

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292946 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.07(22) Дата подачи заявки  
2021.05.05(51) Int. Cl. A61K 31/513 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
C07D 239/70 (2006.01)  
C07D 239/95 (2006.01)  
C07D 255/00 (2006.01)

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВЕРДИПЕРСТАТА

(31) 63/021,041

(32) 2020.05.06

(33) US

(86) PCT/US2021/030766

(87) WO 2021/226161 2021.11.11

(71) Заявитель:  
БИОХАВЕН ТСЭРЭПЬЮТИКС ЛТД.  
(US)

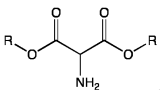
(72) Изобретатель:

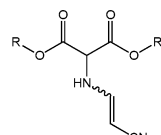
Пендри Ядагири Р., Катем  
Шриниваса, Менде Шринивас, Кедас  
Чандрасекар, Кандияла Шринивас,  
Чилкала Дханрадж (IN)

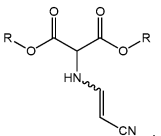
(74) Представитель:

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

(57) Раскрыт усовершенствованный способ получения вердиперстата. Способ включает стадии

проведения реакции соединения, имеющего формулу , или его соли, где R являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, с 3-

(диметиламино)акрилонитрилом с получением соединения, имеющего формулу  ; и

превращения соединения, имеющего формулу , в вердиперстат.

202292946

A1

A1

202292946

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВЕРДИПЕРСТАТА

### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

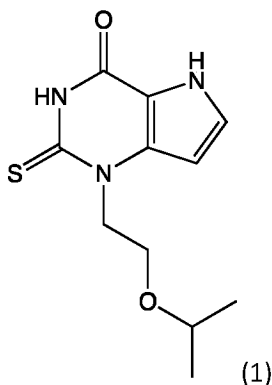
[1] Данная заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США № 63/021041, поданной 6 мая 2020 г., которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки, и все вытекающие из этого преимущества в соответствии с §119 раздела 35 Свода законов США (U.S.C.).

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Данное изобретение относится к способу получения 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она (вердиперстата).

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Вердиперстат (1, также известен как BHV-3241 или AZD3241) представляет собой потенциальный первый в своем классе пероральный проникающий в мозг необратимый ингибитор фермента миелопероксидазы (МПО), действующего как ключевой фактор патологического окислительного стресса и воспаления в головном мозге.



[4] Считается, что МПО играет важную роль во многих нейродегенеративных заболеваниях, поскольку он повышает уровни окислительного стресса и воспаления в головном мозге. Считается, что ингибирование МПО ослабляет эти патологические механизмы, которые тесно связаны с возникновением и прогрессированием мультисистемной атрофии (МСА) и бокового амиотрофического склероза (БАС), прогрессирующих и фатальных нейродегенеративных заболеваний с ограниченными возможностями лечения.

[5] Результаты испытаний фазы 2 при МСА продемонстрировали доказательства связывания с мишенью и благоприятные тенденции в течение 12 недель по Унифицированной рейтинговой шкале

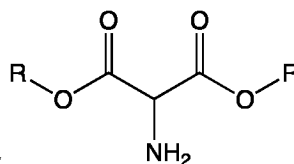
МСА - диагностическому показателю оценки клинических результатов. Вердиперстат получил статус орфанного препарата для лечения МСА от Бюро по разработке орфанных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), а также от Европейской комиссии по рекомендации Комитета орфанных препаратов Европейского агентства по лекарственным средствам. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США выпустило впоследствии письмо, разрешающее приступить к фазе 3 клинических испытаний вердиперстата при МСА. Вердиперстат был также выбран кандидатом для совместных платформенных испытаний при БАС.

**[6]** Продолжающиеся клинические испытания вердиперстата требуют больших количеств чистого химического материала. Для создания крупномасштабного производства необходим высокопродуктивный синтез вердиперстата, который был бы эффективным, безопасным и экономичным.

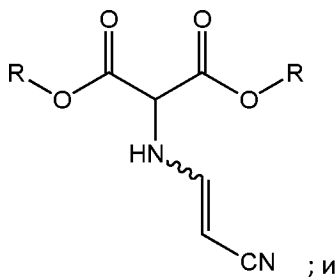
#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[7]** Данное изобретение относится к способу получения вердиперстата, который является эффективным, безопасным и экономичным.

