выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть радикала-гетероциклилалкила замещена как описано выше для гетероциклильной группы.

"Гетероарил" относится к радикалу, являющемуся производным радикала с 3-18-членным ароматическим кольцом, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В настоящем тексте гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую систему колец, причем по меньшей мере одно из колец в системе колец является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую, делокализованную систему $(4n+2)$ π -конденсированные или мостиковые системы колец. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале могут быть (необязательно) окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизированы. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры гетероариллов включают следующие, но не ограничиваются ими: азепенил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепенил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуоро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метан-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепенил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фено-тиазинил, феноксазинил, фтализинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, соответствующие приведенному выше определению, которые необязательно замещены одним или большим числом заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арал-

кила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), фторалкил, циклоалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), циклоалкилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), арил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), аралкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероциклилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), гетероарил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил) или гетероарилалкил (необязательно содержащий в качестве заместителя галоген, гидрокси, метокси или трифторметил), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом, если не указано обратное, каждый из перечисленных выше заместителей не замещен.

"Таутомер" относится к молекуле, в которой возможен переход протона от одного атома в молекуле к другому атому в той же молекуле. Соединения, представленные в настоящем изобретении, могут, в некоторых вариантах реализации, существовать в виде таутомеров. В условиях, когда возможна таутомеризация, существует химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры равновесия таутомеров включают



"Необязательный" (опциональный) или "необязательно" (опционально) означает, что описываемое следом за этим словом событие или обстоятельство может иметь или не иметь место, и что описание включает случаи, когда это событие или обстоятельство имеет место и случаи, в которых оно не имеет места (не происходит). Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть замещенным или незамещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы без замещения.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает и соли присоединения кислот, и соли присоединения оснований. Предполагается, что фармацевтически приемлемая соль любого из гетероциклических производных соединений, описанных в настоящем изобретении, охватывает любые и все формы фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соединения, описанных в настоящем изобретении, представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными в биологическом или ином смысле, и которые образованы неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодоводородная кислота, фтороводородная кислота, фосфорная кислота и т.п. Также включены соли, образованные органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кисло-

ты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидроксилкановые кислоты, алкеновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., включая, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфовую кислоту, этансульфовую кислоту, *p*-толуолсульфовую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Соответственно примеры солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирозфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионатэ, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацеты, фумараты, малеаты, соли миндальной кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения солей основных оснований могут быть получены путем осуществления контакта форм свободной основания с достаточным количеством желаемой кислоты, соль при это получают в соответствии со способами и методами, знакомыми специалисту в данной области. "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными в биологическом или ином смысле. Эти соли образуются в результате присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с металлами или аминами, такими как щелочные металлы и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, являющиеся производными неорганических оснований, включают следующие, но не ограничиваются ими: соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, являющиеся производными органических оснований, включают следующие, но не ограничиваются ими: соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. См. Berge с соавт., выше.

Если не указано иначе, подразумевается, что изображения, приведенные в настоящем тексте, включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенного атома. Например, соединения, имеющие указанные структуры за исключением того, что водород заменен дейтерием или тритием, или углерод заменен на обогащенный ¹³C- или ¹⁴C углерод, входят в объем настоящего раскрытия. Соединения согласно настоящему изобретению могут необязательно содержать неестественные доли атомных изотопов по одному или большему числу атомов, входящих в состав таких соединений. Например, соединения могут быть мечены изотопами, такими как, например, дейтерий (²H), тритий (³H), йод-125 (¹²⁵I) или углерод-14 (¹⁴C). Предусмотрены все изотопные замены на ²H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵C, ¹²N, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁶N, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁴F, ¹⁵F, ¹⁶F, ¹⁷F, ¹⁸F, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br, ⁸¹Br, ¹²⁵I. Все изотопные варианты соединения согласно настоящему изобретению, вне зависимости от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации в соединениях, раскрытых в настоящем изобретении, некоторые или все атомы ¹H заменены на атомы ²H. Способы синтеза содержащих дейтерий замещенных производных гетероциклических соединений известны в данной области и включают, исключительно в качестве неограничивающего примера, следующие способы синтеза.

"Уходящая группа" определяется как термин, понятный среднему специалисту в данной области, т.е. это группа на углероде, где после реакции образуется новая связь, и которую углерод теряет после образования этой новой связи. Типичный пример применения подходящей уходящей группы представляет собой реакцию нуклеофильного замещения, например, на *sp*³-гибризованном углероде (*S_N2* или *S_N1*), например, где уходящая группа представляет собой галоген, такой как бром, а участвующее в реакции вещество представляет собой бензилбромид. Другой типичный пример такой реакции представляет собой реакцию ароматического нуклеофильного замещения (*S_NAr*). Другой пример представляет собой реакцию внедрения (например, с переходным металлом) в связь между ароматическим участником реакции, несущем уходящую группу, по механизму восстановительного сочетания. "Уходящая группа" не ограничивается такими механистическими ограничениями. Примеры подходящих уходящих групп включают галогены (фтор, хлор, бром или йод), необязательно замещенные арил- или алкилсульфонаты, фосфонаты, азиды и *-S(O)₀₋₂R*, где R представляет собой, например, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. Специалисты в области органического синтеза легко идентифицируют подходящие уходящие группы для проведения необходимой реакции в различных реакционных условиях. Неограничивающие примеры и характеристики уходя-

дящих групп можно найти, например, в книгах Organic Chemistry, 2-е изд., Francis Carey (1992), с. 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2-е изд., Andrew Streitwieser, Clayton Heathcock (1981), с. 169-171; и Organic Chemistry, 5-е изд., John McMurry, Brooks/Cole Publishing (2000), с. 398 и 408; все эти источники включены в настоящий документ посредством ссылки.

"Защитная группа" относится к группе атомов, которые маскируют или блокируют реакционную способность функциональной группы в молекуле. Обычно защитную группу можно при желании селективно удалить в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в книгах Wuts & Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley Interscience (2006), и Harrison с соавт., Compendium of Synthetic Organic Methods, тома 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Функциональные группы, которые могут иметь защитную группу включают следующие, но не ограничиваются ими: гидроксигруппы, аминно- и карбоксигруппы. Представительные аминозащитные группы включают следующие, но не ограничиваются ими: формил, ацетил (Ac), трифторацетил, бензил (Bn), бензоил (Bz), карбамат, бензилоксикарбонил ("CBZ"), п-метоксибензилоксикарбонил (Moz или MeOZ), третбутоксикарбонил ("Boc"), триметилсилил ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонил ("SES"), тритил и группы замещенного тритила, аллил-оксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил ("FMOC"), нитро-вератрилоксикарбонил ("NVOC"), п-метоксибензил (PMB), тозил (Ts) и т.п.

"Сольват" может включать, но не ограничивается следующими: сольват, который сохраняет один или более видов активности и/или свойств соединения, и который не является нежелательным. Примеры сольватов включают соединение водой, изопропанолом, этанолом, метанолом, ДМСО, этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином или их комбинациями, но не ограничиваются этим.

"Соль" может включать следующие, но не ограничиваются ими: соли, которые сохраняют один или более видов активности и свойств свободных кислот, и которые не являются нежелательными. Иллюстративные примеры солей включают следующие, но не ограничиваются ими: сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себааты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и соли миндальной кислоты. "Растворитель" может включать, но не ограничивается следующими: неполярный, полярный апротонный и полярный протонный растворители. Иллюстративные примеры неполярных растворителей включают следующие, но не ограничиваются ими: пентан, циклопентан, гексан, циклогексан, бензол, толуол, 1,4-диоксан, хлороформ, диэтиловый эфир и дихлорметан (ДХМ). Иллюстративные примеры полярных апротонных растворителей включают следующие, но не ограничиваются ими: тетрагидрофуран (ТГФ), этилацетат, ацетон, диметилформамид (ДМФА), ацетонитрил (MeCN), диметилсульфоксид (ДМСО), нитрометан и пропиленкарбонат. Иллюстративные примеры полярного протонного растворителя включают следующие, но не ограничиваются ими: муравьиная кислота, n-бутанол, изопропанол (IPA), n-пропанол, этанол, метанол, уксусная кислоты и вода. "Переходный металл" может включать следующие, но не ограничиваются ими: скандий, титан, ванадий, хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, иттрий, цирконий, ниобий, молибден, технеций, рутений, родий, палладий, серебро, кадмий, гафний, тантал, вольфрам, рений, осмий, иридий, платина, золото, ртуть, резерфордий, дубний, сиброгий, борий, хассий, мейтнерий, унунний, унунбий.

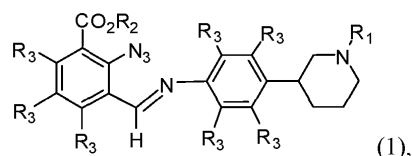
"Кислота" относится к молекулам или ионам, способным отдавать гидрон (протон или ион водорода H⁺), или, иначе, способным образовывать ковалентную связь с электронной парой (например, кислотой Льюиса). Кислоты могут включать следующие, но не ограничиваются ими: минеральные кислоты, сульфоновые кислоты, карбоновые кислоты, галогенированные карбоновые кислоты, винил-карбоновые кислоты и нуклеиновые кислоты. Иллюстративные примеры минеральных кислот включают следующие, но не ограничиваются ими (HCl), бромоводородная кислота (HBr), йодоводородная кислота (HI); галогеноскоксикислоты: гипохлорная кислота (HClO), хлористая кислота (HClO₂), хлорноватая кислота (HClO₃), перхлорная кислота (HClO₄) и соответствующие аналоги для брома и йода, и фторноватистая кислота (HFO); серная кислота (H₂SO₄); фторсульфоновая кислота (HSO₃F); азотная кислота (HNO₃); фосфорная кислота (H₃PO₄); гексафтороантимонат водорода (HSbF₆); фторборную кислоту (HBF₄); гексафторфосфорная кислота (HPF₆); хромовая кислота (H₂CrO₄) и борная кислота (H₃BO₃). Иллюстративные примеры сульфоновых кислот включают следующие, но не ограничиваются ими: метансульфоновая кислота (или мезилат, CH₃SO₃H), этансульфоновая кислота (или эзилат, CH₃CH₂SO₃H), бензолсульфоновая кислота (или бензиловая кислоты, C₆H₅SO₃H), п-толуолсульфоновая кислота (или тозилат, CH₃C₆H₄SO₃H), трифторметансульфоновая кислота (или трифлатная кислота, CF₃SO₃H) и полистиролсульфоновая кислота (сульфонированный полистирол, [CH₂CH(C₆H₄)SO₃H]_n). Иллюстративные примеры карбоновых кислот включают следующие, но не ограничиваются ими: уксусная кислота (CH₃COOH), лимонная кислота (C₆H₈O₇), муравьиная кислота (HCOOH), глюконовая кислота (HOCH₂-(CHOH)₄-COOH), молочная кислота (CH₃-CHOH-COOH), щавелевая кислота (HOOC-COOH) и винная кислота

(HOOC-CHON-CHON-COON). Иллюстративные примеры галогенкарбоновых кислот включают следующие, но не ограничиваются ими: фторуксусная кислота, трифторуксусная кислота, хлоруксусная кислота, дихлоруксусная кислота и трихлоруксусная кислота. Иллюстративные примеры карбоновых кислот со свойствами винилогов включают следующие, но не ограничиваются ими: аскорбиновая кислота. Иллюстративные примеры нуклеиновых кислот включают следующие, но не ограничиваются ими: дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК).