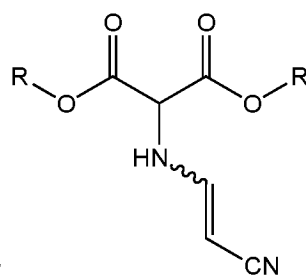
**[8]** В варианте осуществления предлагается способ получения вердиперстата. Способ включает стадии:



проведения реакции соединения, имеющего формулу , или его соли, где R независимо представляет собой C1-C5 алкил, с 3-(диметиламино)акрилонитрилом с получением



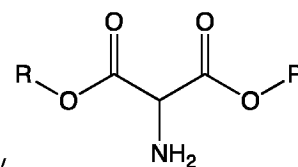
соединения, имеющего формулу ; и



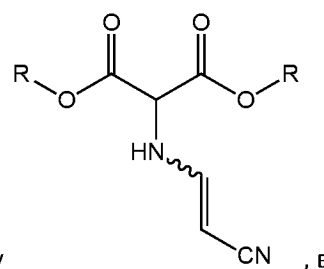
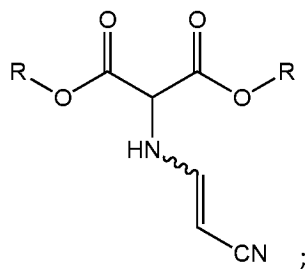
превращения соединения, имеющего формулу , в вердиперстат.

**[9]** В другом варианте осуществления способ получения вердиперстата может включать:

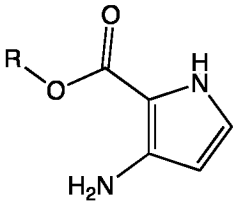
Стадию (а): проведение реакции цианоуксусной кислоты с N,N-диметилформаиддиметилацеталем, с получением 3-(диметиламино)акрилонитрила;

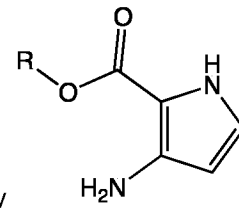


Стадию (b): проведение реакции соединения, имеющего формулу , или его соли, где R являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой C1-C5 алкил, с 3-(диметиламино)акрилонитрилом с получением соединения, имеющего формулу

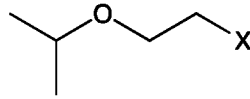


Стадию (с): превращение соединения, имеющего формулу

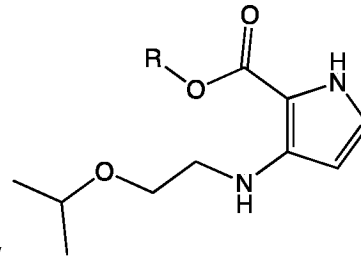
соединение, имеющее формулу  , или его соль;



Стадию (d): проведение реакции соединения, имеющего формулу

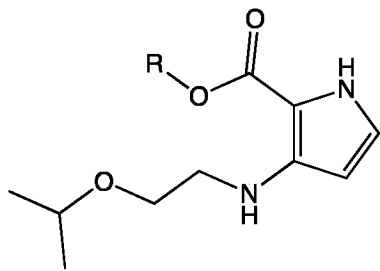


соли с соединением, имеющим формулу

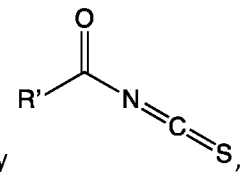


группу, с получением соединения, имеющего формулу

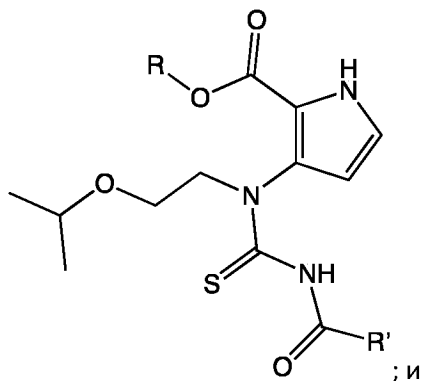
Стадию (e): проведение реакции соединения, имеющего формулу



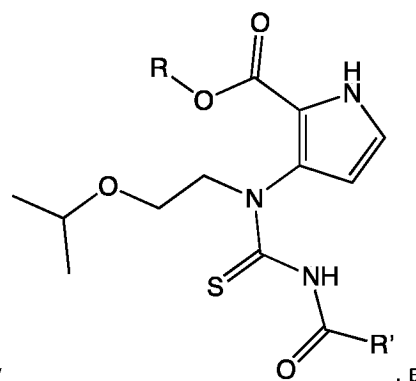
, или его соли с соединением, имеющим формулу



где R' представляет собой H или органическую группу, с получением соединения, имеющего формулу

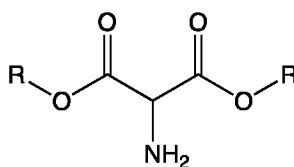


; и



Стадию (f): превращение соединения, имеющего формулу вердиперстат.

**[10]** В другом варианте осуществления предлагается композиция препарата вердиперстата. Указанная композиция может содержать:



соединение, имеющее формулу , или его соль, где R являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой C1-C5 алкил; и 3-(диметиламино)акрилонитрил.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[11]** Следующее подробное описание приведено для того, чтобы помочь специалистам в данной области техники в осуществлении данного изобретения. Далее следует подробное описание типичных вариантов осуществления изобретения. Однако, эти варианты осуществления являются только иллюстративными, и данное изобретение не ограничено ими, а определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Специалисты в данной области техники могут вносить изменения и вариации в описанные в данном документе варианты осуществления изобретения, не выходя за пределы сущности или объема данного изобретения.

**[12]** Соответственно, далее просто описаны варианты осуществления, со ссылками на структуры и схемы, для пояснения аспектов описания данного изобретения. Используемый в данном документе термин "и/или" включает любые комбинации одного или нескольких соответствующих перечисленных элементов. Термин «или» означает «и/или». Такие выражения, как "по меньшей мере один из", предшествующие перечню элементов, изменяют весь перечень элементов и не изменяют отдельные элементы перечня.

**[13]** Следует понимать, что когда элемент упоминается как находящийся "на" другом элементе, он может быть расположен в непосредственном контакте с другим элементом, или между ними

могут присутствовать промежуточные элементы. В отличие от этого, когда элемент упоминается как находящийся "непосредственно на" другом элементе, промежуточные элементы отсутствуют.

**[14]** Следует понимать, что, хотя термины первый, второй, третий и т. д. могут использоваться в данном документе для описания различных элементов, компонентов, областей, слоев и/или секций, такие элементы, компоненты, области, слои и/или секции не должны ограничиваться этими терминами. Эти термины используются только для отличия одного элемента, компонента, области, слоя или секции от другого элемента, компонента, области, слоя или секции. Таким образом, первый элемент, компонент, область, слой или секция, описываемые ниже, может быть назван вторым элементом, компонентом, областью, слоем или секцией без выхода за пределы описания вариантов осуществления данного изобретения.

**[15]** Следует понимать, что термины «содержит» и/или «содержащий», или «включает» и/или «включающий», при использовании в данном описании изобретения, указывают на присутствие заявленных признаков, областей, целых чисел, стадий, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают присутствия или добавления одного или нескольких других признаков, областей, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

**[16]** Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, общеизвестные специалистам в области техники, к которой относится данное изобретение. Терминология, используемая в данном описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не является ограничивающей. Следует также понимать, что такие термины, как определенные в общепринятых словарях, должны толковаться как имеющие значения, соответствующие их значению в контексте соответствующего уровня техники и данного изобретения, и не будут толковаться в идеализированном или чрезмерно формальном смысле, если это явно не определено в данном документе.

**[17]** При использовании в данной заявке, если иное прямо не предусмотрено в данном документе, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения приведены по всей заявке. В тех случаях, когда термин не имеет конкретного определения в данном документе, этому термину придается значение, общеизвестное специалистам в данной области техники, применяющими этот термин в контексте его использования при описании данного изобретения.

**[18]** Термины в единственном числе означают также один или несколько описываемых объектов (*например*, по меньшей мере один), если из контекста явно не следует иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или несколько элементов.

**[19]** При использовании в данном документе, когда не предусмотрено иное конкретное определение, термин "замещенный" относится к группе, замещенной дейтерием, галогеном (-F, -Cl, -