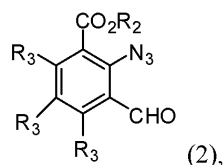
"Основание" относится к молекулам или ионам, способным принимать протоны от донора протонов и/или образовывать гидроксид-ионы (ОН⁻). Иллюстративные примеры оснований включают следующие, но не ограничиваются ими: гидроксид алюминия (Al(OH)₃), гидроксид аммония (NH₄OH), гидроксид мышьяка (As(OH)₃), гидроксид бария (Ba(OH)₂), гидроксид бериллия (Be(OH)₂), гидроксид висмута (III) (Bi(OH)₃), гидроксид бора (B(OH)₃), гидроксид кадмия (Cd(OH)₂), гидроксид кальция (Ca(OH)₂), гидроксид церия (III) (Ce(OH)₃), гидроксид цезия (CsOH), гидроксид хрома (II) (Cr(OH)₂), гидроксид хрома (III) (Cr(OH)₃), гидроксид хрома (V) (Cr(OH)₅), гидроксид хрома (VI) (Cr(OH)₆), гидроксид кобальта (II) (Co(OH)₂), гидроксид кобальта (III) (Co(OH)₃), гидроксид меди (I) (CuOH), гидроксид меди (II) (Cu(OH)₂), гидроксид галлия (II) (Ga(OH)₂), гидроксид галлия (III) (Ga(OH)₃), гидроксид золота (I) (AuOH), гидроксид золота (III) (Au(OH)₃), гидроксид индия (I) (InOH), гидроксид индия (II) (In(OH)₂), гидроксид индия (III) (In(OH)₃), гидроксид иридия (III) (Ir(OH)₃), гидроксид железа (II) (Fe(OH)₂), гидроксид железа (III) (Fe(OH)₃), гидроксид лантана (LaOH), гидроксид свинца (II) (Pb(OH)₂), гидроксид свинца (IV) (Pb(OH)₄), гидроксид лития (LiOH), гидроксида магния (Mg(OH)₂), гидроксид магния (II) (Mn(OH)₂), гидроксид марганца (III) (Mn(OH)₃), гидроксид марганца (IV) (Mn(OH)₄), гидроксид марганца (VII) (Mn(OH)₇), гидроксид ртути (I) (Hg₂(OH)₂), гидроксид ртути (II) (Hg(OH)₂), гидроксид молибдена (Mo(OH)₃), гидроксид неодима (Nd(OH)₃), оксо-гидроксид никеля (NiOOH), гидроксид никеля (II) (Ni(OH)₂), гидроксид никеля (III) (Ni(OH)₃), гидроксид ниобия (Nb(OH)₃), гидроксид осмия (IV) (Os(OH)₄), гидроксид палладия (II) (Pd(OH)₂), гидроксид палладия (IV) (Pd(OH)₄), гидроксид платины (II) (Pt(OH)₂), гидроксид платины (IV) (Pt(OH)₄), гидроксид плутония (IV) (Pu(OH)₄), гидроксид калия (KOH), гидроксид радия (Ra(OH)₂), гидроксид рубидия (RbOH), гидроксид рутения (III) (Ru(OH)₃), гидроксид скандия (Sc(OH)₃), гидроксид кремния (Si(OH)₄), гидроксид серебра (AgOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид стронция (Sr(OH)₂), гидроксид тантала (V) (Ta(OH)₅), гидроксид технеция (II) (Tc(OH)₂), гидроксид третраметиламмония (C₄H₁₂NOH), таллия гидроксид (I) (TlOH), гидроксид таллия (III) (Tl(OH)₃), гидроксид тория (Th(OH)₄), гидроксид олова(II) (Sn(OH)₂), гидроксид олова(IV) (Sn(OH)₄), гидроксид титана (II) (Ti(OH)₂), гидроксид титана (III) (Ti(OH)₃), гидроксид титана (IV) (Ti(OH)₄), гидроксид вольфрама (II) (W(OH)₂), гидроксид уранила ((UO₂)₂(OH)₄), гидроксид ванадия (II) (V(OH)₂), гидроксид ванадия (III) (V(OH)₃), гидроксид ванадия (V) (V(OH)₅), гидроксид иттербия (Yb(OH)₃), гидроксид иттрия (Y(OH)₃), гидроксид цинка (Zn(OH)₂) и гидроксид циркония (Zr(OH)₄).

В некоторых вариантах реализации способы (процессы), раскрытые в настоящем изобретении, могут реализовываться одновременно, в последовательности, описанной в настоящем изобретении, или в любом возможном порядке.

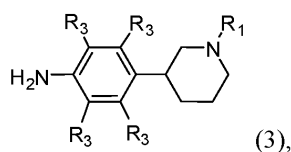
В некоторых вариантах реализации способа температура раскрытых реакций может быть выбрана таким образом, чтобы максимизировать скорость реакции при более высоких температурах, с сохранением активности реакции для эффективного синтеза. В некоторых вариантах реализации реакцию проводят при температуре примерно 5-150°C, например примерно 5-150°C, примерно 5-130°C, примерно 5-110°C, примерно 5-90°C, примерно 5-70°C, примерно 5-50°C, примерно 5-30°C, примерно 5-10°C, примерно 10-150°C, примерно 10-130°C, примерно 10-110°C, примерно 10-90°C, примерно 10-70°C, примерно 10-50°C, примерно 10-30°C, примерно 30-150°C, примерно 30-130°C, примерно 30-110°C, примерно 30-90°C, примерно 30-70°C, примерно 30-50°C, примерно 50-150°C, примерно 50-130°C, примерно 50-110°C, примерно 50-90°C, примерно 50-70°C, примерно 70-150°C, примерно 70-130°C, примерно 70-110°C, примерно 70-90°C, примерно 90-150°C, примерно 90-130°C, примерно 90-110°C, примерно 110-150°C, примерно 110-130°C или примерно 130-150°C. Способ получения соединений формулы (1) и (4) В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (1)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (2)



или его соли с соединением формулы (3)



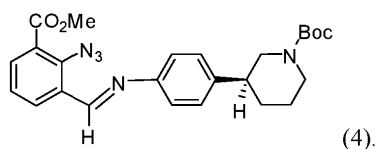
или его соли,

где R_1 представляет собой H или аминокзащитную группу;

R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и

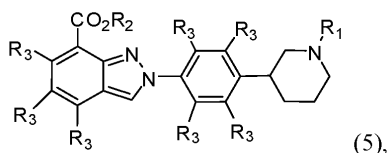
каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (1) или его соль имеет структуру формулы (4)

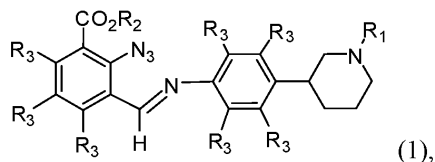


Способ получения соединений формулы (5) и (6)

В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (5)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (1)



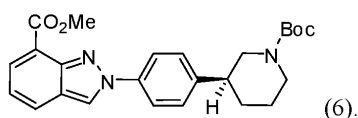
или его соли с катализатором,

где R_1 представляет собой H или аминокзащитную группу;

R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и

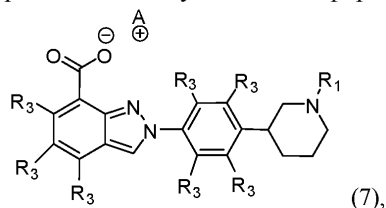
каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (5) или его соль имеет структуру формулы (6)

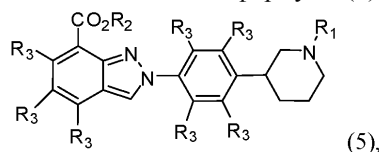


Способ получения соединений формулы (7) и (8).

В настоящем изобретении раскрыт способ получения соли формулы (7)



включающий осуществление контакта соединения формулы (5)



или его соли с гидроксидом металла,

где R_1 представляет собой H или аминокзащитную группу;

R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил;

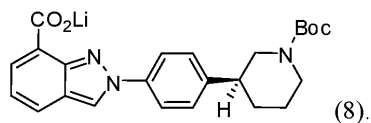
каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и

A представляет собой катион.

В некоторых вариантах реализации катион представляет собой неорганический катион или органи-

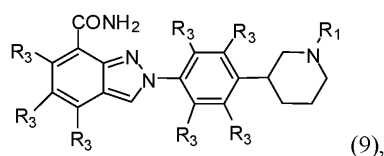
ческий катион. В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла катион лития.

В некоторых вариантах реализации соль формулы (7) имеет структуру формулы (8)

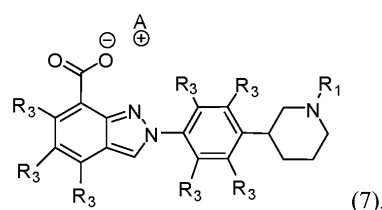


Способ получения соединений формулы (9) и (10).

В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (9)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (7)



или его соли с реагентом для реакций сочетания и гидроксидом аммония,

где R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

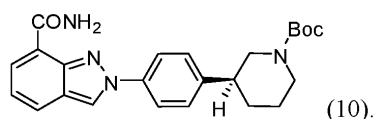
R₂ представляет собой H, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил;

каждый R₃ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил; и

A представляет собой катион.

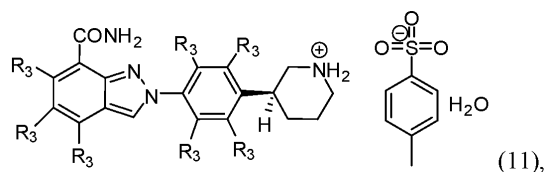
В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития. В некоторых вариантах реализации реагент для реакций сочетания представляет собой CDI (карбонилдиимидазол).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (9) или его соль имеет структуру формулы (10)

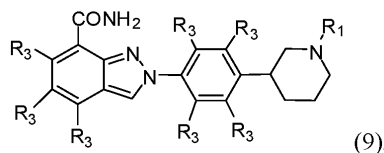


Способ получения соединений формулы (11) и (12).

В настоящем изобретении раскрыт способ получения соли формулы (11)



включающий осуществление контакта соединения формулы (9)



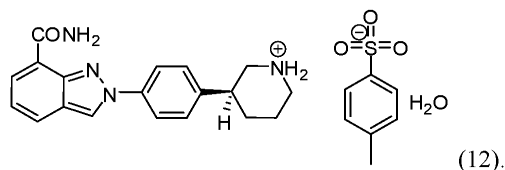
или его соли с пара-толуолсульфоновой кислоты моногидратом (pTSA·H₂O),

где R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

R₂ представляет собой H, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил; и

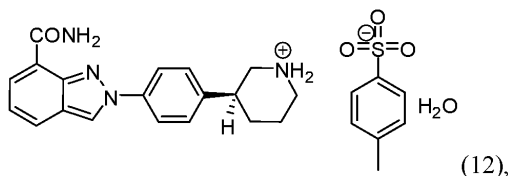
каждый R₃ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил.

В некоторых вариантах реализации соль формулы (11) имеет структуру формулы (12)



Способ получения энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.

В настоящем изобретении раскрыт способ получения энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата формулы (12)



включающий

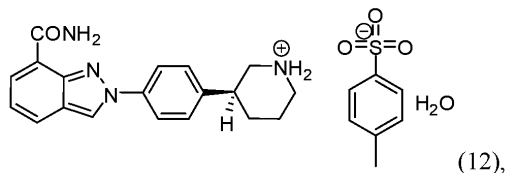
a) осуществление контакта смеси, содержащей (R)-нирапариб тозилат моногидрат и (S)-нирапариб тозилат моногидрат, с водой и первым органическим растворителем;

b) отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата; и

c) осуществление контакта указанного энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата со вторым органическим растворителем, водой или любой их комбинацией с получением кристаллической формы энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.

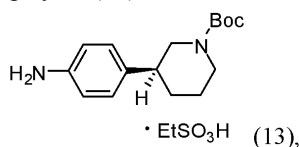
В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает мокрый помол кристаллической формы энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает прокалывание указанного энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.

Также в настоящем изобретении раскрыт способ получения энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата формулы (12)

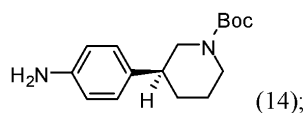


включающий

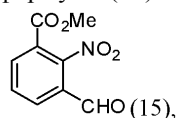
a) осуществление контакта соли формулы (13)



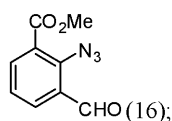
с гидроксидом натрия и толуолом с получением соединения формулы (14)



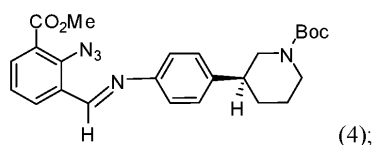
b) осуществление контакта соединения формулы (15)



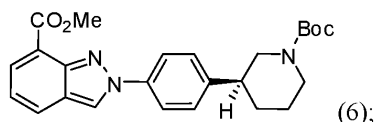
с азидом натрия, этилацетатом и ДМСО с получением соединения формулы (16)



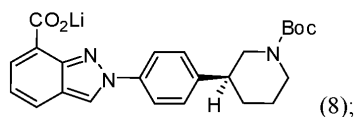
c) осуществление контакта соединения формулы (14) с соединением формулы (16) и ТФУК с получением соединения формулы (4)



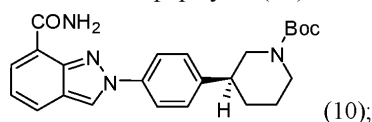
d) осуществление контакта соединения формулы (4) с трифторметансульфонатом меди (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), ТГФ и толуолом с получением соединения формулы (6)



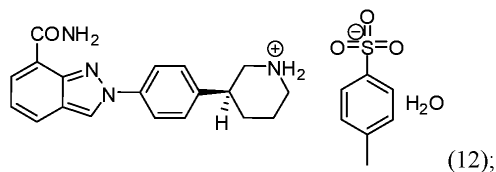
e) осуществление контакта соединения формулы (6) с гидроксидом лития и этанолом с получением соли формулы (8)



f) осуществление контакта соли формулы (8) и CDI, ТФУК, N,N-диметидформамидом (ДМФА) и гидроксидом аммония с получением соединения формулы (10)



g) осуществление контакта соединения формулы (10) с p-толуолсульфоновой кислотой моногидратом ($\text{pTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$) и ТГФ с получением (S)-нирапариба тозилата моногидрата формулы (12)



h) осуществление контакта (S)-нирапариба тозилата моногидрата формулы (12) с ацетонитрилом и водой с получением смеси;

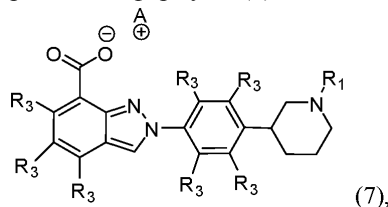
i) отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата; и

j) осуществление контакта указанного энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с ДМСО и водой с получением кристаллической формы энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает мокрый помол кристаллической формы энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает прокалывание указанного энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата с применением одного или более температурных циклов.

Соли формулы (7) и (8).

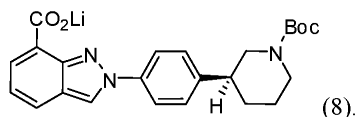
В настоящем изобретении раскрыта соль формулы (7)



где R_1 представляет собой H или аминозащитную группу; каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и А представляет собой катион.