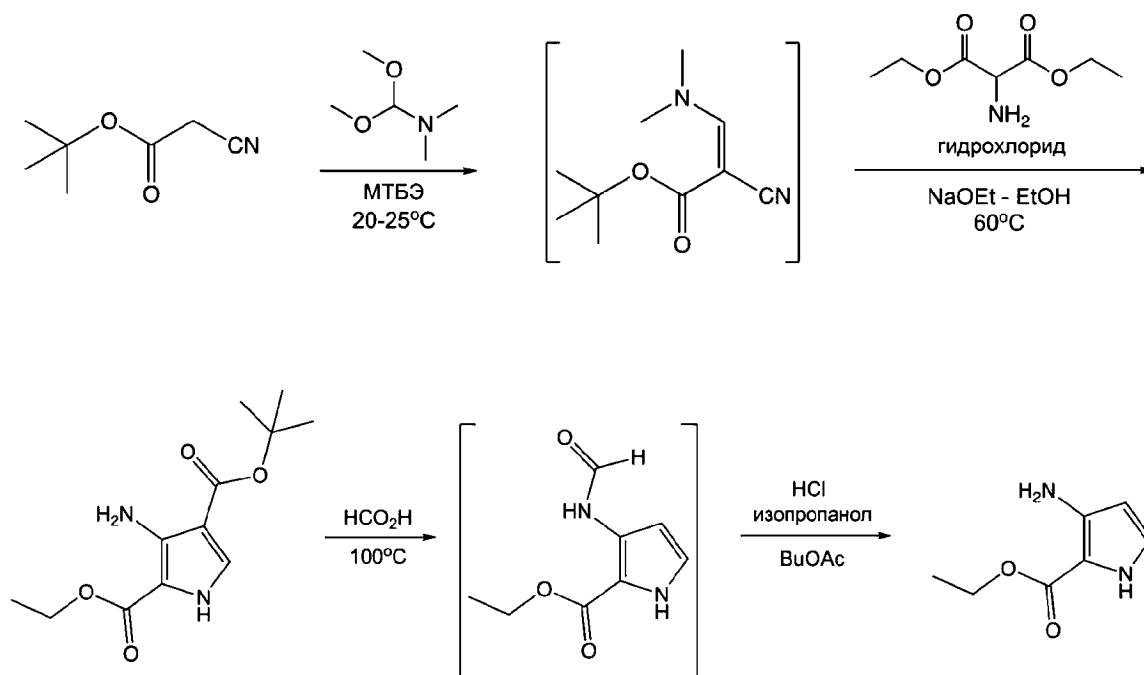
Br, -I), гидроксильной группой (-OH), аминогруппой (-NH<sub>2</sub>), карбоксильной группой (-CO<sub>2</sub>H), группой замещенного или незамещенного C1-C10 амина, нитрогруппой (-NO<sub>2</sub>), C1-C10 алкильной группой, C3-C10 циклоалкильной группой, C6-C12 арильной группой, C1-C10 алкоксигруппой, C1-C10 трифторалкильной группой, такой как трифторметильная группа (-CF<sub>3</sub>) и т. п., или цианогруппой (-CN) вместо по меньшей мере одного водорода замещающей группы или соединения.

**[20]** Дополнительные аспекты будут частично изложены в нижеследующем описании, а частично будут очевидны из описания.

**[21]** Исходные материалы, используемые для приготовления фармацевтических композиций по данному изобретению, являются коммерчески легкодоступными или могут быть получены специалистами в данной области техники.

**[22]** Существующие методы синтеза вердиперстата, включая 3-амино-1*H*-пиррол-2-карбоксилат как промежуточное соединение, имеют существенные недостатки, исключающие возможность их применения в больших масштабах. Один из них представлен на Схеме реакции 1 ниже:

Схема реакции 1

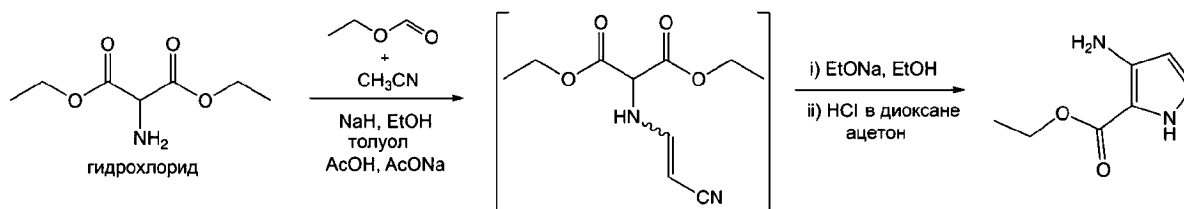


**[23]** Этот подход требует проведения четырех стадий с выделением только одного промежуточного продукта, что затрудняет контроль чистоты. При синтезе используется дорогая защитная группа, и после образования основного пиррольного кольца необходимы еще две отдельные операции для получения этил-3-амино-1*H*-пиррол-2-карбоксилата.



[24] Другой подход изображен на Схеме реакции 2 ниже (Wu X. et al. *Chemical Biology and Drug Design* 2011, 78, 932-940):

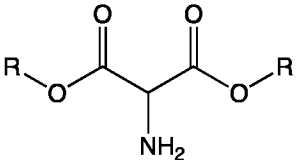
Схема реакции 2

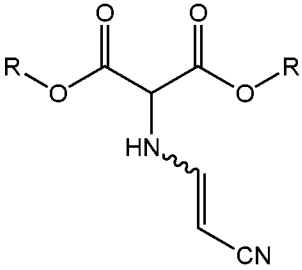


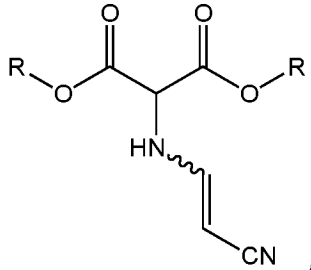
[25] Хотя этот путь выглядит коротким, он использует очень опасные химикаты (гидрид натрия, 1,4-диоксан), что затрудняет реализацию превращения в промышленных масштабах. Стадии синтеза в этом подходе также имеют низкую воспроизводимость.