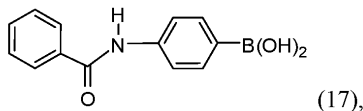
В некоторых вариантах реализации катион представляет собой катион металла. В некоторых вариантах реализации катион металла представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах реализации катион щелочного металла представляет собой катион лития.

В некоторых вариантах реализации соль формулы (7) имеет структуру формулы (8)

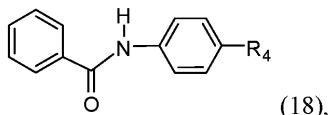


Способ получения соединения формулы (17).

В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (17)

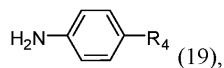


или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (18)



или его соли с *n*-бутиллитием и триизопропилборатом (B(Oi-Pr)₃), где R₄ представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает реакцию гидролиза.

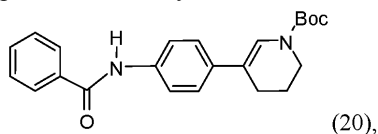
В некоторых вариантах реализации способ включает осуществление контакта соединения формулы (19)



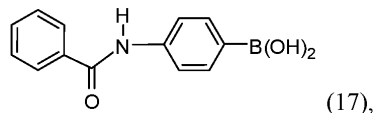
или его соли с бензоилхлоридом и органическим соединением, с получением соединения формулы (18) или его соли, где R₄ представляет собой уходящую группу.

Способ получения соединений формулы (20) и (26).

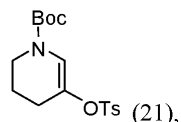
В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (20)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (17)

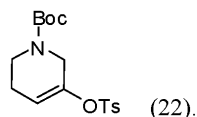


или его соли с солью формулы (21)

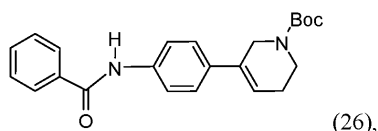


в присутствии катализатора.

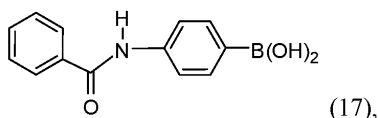
В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения формулы (17) или его соли дополнительно включает осуществление контакта соли формулы (22)



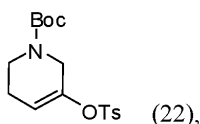
Также в настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (26)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (17)



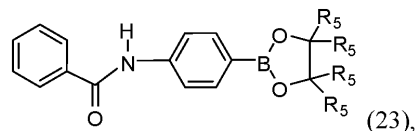
или его соли с солью формулы (22)



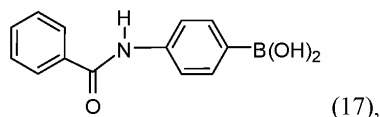
в присутствии катализатора.

Способ получения соединений формулы (23) и (24).

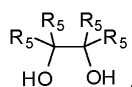
В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (23)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (17)

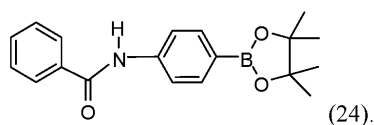


или его соли с



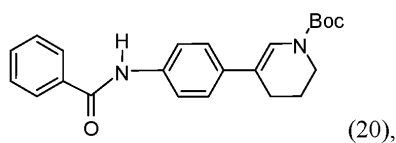
где каждый R₅ независимо представляет собой H или C₁₋₃ алкил.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (23) или его соль имеет структуру формулы (24)

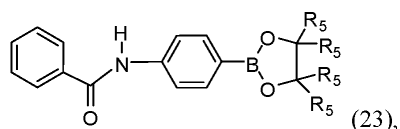


Способ получения соединений формулы (20) и (26).

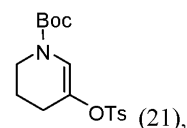
В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (20)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (23)

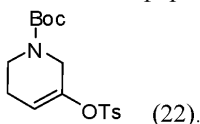


или его соли с солью формулы (21)

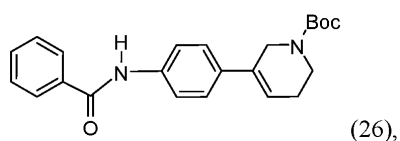


в присутствии катализатора.

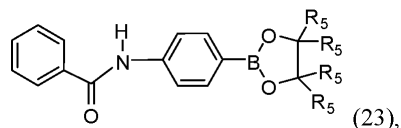
В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения формулы (23) или его соли дополнительно включает осуществление контакта соли формулы (22)



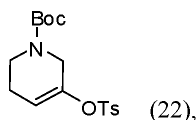
Также в настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (26)



или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (23)



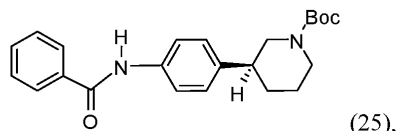
или его соли с солью формулы (22)



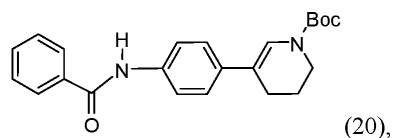
в присутствии катализатора.

Способ получения соединения формулы (25).

В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (25)

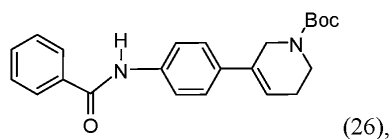


или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (20)



или его соли с лигандом.

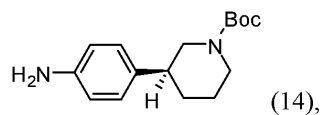
В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает осуществление контакта соединения формулы (26)



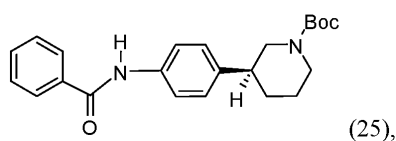
или его соли с лигандом.

Способ получения соединения формулы (14).

В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (14)



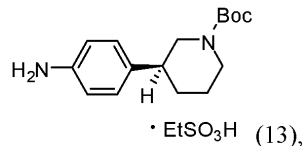
или его соли, включающий осуществление контакта соединения формулы (25)



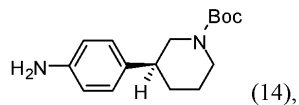
или его соли с основанием.

Способ получения соли формулы (13).

В настоящем изобретении раскрыт способ получения соли формулы (13)



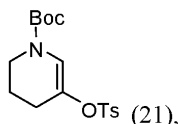
включающий осуществление контакта соединения формулы (14)



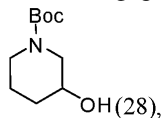
или его соли с кислотой.

Способ получения соединений формулы (21) и (22).

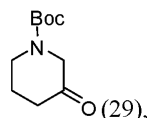
В настоящем изобретении раскрыт способ получения соединения формулы (21)



или его соли, включающий окисление соединения формулы (28)



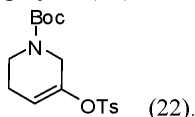
или его соли окислителем с получением соединения формулы (29)



или его соли; и

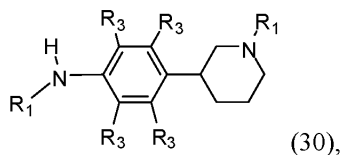
осуществление контакта соединения формулы (29) или его соли с *p*-толуолсульфоновым ангидридом. В некоторых вариантах реализации окислитель представляет собой 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМРО).

В некоторых вариантах реализации осуществление контакта соединения формулы (29) или его соли приводит к получению смеси соединения формулы (21) и соединения формулы (22)



Способ получения соединений формулы (30) и (25).

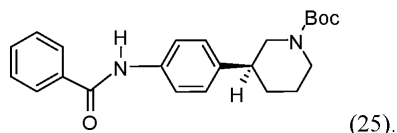
В настоящем изобретении раскрыта композиция формулы (30)



или его соль,

где каждый R₁ независимо представляет собой H или аминозащитную группу; и каждый R₃ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил.

В некоторых вариантах реализации соединение или его соль имеет структуру формулы (25)



Примеры

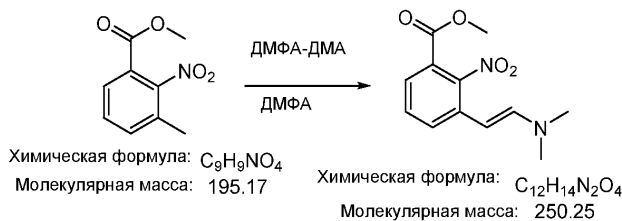
Приведенные ниже примеры иллюстрируют некоторые варианты реализации и аспекты изобретения. Специалисту в соответствующей области техники будет понятно, что можно осуществить различные модификации, дополнения, замены и т.д., не изменяя сущность и объем изобретения, и такие модификации и вариации входят в объем изобретения, который определяется следующей далее формулой изобретения. Далее настоящее изобретение проиллюстрировано приведенными ниже примерами, которые ни в коем случае не следует рассматривать как ограничение.

Пример 1. Синтез метил-3-формил-2-нитробензоата (альдегида А).

В примере 1 описан синтез соединения метил 3-формил-2-нитробензоат (альдегид А) (см. также фиг. 1).

Для синтеза соединения метил-3-формил-2-нитробензоата проводили двухэтапную реакцию.

Реакция 1.1. Синтез метил-3-(2-(диметиламино)винил)-2-нитробензоата.



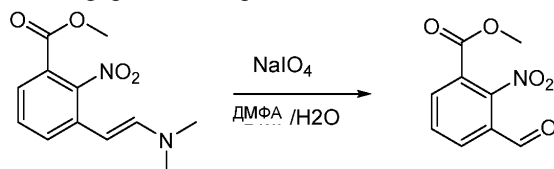
метил-3-метил-2-нитробензоат

метил-3-(2-(диметиламино)винил)-2-нитробензоат

В чистый реакционный сосуд загружали диметилформамид (ДМФА, 530 г) и метил-3-метил-2-нитробензоат (100.0 г, 1.0 экв.). Эту смесь встряхивали и нагревали до 130°C в защитной атмосфере азота. Добавляли по каплям N,N-диметилформамиддиметилацеталь (ДМФА-ДМА, 130 г, экв.), поддерживая температуру на уровне 130°. Эту смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч, а затем брали образец для проверки завершения реакции. После завершения реакции смесь охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 2 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали водой (5×130 мл). Влажный осадок на фильтре (83.3 г, 65 %) использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7.58 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.88 (d, J=13.4 Гц, 1H), 4.94 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.891 (s, 3H), 2.875 (s, 6H).

Реакция 1.2. Синтез метил-3-формил-2-нитробензоата.



метил-3-(2-(диметиламино)винил)-2-нитробензоат

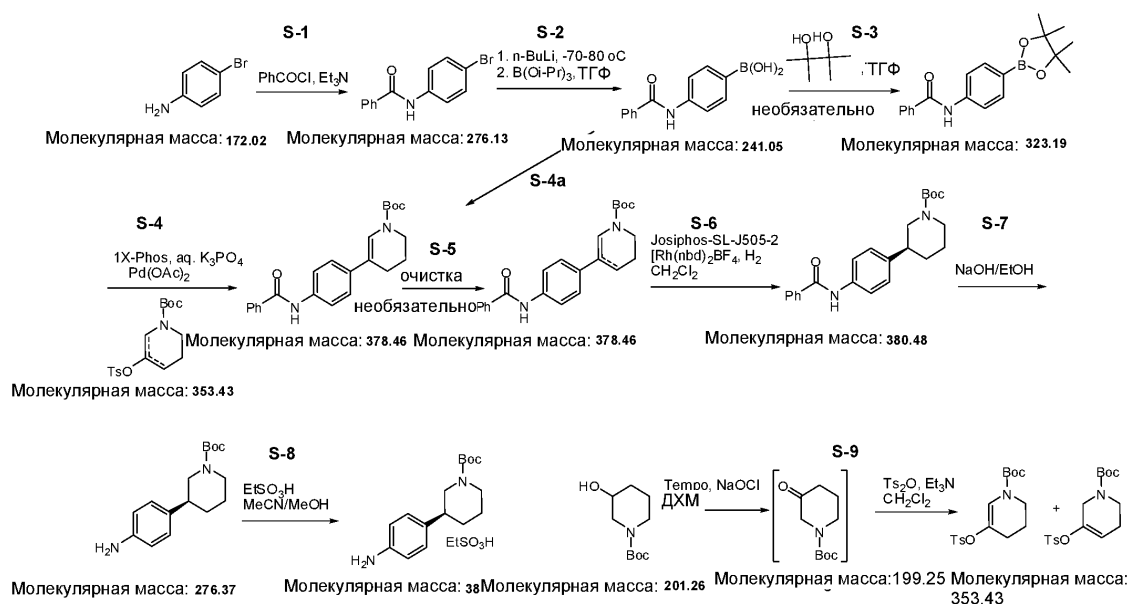
метил-3-формил-2-нитробензоат

В чистый, сухой реактор загружали ДМФА (525 г) и неочищенное промежуточное соединение (83.3 г, 330 ммоль, 1.0 экв.), полученное на предыдущем этапе. Эту смесь перемешивали при 33°C до полного растворения твердых веществ. Прозрачный раствор удаляли и помещали во флакон. В реакционный сосуд загружали деионизованную воду (640 г) и доводили температуру до 30°C. Добавляли твердый периодат натрия (NaIO_4 , 149.9 г, 2.1 экв.) и доводили температуру до 45°C. Раствор промежуточного енамина в ДМФА загружали в установленную сверху капельную воронку и медленно добавляли к перемешиваемому водному раствору периодата натрия. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 4 ч. Добавляли этилацетат (933 г) и перемешивали смесь в течение 1 ч при 35°C. Трехфазную фильтровали. Фильтрат переносили в чистый реакционный сосуд. Отфильтрованные твердые вещества разбавляли этилацетатом, смесь фильтровали и фильтрат в этилацетате объединяли с полученным ранее фильтратом. Объединенные фильтраты перемешивали в течение 30 мин при 35°C. Перемешивание прекращали и давали смеси отстояться в течение 30 мин. Слои разделяли и водную фазу смешивали с этилацетатом (225 г), охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 30 мин. Образующиеся твердые вещества удаляли фильтрацией. Слои разделяли и повторяли процесс. Полученный органический раствор промывали дважды водным раствором хлорида натрия (350 кг 1.5% NaCl). Конечный органический раствор давал отрицательный результат на присутствие йода с использованием бумаги с крахмалом. Органический раствор смешивали с активированным углем (20 г) и перемешивали в течение 6 ч при 75°C. Эту смесь охлаждали до 45°C и фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат в этилацетате концентрировали при пониженном давлении (<40°C) до конечного объема от 125 до 167 мл. Эту смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 6 ч. Продукт выделяли фильтрацией и сушили под вакуумом при 25°C, в результате чего получали альдегид А в виде истого светло-желтого вещества (56.6 г, 80%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 9.95 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.77 (t, J=8.0 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H).