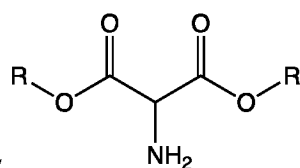
[26] Данное изобретение относится к способу получения вердиперстата, который является эффективным, безопасным и экономичным. Способ является сходящимся, не требует защитных групп и использует неопасные химикаты. Таким образом, способ по данному изобретению может быть легко адаптирован для крупномасштабного синтеза вердиперстата.

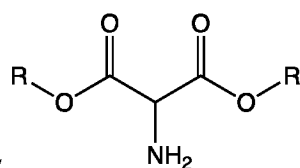
[27] В варианте осуществления предлагается способ получения вердиперстата. Способ включает стадии:

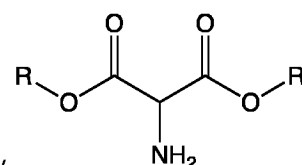
проведения реакции соединения, имеющего формулу , или его соли, где R независимо представляет собой C1-C5 алкил, с 3-(диметиламино)акрилонитрилом с получением

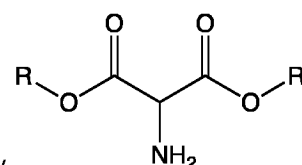
соединения, имеющего формулу  ; и

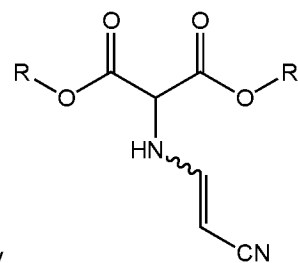
превращения соединения, имеющего формулу , в вердиперстат.

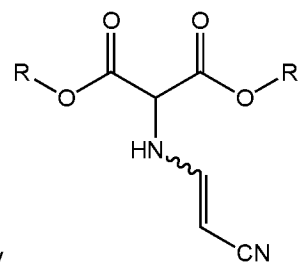


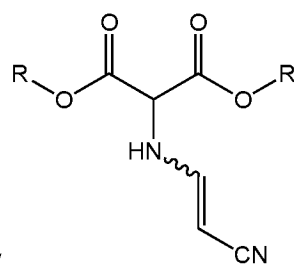
[28] В соединении, имеющем формулу , или его соли, R может быть линейной или разветвленной C1-C5 алкильной группой. Например, R может быть метильной, этильной, n-пропильной, изопропильной, n-бутильной, изобутильной, втор-бутильной, трет-бутильной, n-пентильной, изопентильной, втор-пентильной, трет-пентильной или неопентильной группой. Каждая из этих групп может быть замещенной или незамещенной.



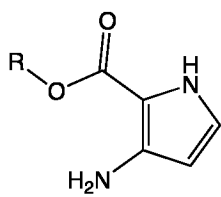
[29] Стадия проведения реакции соединения, имеющего формулу , или его соли, с 3-(диметиламино)акрилонитрилом может осуществляться в присутствии кислоты. Кислота может быть неорганической (минеральной) кислотой или органической кислотой. Органическая кислота может быть C1-C20 карбоновой кислотой, которая может быть линейной или разветвленной, замещенной или незамещенной. Примеры карбоновых кислот могут включать муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, но не ограничены ими.

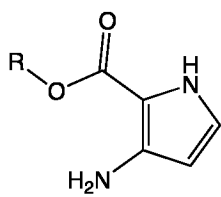


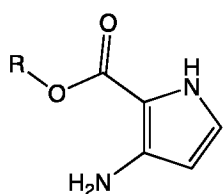
[30] Стадия превращения соединения, имеющего формулу , в вердиперстат может включать:

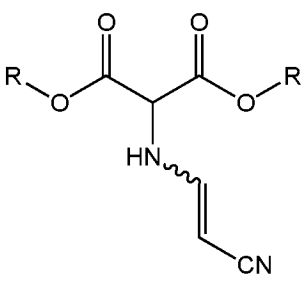


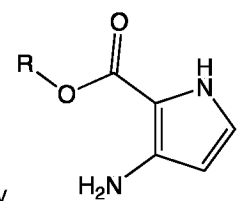
превращение соединения, имеющего формулу

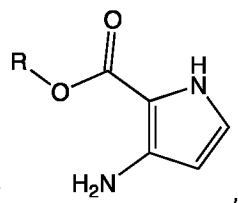


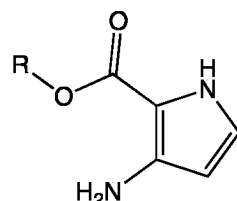
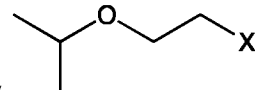
имеющее формулу , или его соль; и

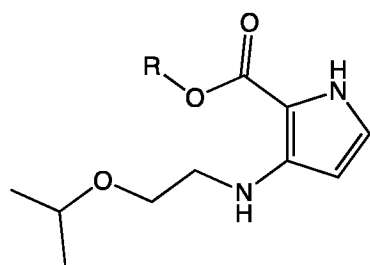
превращение соединения, имеющего формулу , или его соли, в вердиперстат.

Стадия превращения соединения, имеющего формулу ,

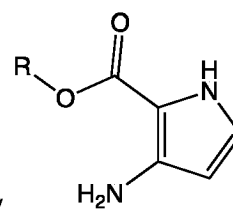
соединение, имеющее формулу , или его соль может проводиться в присутствии основания. Основание может быть гидроксидом металла, алкоксидом металла, карбонатом металла, фосфатом металла. Металл может быть щелочным металлом или щелочноземельным металлом. Примеры оснований могут включать алкоксид лития, алкоксид натрия, алкоксид калия, алкоксид рубидия или алкоксид цезия, но не ограничены ими.

[31] Стадия превращения соединения, имеющего формулу , или его соли, в вердиперстат может включать проведение реакции соединения, имеющего формулу

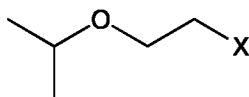
, или его соли с соединением, имеющим формулу , где X представляет собой уходящую группу, с получением соединения, имеющего формулу




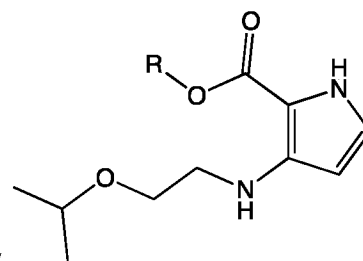
, или его соли. Уходящая группа может быть галогеном или органической сульфонатной группой. Примеры органической сульфонатной группы могут включать тозилат, мезилат или трифлат, но не ограничены ими.



**[32]** Стадия проведения реакции соединения, имеющего формулу

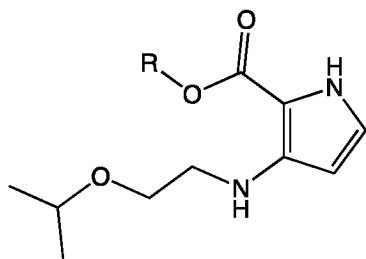


соли с соединением, имеющим формулу , может быть осуществлена в присутствии основания и, необязательно, йодида металла. Основание может быть солью неорганической кислоты, и металл может быть щелочным металлом. Соль неорганической кислоты может быть карбонатом, гидрокарбонатом, сульфатом, гидросульфатом, фосфатом, гидрофосфатом или дигидрофосфатом.



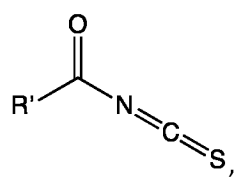
**[33]** Стадия превращения соединения, имеющего формулу

его соли, в вердиперстат может дополнительно включать проведение реакции соединения,

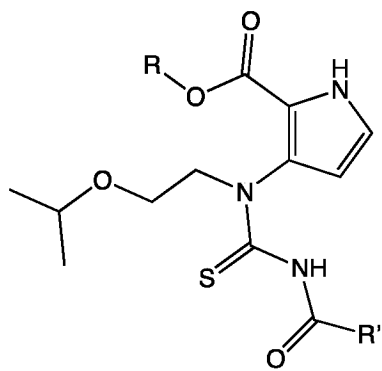


имеющего формулу

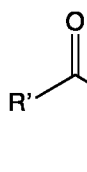
, или его соли с соединением, имеющим формулу



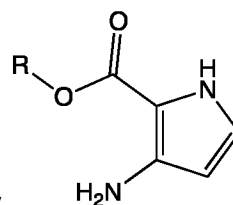
, где R' представляет собой H или органическую группу, с получением соединения,