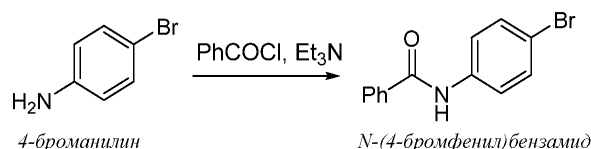
Пример 2. Синтез (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)бензоламиния этансульфоната (соль анилина с ЭСК).

В примере 2 описан синтез соединения (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)бензоламиния этансульфоната (соль анилина с ЭСК) (см. также фиг. 2).



Для синтеза соединения (8)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)бензоламиния этансульфоната (соль анилина с ЭСК) проводили многоэтапную реакцию.

Реакция S-1. Синтез N-(4-бромфенил)бензамид.



4-броманилин (100 г, 581 ммоль, 1.0 экв.) загружали в чистый реакционный сосуд. Добавляли тетрагидрофуран (ТГФ, 410 мл) и перемешивали смесь до образования прозрачного раствора. Добавляли триэтиламин (ТЭА, 60 г, 593 ммоль, 1.02 экв.) и охлаждали смесь до примерно -5°C , добавляли по каплям бензоилхлорид (80 г, 569 ммоль, 0.98 экв.), поддерживая температуру на уровне примерно 0°C . Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Медленно по каплям добавляли воду (1000 г) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре неочищенный твердый продукт выделяли фильтрацией, а осадок на фильтре промывали водой (2×200 мл). Влажный осадок на фильтре выделяли и сушили под вакуумом при температуре не выше 50°C в течение 40 ч, в результате чего получали 156 г (97%) N-(4-бромфенил)бензамида.

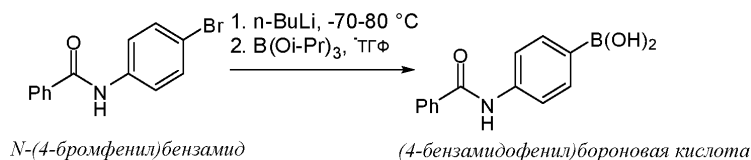
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 10.383 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5, 2H), 7.79 (d, J=8.5, 2H), 7.61-7.52 (m, 5H);

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 100.61 МГц) 166.136, 139.063, 135.191, 132.173, 131.896, 128.884, 128.155, 122.687, 115.797;

масс-спектроскопия высокого разрешения: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrNO}$ 276.0019;

эксп: 276.0025.

Реакция S-2. Синтез (4-бензамидофенил)бороновой кислоты.



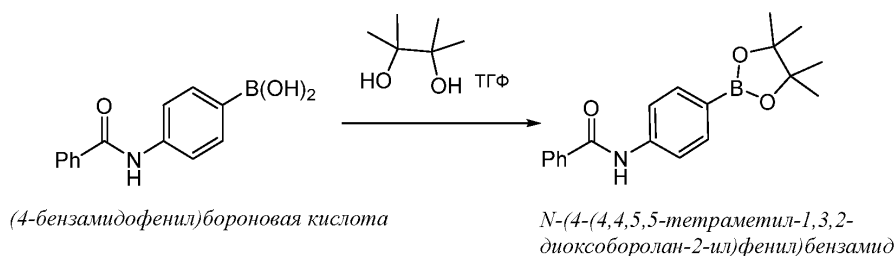
В реакционный сосуд загружали N-(4-бромфенил)бензамид (100 г, 362 ммоль, 1.0 экв.) и ТГФ (2090 мл). Эту смесь перемешивали при температуре примерно 25°C до растворения твердых вещества, а затем охлаждали до примерно $-85\text{--}70^\circ\text{C}$. В отдельный реактор загружали 2.5 н-бутиллитий в гексане (104 г, 375 ммоль, 1.0 экв.), который медленно добавляли к раствору броманилина в ТГФ, поддерживая внутреннюю температуру на уровне от -85 до -70°C . Полученную смесь перемешивали при -85 и -70°C в течение еще 30 мин. Вторую порцию 2.5 н. н-бутиллития в гексане (149 г, 538 ммоль, 1.5 экв.), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -85 до -70°C . После завершения добавления смесь перемешивали при температуре примерно $-85\text{--}70^\circ\text{C}$ в течение примерно 30 мин и медленно добавляли триизопропилборат (270 г, 1.4 моль, 4.0 экв.), поддерживая температуру при $-85\text{--}70^\circ\text{C}$. Затем смесь перемешивали при от -85 до -70°C до достижения завершения реакции. Добавляли уксусную кислоту (200 г,

3.3 моль, 9.1 экв.), поддерживая температуру в диапазоне от -10 до 10°C. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч (рН приблизительно 5) и концентрировали до (550 мл, 5.5 об.) при пониженном давлении (при примерно 45°C). Температуру смеси доводили до 20°C и воду добавляли (1050 мл). Эту смесь перемешивали в течение 4 ч при 20°C и выделяли полученный неочищенный твердый продукт фильтрацией. Неочищенный продукт (приблизительно 146 г) загружали в реактор вместе с водой (650 г) и метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЕ, 450 г). Жидкую массу перемешивали при 20°C в течение примерно 4 ч. Эту смесь фильтровали и промывали полученное твердое вещество последовательно водой и МТБЕ. Осадок на фильтре сушили под вакуумом в течение 48 ч при примерно 55°C, в результате чего получали 80 г (92%) целевой бороновой кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 10.251 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.2, 4H), 7.74 (d, J=3.2, 4H), 7.58-7.54 (m, 1H);
¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 100.61 МГц) 166.085, 141.309, 135.461, 135.184, 132.042, 128.855, 128.141, 119.508;

масс-спектропия высокого разрешения: m/z: [M+H]⁺ расч. для C₁₃H₁₃BNO₃ 241.1019;
 эксп.: 241.1015.

Реакция S-3 (необязательный этап). Синтез N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензамид.



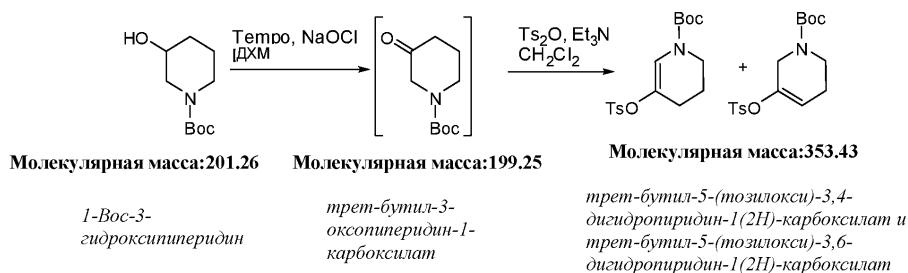
В реактор загружали ТГФ (720 г), а затем промежуточную бороновую кислоту ((4-бензамидофенил)бороновую кислоту) (100 г, 1.0 экв.) и пинакол (60 г, 1.2 экв.). Эту смесь перемешивали и нагревали до 65°C в течение 4 ч. Эту смесь нагревали до 75°C и концентрировали до 4.0 объемов (об.) при атмосферном давлении. Эту смесь охлаждали до 50°C и концентрировали до 2.0 об. при пониженном давлении при примерно 50°C. Медленно добавляли н-гептан (1030 мл), поддерживая температуру на уровне 50°C. Эту смесь перемешивали в течение 3 ч при 50°C, охлаждали до 5°C на протяжении 2 ч и перемешивали при 5°C в течение 6 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали н-гептаном. Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом при 45°C, в результате чего получали целевой продукт в виде белого твердого вещества (139 г, 100 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7.89 (d, J=7 Гц, 3H), 7.85 (d, J=8 Гц, 2H), 7.70 (d, J=8 Гц, 2H), 7.57 (d, J=7 Гц, 2H), 7.28 (dd, J=7 Гц, J=8 Гц, 2H), 1.374 (s, 12H);

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 100.61 МГц) 166.201, 142.541, 135.607, 135.301, 132.144, 128.863, 128.192, 119.741, 83.948, 25.173;

масс-спектропия высокого разрешения: m/z: [M+H]⁺ расч. для C₁₉H₂₂BNO₃ 323.1802;
 эксп.: 323.1798.

Реакция S-9. Синтез трет-бутил-5-(тозилокси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и трет-бутил-5-(тозилокси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата.



В чистый реакционный сосуд загружали дихлорметан (800 г) и 1-Терц-бутил-3-гидроксипиперидин (100 г, 1.0 экв.). Эту смесь перемешивали и охлаждали до 0°C. Добавляли водный раствор бикарбоната натрия (500 г) и перемешивали смесь при 0°C.

Добавляли твердый бромид калия (2 г, 0.03 экв.), поддерживая температуру на уровне примерно 5°C. Добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМПО, 100 мг, 0.001 экв.) и давали смеси выстояться в течение 30 мин при 0°C. Медленно добавляли водный гипохлорит натрия (10%, 450 г, 1.2 экв.) на протяжении 5 ч при 0°C. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли водный сульфит натрия (20% 490 г, 1.6 экв.) на протяжении 1 ч при 0°C и перемешивали смесь в течение 40 мин при 0°C, давали выстояться и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали дважды дихлорметаном (500 г) при 0°C и промывали объединенные органические фазы водой (500 г) при

0°C. Слои разделяли и концентрировали органическую фазу до 450 мл вакуумной дистилляцией при примерно 25°C, после чего добавляли ДХМ (670 мл). Этот раствор охлаждали и использовали на следующем этапе без дополнительной обработки. Полученную как описано выше смесь охлаждали и добавляли ДХМ (670 г). Медленно при 0°C добавляли *p*-толуолсульфоновый ангидрид (180 г, 1.1 экв.), а затем триметиламин (ТЭА 95 г, 1.9 экв.), тоже при 0°C. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После нагревания до 25°C смесь перемешивали в течение 14 ч. Затем эту смесь охлаждали до 5°C и добавляли воду (530 г) на протяжении 1 ч при 5°C и перемешивали смесь в течение 1 ч при 5°C. Слои разделяли и органическую фазу дважды промывали водой (300 г). Органическую фазу обрабатывали активированным углем (10 г) в ДХМ (40 г). После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре смесь фильтровали через слой силикагеля (5 г). Фильтрат дважды промывали водой (310 г) и концентрировали до 250 мл вакуумной дистилляцией при примерно 50°C. Добавляли изопропиловый спирт (430 г) и концентрировали смесь 250 мл под вакуумом при примерно 50°C. Температуру доводили до 50°C и перемешивали смесь до образования прозрачного раствора. Медленно добавляли воду (290 г) на протяжении 3 ч при 50°C, перемешивали смесь при 50°C в течение 90 мин, а затем охлаждали до 15°C на протяжении 6 ч и выдерживали при этой температуре в течение еще 6 ч. Неочищенный продукт выделяли фильтрацией и промывали осадок на фильтре смесью IPA (изопропиловый спирт)/вода (1:2 мас./мас., 10 г). Влажный осадок на фильтре возвращали в реакционный сосуд и разбавляли 220 миллилитрами смеси IPA/вода (1:2 мас./мас.) в течение 30 мин при 15°C. Продукт выделяли вакуумной фильтрацией, промывали смесью IPA/вода (1:2 мас./мас., 10 г), и сушили под вакуумом при 45°C с получением целевого продукта (134.8 г, 77%).