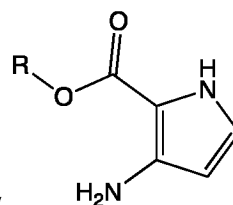


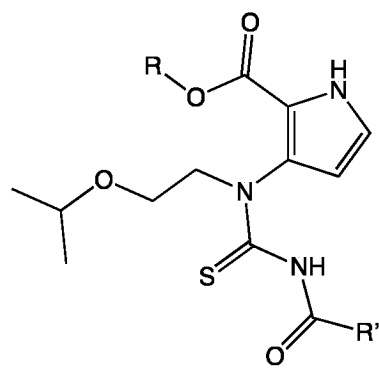
имеющего формулу



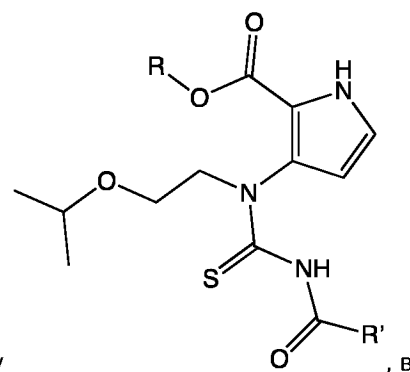
**[34]** В соединении, имеющем формулу  $R'-C(=O)-N=C=S$ , R' может быть алифатической органической группой (например, C1-C30 алкильной группой), гетероалифатической органической группой (например, C1-C30 гетероалкильной группой), ароматической органической группой (например, C6-C30 арильной группой) или гетероароматической органической группой (например, C3-C30 гетероарильной группой), каждая из которых может быть замещенной или незамещенной.



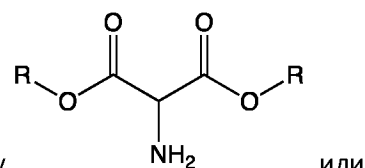
**[35]** Стадия превращения соединения, имеющего формулу , или его соли, в вердиперстат может дополнительно включать превращение соединения, имеющего формулу



, в вердиперстат.

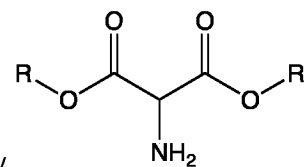


**[36]** Стадия превращения соединения, имеющего формулу вердиперстат может проводиться в присутствии основания. Примеры оснований могут включать гидроксид металла, алкоксид металла, карбонат металла или фосфат металла, но не ограничены ими.

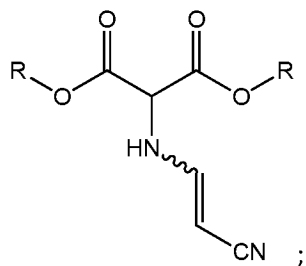


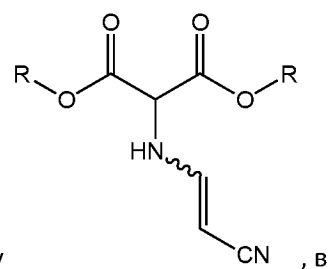
**[37]** Стадии проведения реакции соединения, имеющего формулу его соли, где R представляет собой C1-C5 алкил, с 3-(диметиламино)акрилонитрилом может предшествовать проведение реакции цианоуксусной кислоты с N,N-диметилформаиддиметилацеталем, с образованием 3-(диметиламино)акрилонитрила.

**[38]** В другом варианте осуществления способ получения вердиперстата может включать: Стадию (a): проведение реакции цианоуксусной кислоты с N,N-диметилформаиддиметилацеталем, с получением 3-(диметиламино)акрилонитрила;

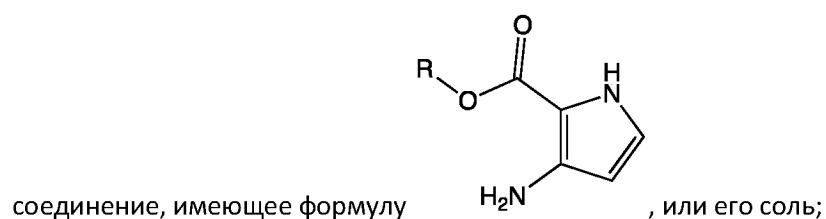


Стадию (b): проведение реакции соединения, имеющего формулу или его соли, где R являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой C1-C5 алкил, с 3-(диметиламино)акрилонитрилом с получением соединения, имеющего формулу