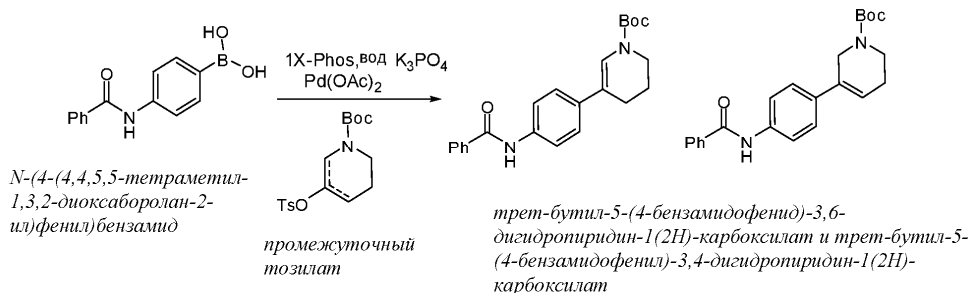
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7.82 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.75 (s, 0.3H) 6.48 (s, 0.7H), 3.42 (t, J=5.6, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.81 (t, J=5.6, 2H), 1.40 (s, 9H);

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100.61 МГц) 151.560, 145.086, 133.004, 132.362, 129.847, 129.723, 128.534, 128.359, 121.199, 120.654, 81.243, 41.761, 40.580, 28.352, 28.134, 25.290, 21.710, 21.134, 20.828;

масс-спектропия высокого разрешения: m/z: [M+NH₄]⁺ расч. Для C₁₇H₂₇N₂O₅S 371.1635;

эксп.: 371.1632.

Реакция S-4. Синтез трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.



В реактор загружали промежуточный тозилат: трет-бутил 5-(тозилокси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и трет-бутил 5-(тозилокси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, 112 г, 317 ммоль, 1.00 экв.) и ТГФ (884 мл). Температуру смеси доводили до 20°C и добавляли производное бороновой кислоты (80.0 г, 332 ммоль, 1.05 экв.), а затем добавляли водный раствор фосфата калия (30%, 571 г). Добавляли XPhos (680 мг, 0.005 экв.) и дезоксигенировали реакционную смесь пятью циклами вакуум/продувка азотом. Добавляли ацетат палладия (224 мг, 0.004 экв.), после чего следовали дополнительные циклы вакуум/продувка азотом. Смесь перемешивали и выдерживали при 65°C в течение 10 ч. После того как температуру доводили до 25°C, фазы разделяли и органическую фазу концентрировали до примерно 250 мл под вакуумом, после чего добавляли ДХМ (1050 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч, а затем фильтровали через вспомогательный фильтр, диатомовую землю. Фильтрат дважды промывали водой. Органическую фазу обрабатывали активированным углем (18 г). Эту смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и фильтровали через диатомовую землю с получением прозрачного раствора. Этот раствор концентрировали до примерно 300 мл при пониженном давлении (внутренняя температура <50°C). Добавляли 2-Ме ТГФ (440 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении (внутренняя температура <50°C). Добавляли *n*-гептан (1450 мл) и перемешивали смесь в течение примерно 2 ч при 45°C, а затем при примерно 15°C. Продукт выделяли фильтрацией и промывали осадок на фильтре смесью 2-МеТГФ/*n*-гептан (1:3 об./об.), а затем *n*-гептаном. Влажный продукт сушили под вакуумом при температуре от 40 до 60°C, в результате чего получали 92 г (86.2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8.20 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64-7.33 (mm, 8H), 6.19 (br s, 0.13H), 4.23 (br s, 0.27H), 3.58 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.55 (s, 9H);

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100.61 МГц) 165.822, 165.742, 155.024, 152.960, 152.443, 136.081, 135.046, 131.735, 128.717, 127.076, 125.560, 124.867, 124.0634, 122.847, 122.505, 120.383, 120.281, 115.818, 81.054, 80.893, 42.293, 41.265, 28.527, 28.367, 24.174, 23.788, 21.710;

масс-спектрокопия высокого разрешения: m/z : $[M+H]^+$ расч. для $C_{23}H_{27}N_2O_3$ 379.2016; эксп.: 379.2016.

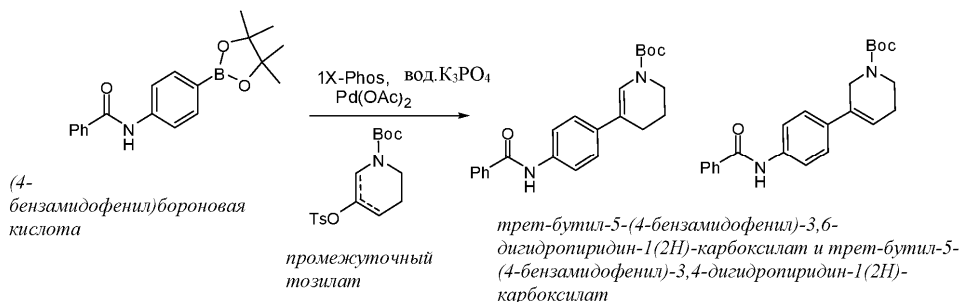
Дополнительно протестировали несколько различных оснований, растворителей и лигандов (например, фосфиновых лигандов); результаты приведены в таблице ниже.

| % прод. | Основание | Растворитель | Лиганд |
|---------|------------|-------------------------------|----------|
| 88.4 | CS_2CO_3 | N,N -диметидформамид (ДМФА) | X-Phos |
| 87.2 | K_3PO_4 | ДМФА | X-Phos |
| 86.9 | CS_2CO_3 | т-бутанол | X-Phos |
| 86.2 | CS_2CO_3 | ДМФА | xantphos |
| 85.9 | K_3PO_4 | ДМФА | Davephos |
| 85.9 | K_3PO_4 | т-бутанол | Davephos |
| 84.9 | K_3PO_4 | Диметоксизтан (ДМЭ) | Davephos |
| 83.5 | K_3PO_4 | т-бутанол | X-Phos |
| 82.1 | K_3PO_4 | ДМЭ | X-Phos |
| 81.2 | K_3PO_4 | ДМЭ | JohnPhos |
| 81.2 | CS_2CO_3 | ДМЭ | Davephos |
| 80.2 | CS_2CO_3 | ацетонитрил | xantphos |

Примечания:

- 1) % продукта = $100 \times \text{продукт} / (\text{все основные пики в линиях ЖХ})$, процент площади в ЖХ;
- 2) 5 мг тозилата, соотношение бороновой кислоты к тозилату 1.3:1, 4 моль.% $Pd(OAc)_2$, лиганд/ Pd =1.25 для xantphos, 2.0 для X-Phos, 2.0 экв. основания по отношению к бороновой кислоте, 200 мкл растворителя, $90^\circ C$ 18 ч;
- 3) растворитель содержит 25% воды.

Реакция S-4а. Синтез трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата и трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата.



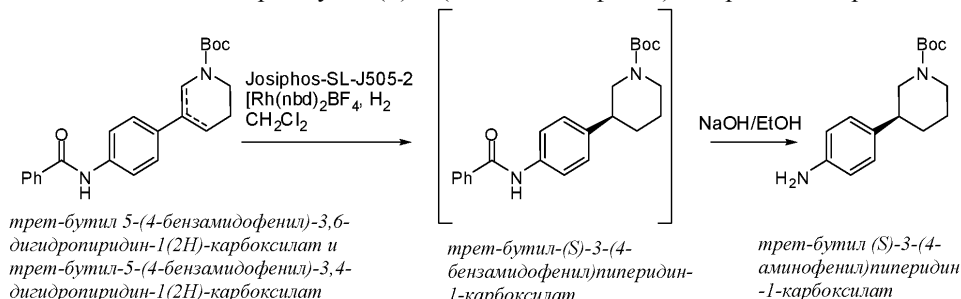
В реакционный сосуд помещали ТГФ (639 мл) и промежуточный тозилат (трет-бутил-5-(тозилокси)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат и трет-бутил 5-(тозилокси)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат) (100 г, 284 ммоль, 1.00 экв.) и промежуточный пинаколовый борат (96 г, 297 ммоль, 1.05 экв.). Смесь перемешивали и доводили температуру до $20^\circ C$. Готовили свежий раствор фосфата калия (192 г) в воде (360 мл) и добавляли по каплям. Добавляли XPhos (640 мг, 0.005 экв.) и дезоксигенировали реакционную смесь циклами вакуум/продувка азотом. Добавляли ацетат палладия (250 мг, 0.004 экв.), а затем выполняли дополнительные циклы вакуум/продувка азотом. Эту смесь нагревали до $65^\circ C$ и выдерживали при этой температуре в течение 10 ч. Температуру доводили до $25^\circ C$ и разделяли фазы. Органическую фазу концентрировали до примерно 300 мл под вакуумом, после чего добавляли ДХМ (1011 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч, а затем фильтровали через вспомогательный фильтр (диатомовая земля). Фильтрат промывали дважды водой. Органическую фазу обрабатывали активированным углем (15 г) при $25^\circ C$ в течение 2 ч и загружали фильтровальную добавку -диатомовую землю. Эту смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре дихлорметаном. Раствор концентрировали при пониженном давлении при приблизительно $50^\circ C$. Добавляли 2-Ме-ТГФ (550 мл) и концентрировали смесь до 350 мл при пониженном давлении при примерно $50^\circ C$. Добавляли н-гептан (850 мл) при $45^\circ C$. Эту смесь перемешивали в течение 2 ч при $45^\circ C$ и охлаждали до $15^\circ C$ на протяжении 4-6 ч. Продукт выделяли фильтрацией, а осадок на фильтре промывали смесью 2-МеТГФ/н-гептан (1:3 об./об., 200 г), а затем н-гептаном (300 г). Влажный продукт сушили под вакуумом при $40\text{-}60^\circ C$, в результате чего получали 98.8 (91%) продукта. Характеристики продукта приведены выше.

Реакция S-5 (необязательная). Очистка трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата и трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата.

В реакционный сосуд загружали неочищенное ненасыщенное производное анилина (трет-бутил 5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат и трет-бутил 5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат, 100 г), а затем ацетонитрил (ACN, 316 г). Эту смесь перемешивали

в течение 1 ч при 75°C, после чего добавляли ацетонитрил (143 мл). Медленно добавляли воду (291 г) при 75°C. Эту смесь перемешивали в течение 2 ч при 75°C, а затем медленно охлаждали до 4°C на протяжении 6 ч и выдерживали при 4°C в течение еще 5 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали осадок на фильтре смесью ацетонитрил:вода (2:1, 75 г), а затем водой (100 г). Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом в течение 48 ч при 45°C, в результате чего получали очищенный продукт (96.0 г, 96 %).

Реакция S-6 и S-7. Синтез трет-бутил (S)-3-(4-бензамидофенил)пиперидин-1-карбоксилата.



В реакционный сосуд для гидрогенирования загружали (трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и трет-бутил-5-(4-бензамидофенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, 100 г), Josiphos-SL-J505-2 (770 мг), катализатор Rh(nbd)₂BF₄ (500 мг) и ДХМ (320 г). Смесью дегазировали последовательными циклами вакуумирование/обратное заполнение азотом. Эту смесь насыщали газообразным водородом последовательными циклами вакуум/водород под давлением до 1.55 МПа (224 фунтов/кв. дюйм). Температуру смеси повышали до 40°C и перемешивали смесь в течение 19 ч под давлением водорода 1.55 МПа (224 фунтов/кв. дюйм). Эту смесь охлаждали до 20°C, дегазировали пятью последовательными циклами вакуум/обратное заполнение водородом. Если реакция не завершалась, проводили ещё один цикл гидрогенирования. После завершения реакции добавляли ДХМ (231 г) и фильтровали смесь для удаления катализатора. Осадок на фильтре споласкивали дихлорметаном (58 г) и концентрировали фильтрат под вакуумом до 210 мл при примерно 55°C. Добавляли этанол (350 мл) и концентрировали смесь под вакуумом до 420 мл при приблизительно 55°C, повторяли ещё два раза. Добавляли этанол (115 мл) с водным гидроксидом натрия (30%, 347 г). Смесью нагревали при 80°C до завершения реакции. Эту смесь охлаждали до 15°C и добавляли воду (996 г). Смесью перемешивали при 15°C в течение 1.5 ч и выделяли продукт фильтрацией. Осадок на фильтре промывали водой и сушили влажный осадок на фильтре под вакуумом при 50°C, в результате чего получали продукт (71 г, 96 %).

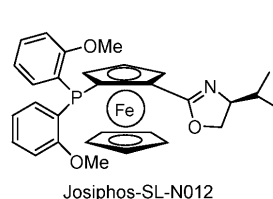
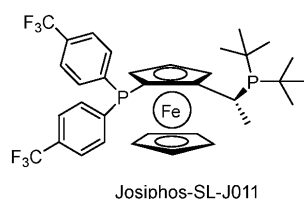
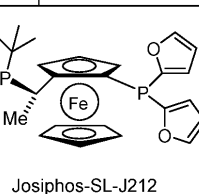
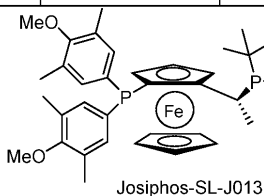
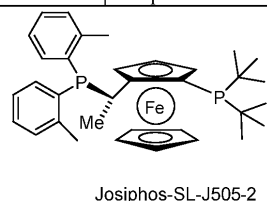
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7.02 (d, J=8 Гц, 2H), 6.62 (d, J=8 Гц, 2H), 4.135 (br s, 2H), 3.601 (s, 2H), 2.69-2.557 (m, 3H), 1.74, (m, 1H), 1.611 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.529 (s, 9H);

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100.61 МГц) 154.892, 144.947, 133.667, 127.893, 115.206, 51.017, 44.243, 43.861, 41.703, 31.947, 28.710, 28.520, 25.611;

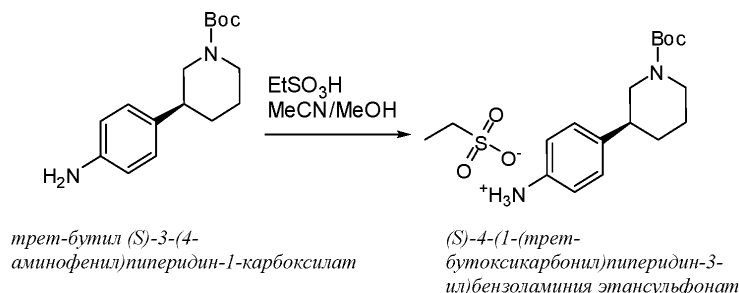
масс-спектрокопия высокого разрешения: m/z: [M+H]⁺ расч. для C₁₂H₁₇N₂O₂ 221.1285; эксп.: 221.1282.

Дополнительно тестировали еще несколько хиральных лигандов и растворителей; результаты показаны ниже.

| Номер | Лиганд | Растворитель | Превращение (%) | Э.И. (%) |
|-------|--------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|
| 1 | Josiphos-SL-J505-2 | CH ₂ Cl ₂ | > 99 | 79 |
| 2 | Josiphos-SL-J013 | Me-ТГФ | 12 | 73 |
| 3 | Josiphos-SL-J212 | Me-ТГФ | 36 | 82 |
| 4 | Josiphos-SL-J011 | Me-ТГФ | < 5 | Не определено |
| 5 | Josiphos-SL-N012 | MeOH | 90 | 60 |



Реакция S-8. Синтез (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)бензоламиния этансульфоната.



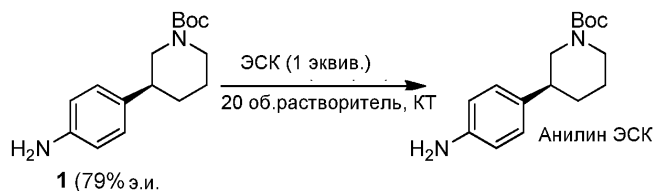
В реакционный сосуд загружали трет-бутил (S)-3-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилат (100 г, 362 ммоль, 1.0 экв.) и ацетонитрил (959 г). Температуру доводили до 25°C и добавляли микрокристаллическую целлюлозу (10 г). Эту смесь перемешивали в течение 1.5 ч и фильтровали. Осадок на фильтре споласкивали ацетонитрилом (489 г). Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли метанол (126 г). Готовили раствор этансульфоновой кислоты (42.6 г, 1.07 экв.) в ацетонитриле (87 г). Часть этого раствора добавляли (20%) к реакционной смеси при 0°C. Добавляли заправки анилинэтансульфоната (260 мг). Полученную смесь перемешивали при примерно 20°C в течение 2 ч, после чего медленно добавляли оставшийся раствор этансульфоната (106.08 г) на протяжении 13 ч при 0°C. Эту смесь перемешивали в течение 8 ч при 0°C и выделяли кристаллический продукт фильтрацией. Осадок на фильтре промывали смесью метанола и ацетонитрила (4%), а затем ацетонитрилом. Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом в течение 20 ч при 20°C с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (108.5 г, 77.6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9.90 (br s, 3H), 7.49 (d, J=8 Гц, 2H), 7.25 (d, J=8 Гц, 2H), 4.12 (br s, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.106 (t, J=7 Гц, 3H);

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 100.61 МГц) 154.324, 143.759, 131.021, 128.826, 123.452, 79.172, 45.654, 41.936, 31.670, 28.556, 25.450, 25.363, 10.299;

масс-спектрокопия высокого разрешения: m/z: [M+H]⁺ расч. для C₁₂H₁₇N₂O₂ 221.1285; эксп.: 221.1282.

Дополнительно получение соли ЭСК из 4 различных систем растворителей позволяло повысить э. и. до 85-98% э. и. Результаты показаны ниже.



2: Растворитель: MeCN(э.и. 85%, выход 89%)

3: Растворитель: 7.5% MeOH/MeCN(э.и. 95%, выход 70%)

4: Растворитель: 10% MeOH/MeCN(э.и. 95%, выход 56%)

5: Растворитель: 40% ДХМ/MeCN(э.и. 98%, выход 51%)

Образование соли ЭСК с увеличением э. и. при комнатной температуре

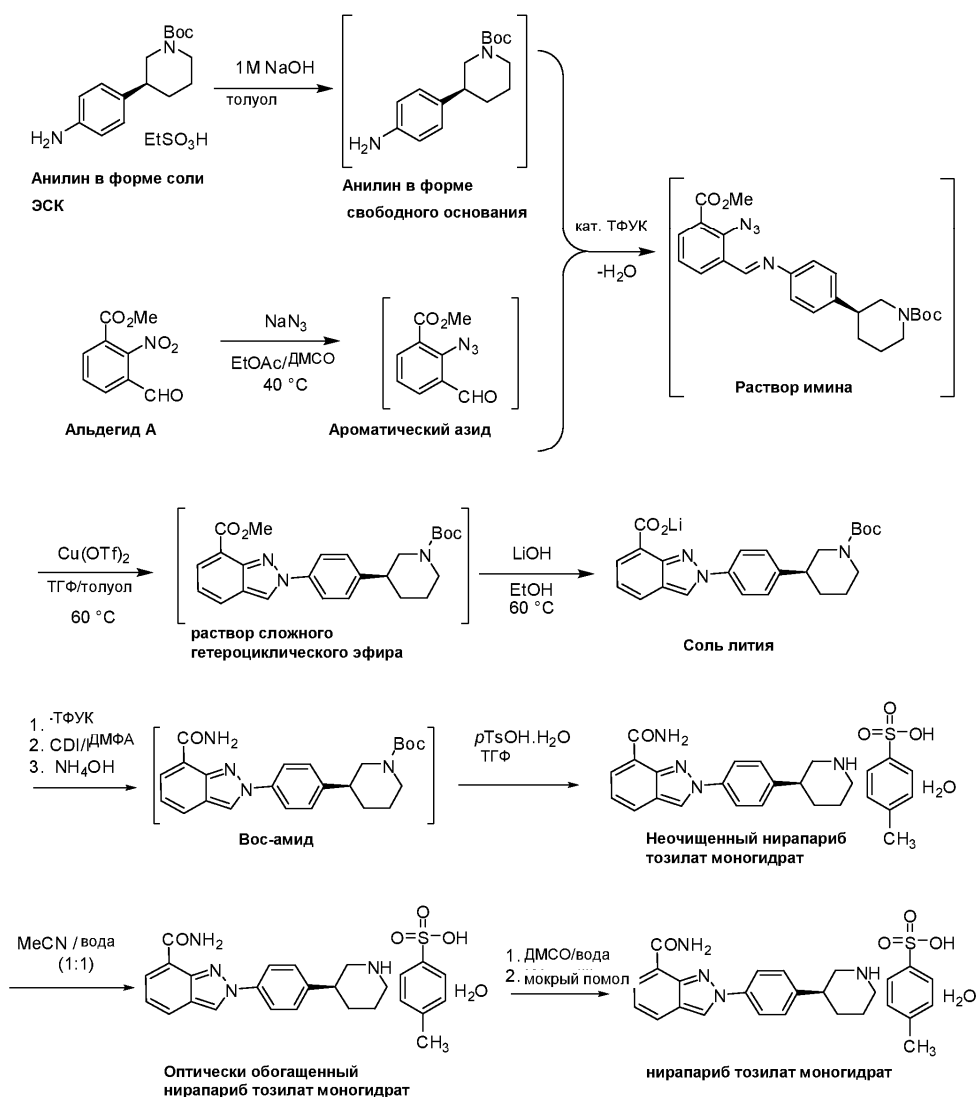
| Растворитель | Время (ч) | Объем (мл/г) | э. и. (МС) (%) | э. и. выделенног о твердого вещества (%) | Выход извлечения при выделении (%) |
|----------------|------------------|-------------------|----------------|--|------------------------------------|
| MeCN | 0.5 ^b | 14.3 ^a | 79 | 85 | 89 |
| 7.5% MeOH/MeCN | 1 ^b | 15.4 ^a | 79 | 94.5 | 68 |
| 7.5% MeOH/MeCN | 19 ^b | 15.4 ^a | 79 | 95.5 | 72 |
| 10% MeOH/MeCN | 1 ^b | 15 ^a | 79 | 95 | 56 |
| 40% ДХМ/MeCN | 1 ^b | 15 ^a | 79 | 98 | 51 |

^a Объем по отношению к соли (20 об. по отношению к свободному основанию).

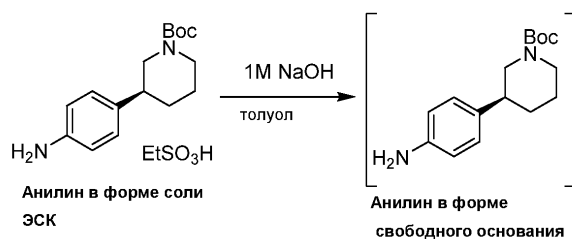
^b Указывает время жидкой массы после завершения образования соли.

Пример 3. Синтез нирапариба тозилата моногидрата.

В примере 3 описан синтез соединения нирапариба тозилата моногидрата (см. также фиг. 3).

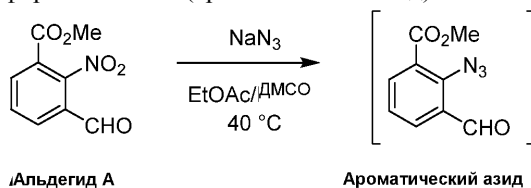


Синтез трет-бутил-(S)-3-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилата (анилина в форме свободного основания).



Водный гидроксида натрия (1 н., 649 мл, 675 г, 1.2 экв., 3.13X) медленно добавляли к охлажденной (15°C) суспензии анилина в форме соли ЭСК (210 г, 541 ммоль) в толуоле (2730 г). Эту смесь перемешивали в течение 1 ч и давали слоям установиться. Фазы разделяли и органическую фазу нагревали до 23°C и промывали водой (730 мл, обычно 3 раза) до достижения pH водного раствора от 7 до 8. Получали светло-желтый раствор (приблизительно 2830 г), получая таким образом почти количественный выход анилина в форме свободного основания.

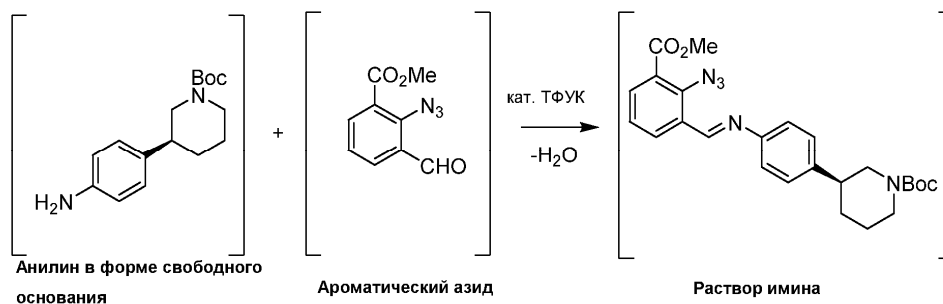
Синтез метил 2-азидо-3-формилбензоат (ароматический азид).



Смесь азид натрия (32.6 г, 1.05 экв.) в ДМСО (440 г) перемешивали при примерно 25°C в течение 20 мин, после чего добавляли этилацетат (450 г) и метил 3-формил-2-нитробензоат (альдегид А, 100 г,

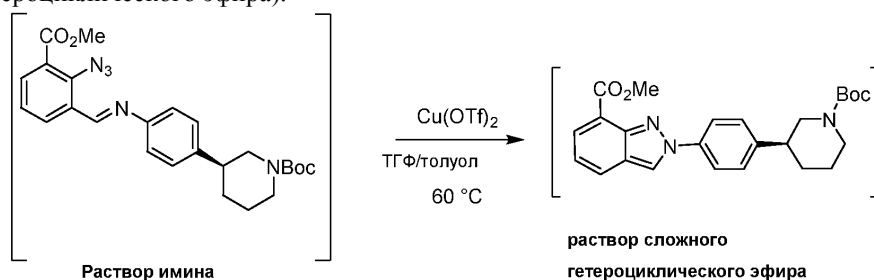
1.0 экв.). Эту смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение примерно 3 ч при продувании азотом. Затем к перемешиваемой смеси добавляли этилацетат (450 г) и воду (500 г) при 35°C. Фазы разделяли и нижнюю (водную фазу) экстрагировали этилацетатом (450 г) при 35°C. Объединенные органические фазы промывали водой при 20°C, в результате чего получали продукт в форме раствора в этилацетате.

Синтез трет-бутил-(S,E)-3-(4-((2-азидо-3-(метоксикарбонил)бензилиден)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (имина).



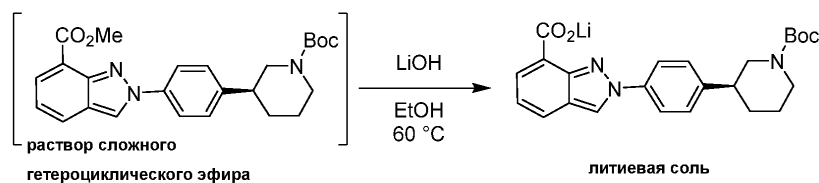
К раствору ароматического азида в этилацетате, полученному как описано выше, добавляли 98% раствора анилина в форме свободного основания в толуоле (97% раствор по массе), полученного на предыдущем этапе. Эту смесь концентрировали до примерно 2 л под вакуумом при 45°C. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли трифторуксусную кислоту (55 мг, 0.001 экв.). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно одного часа, после чего концентрировали до примерно 1 л под вакуумом при примерно 50°C. После охлаждения до комнатной температуры раствор использовали непосредственно на следующем этапе.

Синтез метил-(S)-2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)фенил)-2H-индазол-7-карбоксилата (сложного гетероциклического эфира).



К перемешиваемой суспензии трифлата меди (II) (900 мг, 0.005 экв.) в ТГФ (1.78 л) при 60°C добавляли по каплям на протяжении 4 ч раствор имина, полученный, как описано выше. После завершения добавления смесь перемешивали в течение примерно 3 ч при 60°C, а затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель заменяли на этанол путем добавления этанола (1 л) и концентрировали до примерно 0.8 л под вакуумом при 50°C. Это повторяли три раза и получали раствор сложного гетероциклического эфира в этаноле. Этот раствор использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Синтез (S)-2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)фенил)-2H-индазол-7-карбоксилата лития (литиевой соли).



Перемешиваемую суспензию гидроксида лития моногидрата (22.4 г, 1.2 экв.) в этаноле (560 мл) нагревали до 60°C. По каплям на протяжении 4 ч добавляли раствор сложного гетероциклического эфира в этаноле (приблизительно 0.8 л, приготовлен, как описано выше), поддерживая температуру при 60°C. Эту смесь перемешивали при 60°C в течение примерно 2 ч до завершения реакции. Смесь охлаждали до примерно 10°C и концентрировали вакуумной дистилляцией при примерно 50°C до 1.2 л. Температуру доводили до 65°C и медленно добавляли к перемешиваемой смеси н-гептан (820 мл) на протяжении 8 ч при 65°C. Эту смесь охлаждали до 23°C, а затем перемешивали в течение примерно 8 ч при комнатной температуре. Полученное твердое вещество выделяли фильтрацией и промывали смесью этанол/н-гептан (1:1 об.:об.), а затем н-гептаном. Сырой продукт сушили под вакуумом при примерно 50°C, в результате чего получали 176 г литиевой соли (86%).

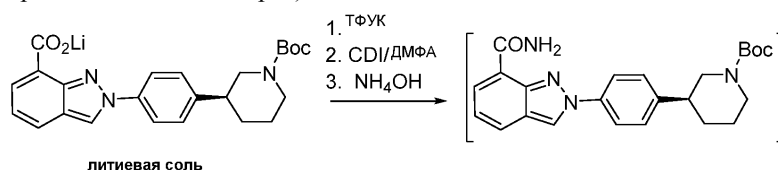
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.2 Гц, 3H), 7.79 (d, J=8.0, 1H), 7.34 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.15 (dd, J=8.0, 7.2 Гц, 1H), 3.97 (br d, J=12, 1H), 2.78 (br s, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.42 (s, 9H);

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 100.61 МГц) 167.85, 154.35, 148.51, 144.13, 138.48, 130.43, 128.45, 124.05, 122.77, 122.51, 122.32, 79.19, 41.98, 31.68, 28.59, 25.49;

масс-спектропия высокого разрешения: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 422.2074;

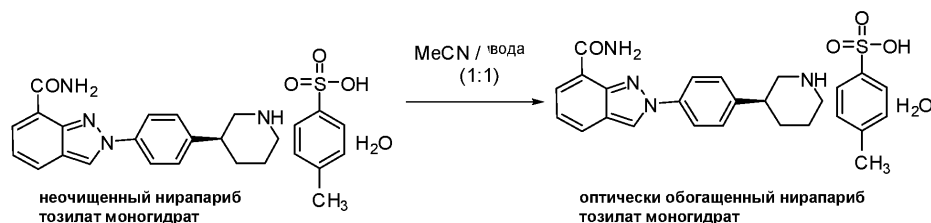
эсп.: 422.2068.

Синтез (S)-3-(4-(7-карбамоил-2H-индазол-2-ил)фенил)пиперидин-1-ия 4-метилбензолсульфонат моногидрат (нирапариб тозилат моногидрат).



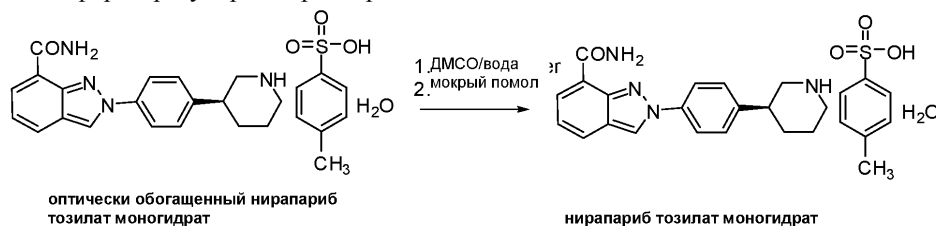
К суспензии литиевой соли (100 г, 1.0 экв.) в сухом ДМФА (420 мл) медленно добавляли трифторуксусная кислоты (28.4 г, 1.06 экв.) при 0-10°C. Эту смесь встряхивали в течение 30 мин и загружали порциями карбонилдиимдазол (CDI, 52.8 г, 1.39 экв.) при 0-10°C. Эту смесь нагревали до примерно 17-27°C, а затем оставляли перемешиваться в течение примерно 3-4 ч. После завершения реакции партию охлаждали до 5-10°C и медленно добавляли водный раствор гидроксида аммония (27.2 г, приблизительно 29 мас.% и 2.0 экв.), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне 5-20°C. Эту смесь нагревали до 15-23°C и встряхивали в течение примерно 30 мин. Добавляли воду (995 г), а затем этилацетат (1332 г). Эту смесь встряхивали в течение по меньшей мере 30 мин при 15-25°C, и давали смеси устояться. Слои разделяли, органическую фазу промывали водным раствором гидроксида аммония (140 мл, ~6%) в количестве, необходимом для полного удаления гетероциклической кислоты с Boc из раствора в этилацетате. Органический слой промывали 5% солевым раствором (3×340 мл). Органические фазы концентрировали до примерно 640 мл вакуумной дистилляцией. Добавляли ТГФ (845 г) и повторяли вакуумную дистилляцию до 640 мл. Температуру раствора снижали до 15-25°C и добавляли пара-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (pTsOH·H₂O) (99.5 г, 2.23 экв.). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 30 мин и нагревали с обратным холодильником в течение примерно 14 ч. После завершения реакции удаления Boc смесь охлаждали до 17-27°C и добавляли воды (89 г). Эту смесь перемешивали в течение 3-4 ч при примерно 17-27°C и выделяли неочищенный продукт фильтрацией. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном и сушили под вакуумом при ≤35°C с получением неочищенного нирапарива тозилата моногидрата (108 г, 91 %).

Оптическое обогащение.



К смеси ацетонитрила (1580 г) и воды (2000 г) добавляли неочищенный нирапариб тозилат моногидрат (100 г активного энантиомера). Эту смесь встряхивали в течение примерно 3 ч при 18-26°C. Эту смесь фильтровали через картридж, содержащий активированный уголь. Фильтрат концентрировали вакуумной дистилляцией при примерно 45°C до 1.340 мл. Смесь охлаждали до 15-25°C и выдерживали в течение 1 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали остаток на фильтре водой. Продукт сушили под вакуумом при примерно 45°C ч, в результате чего получали 90 г (87%) оптически обогащенного нирапарива тозилата моногидрата.

Физическая форма/регулировка размера частиц.



Воду (8.0 л) загружали в реакционный сосуд и доводили температуру до 20-30°C. Во второй реакционный сосуд загружали оптически обогащенный нирапариб тозилат моногидрат (1.00 кг), а затем ДМСО (4.39 кг). Эту смесь перемешивали и нагревали до 28-38°C и встряхивали до полного растворения твердых веществ. Затем этот раствор фильтровали в воду в первом реакционном сосуде, поддерживая температуру сосуда для кристаллизации на уровне 20-30°C. Эту смесь перемешивали в течение 1-2 ч. Необязательно полученную смесь можно перенести в другой реакционный сосуд с использованием мельницы влажного помола, если необходимо уменьшить размер частиц. Эту смесь встряхивали и нагревали, а затем медленно охлаждали. В случае необходимости этот температурный цикл (прокаливание) можно повторить. Конечный продукт выделяли фильтрацией, а остаток на фильтре промывали водой. Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом при примерно 45°C с получением 0.9 кг (90%) нирапариба тозилата моногидрата.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 8.97 (s, 1H), 8.15 (dd, J=0.9,7.1, 2H), 8.04 (d, J=8.6, 2H), 8.01 (dd, J=0.9, 8.4, 2H), 7.72 (d, J=8.1, 2H), 7.51 (d, J=7.9, 2H), 7.27 (dd, J=7.1, 8.4, 2H), 7.22 (d, J=7.7, 4H), 3.49-3.44 (om, 2H), 3.19-3.06 (om, 2H), 3.11 (om, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.09 (om, 2H), 1.94-1.87 (om, 2H);

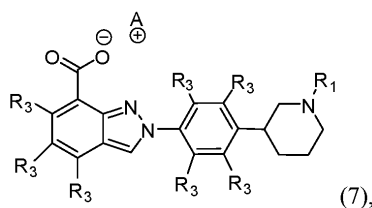
¹³C-ЯМР (100.6 МГц, CD₃OD) 169.6, 148.0, 143.6, 143.0, 141.8, 140.4, 131.7, 129.9, 129.7, 127.2, 127.0, 125.3, 124.1, 123.1, 122.3, 121.9, 50.1, 45.1, 41.0, 30.8, 23.9, 21.3;

масс-спектрокопия высокого разрешения: эксп.: m/z=321.1717 (расч. m/z 321.1710).

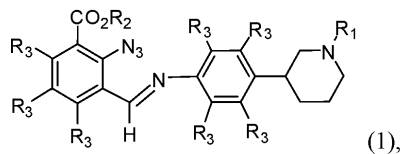
Хотя в настоящем изобретении показаны и описаны предпочтительные варианты реализации изобретения, для специалистов в данной области очевидно, что эти варианты реализации представлены исключительно в качестве примера. Для специалиста в данной области понятны различные вариации, изменения и замены, не выходящие за пределы изобретения. Следует понимать, что при реализации изобретения можно применять различные альтернативы вариантам реализации, описанным в настоящем изобретении. Предполагается, что объем изобретения определяется следующей далее формулой изобретения и что он охватывает способы и структуры в объеме пунктов этой формулы и их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

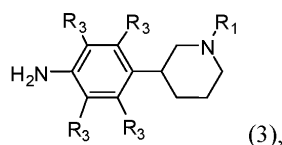
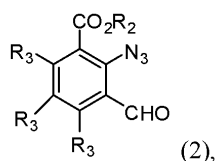
1. Способ получения соли формулы (7), включающий



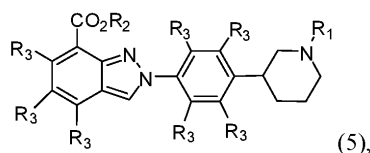
(a) получение соединения формулы (1) или его соли, включающее



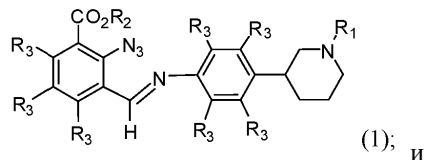
осуществление контакта соединения формулы (2) или его соли с соединением формулы (3) или его солью



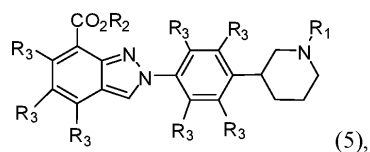
(b) получение соединения формулы (5) или его соли, состоящее из



осуществления контакта указанного соединения формулы (1) или его соли с солью меди в присутствии растворителей ТГФ и толуола



(с) осуществление контакта указанного соединения формулы (5) или его соли с гидроксидом щелочного металла



с получением соли формулы (7),

где R_1 представляет собой H или аминокзащитную группу;

R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил или арил; и

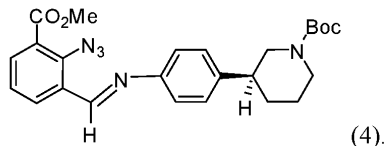
A представляет собой катион щелочного металла.

2. Способ по п.1, в котором на этапе (а) контакт осуществляют в присутствии трифторуксусной кислоты (ТФУК).

3. Способ по п.1 или 2, в котором R_1 представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметилэфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхороформиат (Troc).

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором R_1 представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc).

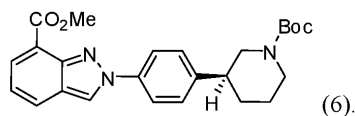
5. Способ по п.1, в котором соединение формулы (1) имеет структуру формулы (4)



6. Способ по п.1, в котором на этапе (b) соль меди представляет собой трифторметансульфонат меди (II) ($Cu(OTf)_2$).

7. Способ по п.1, в котором на этапе (b) контакт осуществляют в присутствии тетрагидрофурана (ТГФ).

8. Способ по п.1, в котором соединение формулы (5) на этапе (b) имеет структуру формулы (6)



9. Способ по п.1, где катион щелочного металла представляет собой катион лития.

10. Способ по п.9, в котором R_1 представляет собой аминокзащитную группу.

11. Способ по п.10, в котором аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), карбоксибензильную группу (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (Moz), ацетил (Ac), бензоил (Bz), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP), 2-нафтилметилэфир (Nap), тозил (Ts) или трихлорэтилхороформиат (Troc).

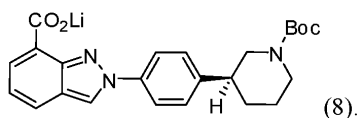
12. Способ по п.11, в котором аминокзащитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc).

13. Способ по любому из пп.1 или 9-12, в котором R_2 представляет собой C_{1-10} алкил.

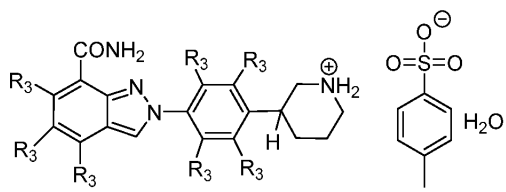
14. Способ по п.13, в котором R_2 представляет собой метил.

15. Способ по любому из пп.1 или 9-14, где каждый R_3 представляет собой H.

16. Способ по п.15, в котором соль формулы (7) имеет структуру формулы (8)

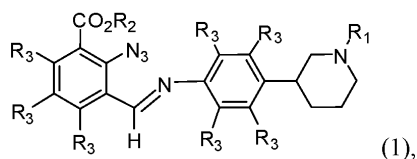


17. Способ получения гидратированной соли со следующей структурой:

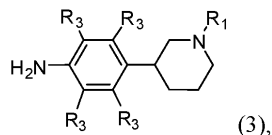
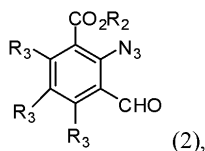


включающий

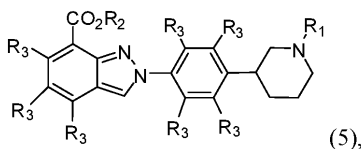
(a) получение соединения формулы (1) или его соли, включающее



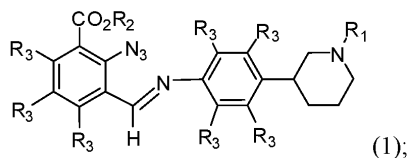
осуществление контакта соединения формулы (2) или его соли с соединением формулы (3) или его солью



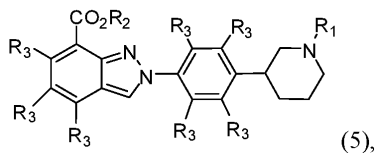
(b) получение соединения формулы (5) или его соли, состоящее из



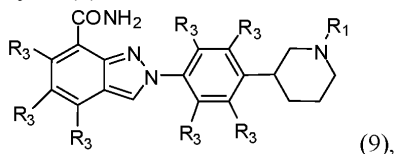
осуществления контакта указанного соединения формулы (1) или его соли с солью меди в присутствии растворителей ТГФ и толуола



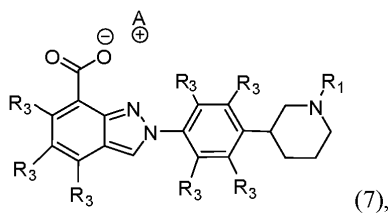
(c) осуществление контакта указанного соединения формулы (5) или его соли с гидроксидом щелочного металла



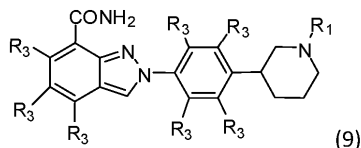
(d) получение соединения формулы (9) или его соли, включающее



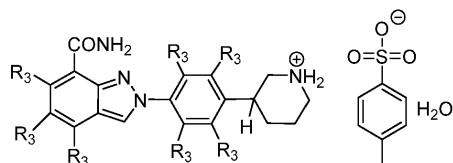
осуществление контакта соли формулы (7) с реагентом для реакций сочетания и гидроксидом аммония в присутствии кислоты



и (е) осуществление контакта указанного соединения формулы (9) или его соли



с моногидратом пара-толуолсульфоновой кислоты (pTSA·H₂O) с получением следующей структуры:

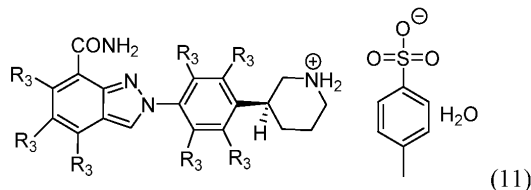


где R₁ представляет собой H или аминозащитную группу;

R₂ представляет собой H, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил;

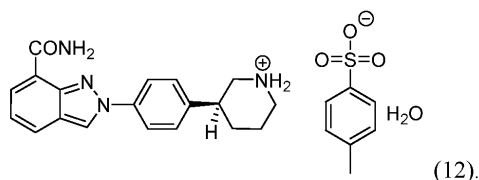
каждый R₃ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галогеналкил или арил; и А представляет собой катион щелочного металла.

18. Способ по п.17, в котором гидратированная соль имеет структуру формулы (11)



19. Способ по п.17 или 18, где каждый R₃ представляет собой H.

20. Способ по п.17, в котором соль формулы (11) имеет структуру формулы (12)



21. Способ по п.20, дополнительно включающий получение энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата формулы (12), включающий

(а) осуществление контакта смеси, содержащей (R)-нирапариб тозилат моногидрат и (S)-нирапариб тозилат моногидрат с водой и первым органическим растворителем;

(b) отделение (S)-нирапариба тозилата моногидрата от указанной смеси фильтрацией с получением энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата; и

(с) осуществление контакта указанного энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата со вторым органическим растворителем, водой или любой их комбинацией с получением кристаллической формы энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.

22. Способ по п.21, дополнительно включающий мокрый помол кристаллической формы энантимерно обогащенного (S)-нирапариба тозилата моногидрата.

23. Способ по п.21 или 22, в котором первый органический растворитель содержит ацетонитрил.

24. Способ по любому из пп.21-23, в котором при осуществлении контакта применяют отношение воды к первому органическому растворителю (об./об.), составляющее от примерно 200:1 до примерно 1:200.

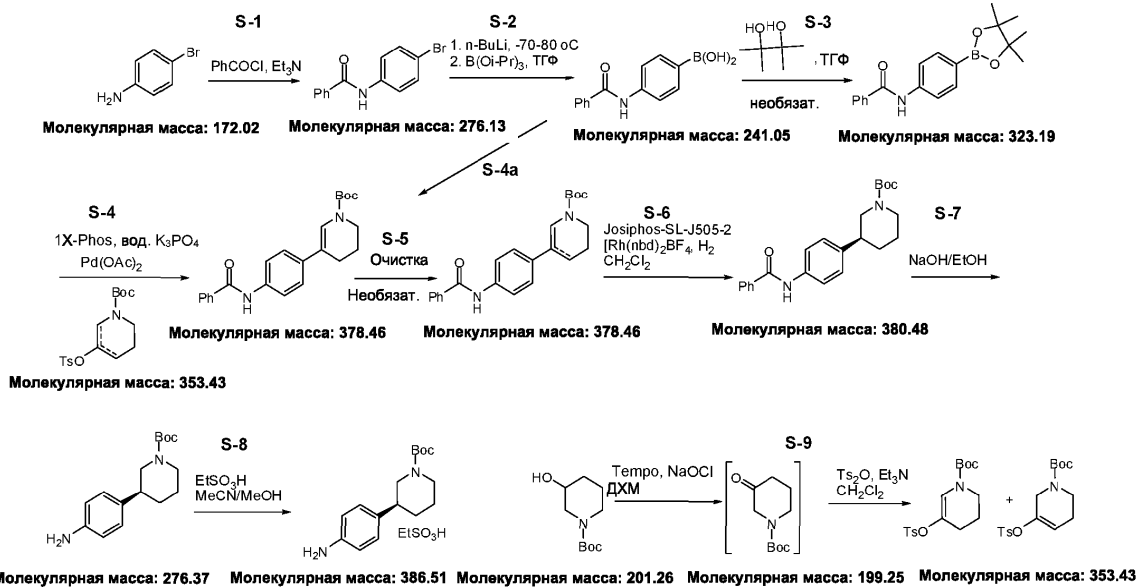
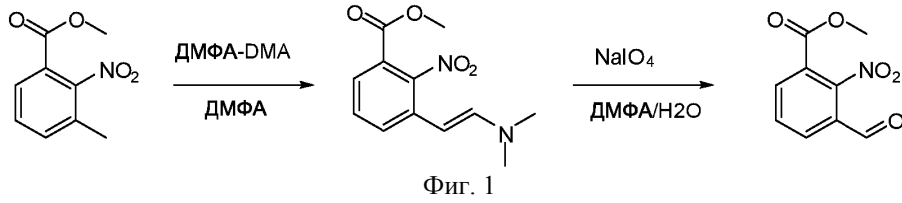
25. Способ по любому из пп.21-24, в котором отношение воды к первому органическому растворителю (об./об.) составляет от примерно 5:1 до примерно 1:5.

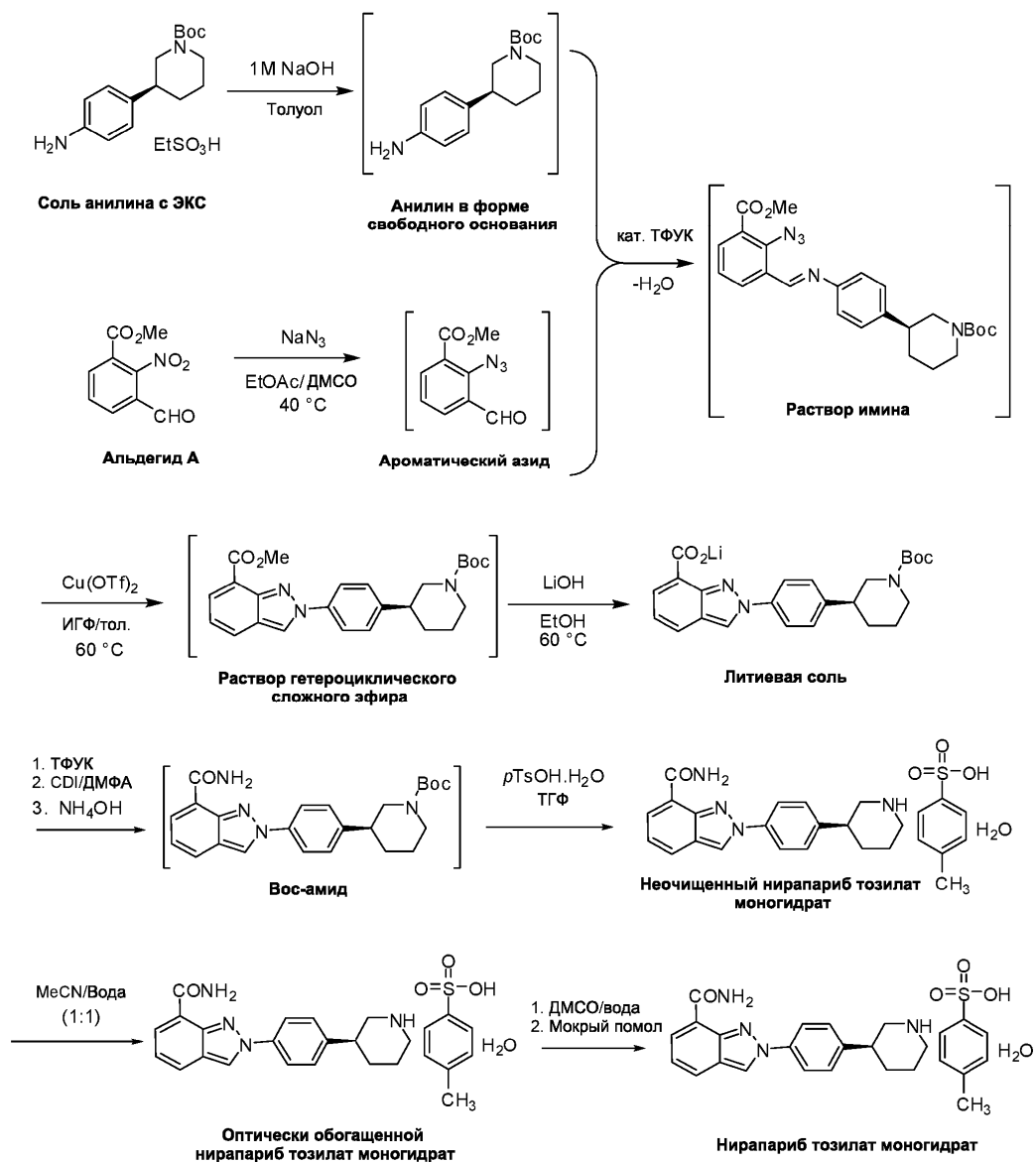
26. Способ по любому из пп.21-25, в котором второй органический растворитель содержит диметилсульфоксид (ДМСО).

27. Способ по п.26, в котором при осуществлении контакта применяют отношение воды к ДМСО

(об./об.), составляющее от примерно 200:1 до примерно 1:200.

28. Способ по п.26, в котором при осуществлении контакта применяют отношение воды к ДМСО (об./об.), составляющее от примерно 5:1 до примерно 1:5.





Фиг. 3