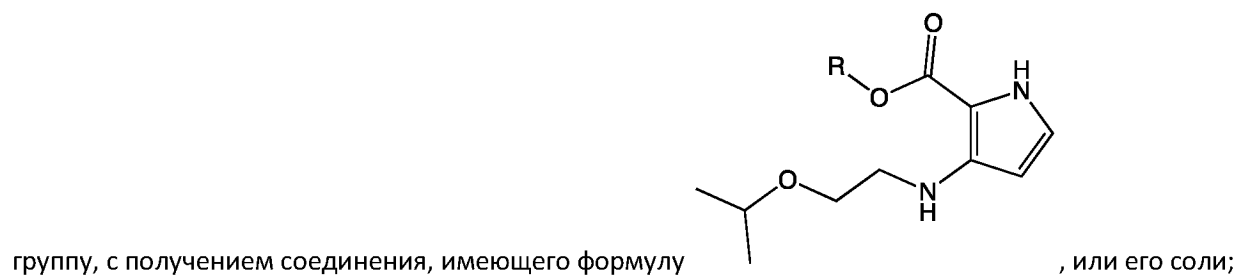
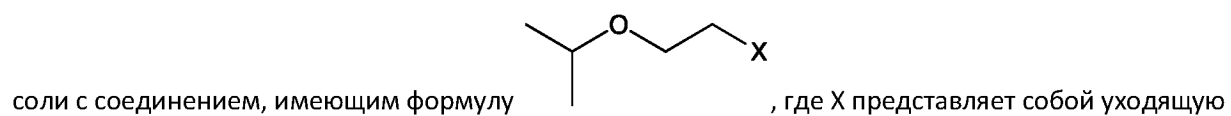




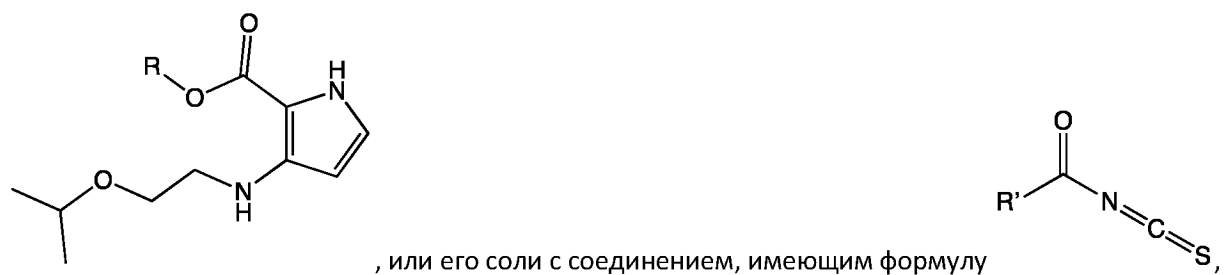
Стадию (с): превращение соединения, имеющего формулу



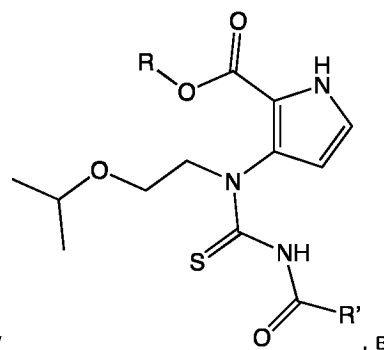
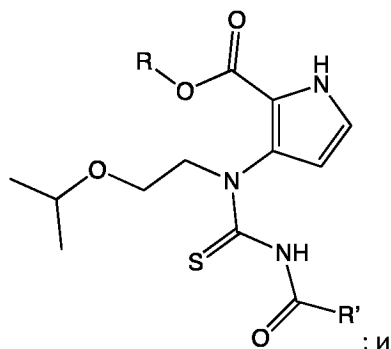
Стадию (d): проведение реакции соединения, имеющего формулу



Стадию (e): проведение реакции соединения, имеющего формулу



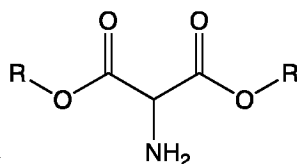
где R' представляет собой H или органическую группу, с получением соединения, имеющего формулу



Стадию (f): превращение соединения, имеющего формулу вердиперстат.

**[39]** В другом варианте осуществления предлагается композиция препарата вердиперстата.

Указанная композиция может содержать:



соединение, имеющее формулу , или его соль, где R являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой C1-C5 алкил; и 3-(диметиламино)акрилонитрил.

**[40]** Композиция может дополнительно содержать растворитель, кислоту или их комбинацию.

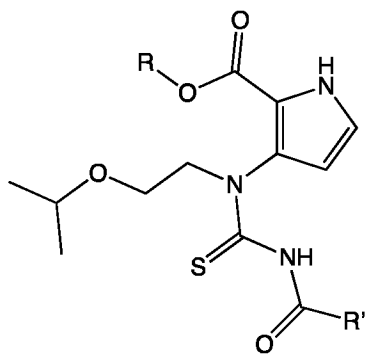
Растворитель может представлять собой углеводородный растворитель, галогенированный углеводородный растворитель или их комбинацию. Растворитель конкретно не ограничивается и может быть выбран так, чтобы он в достаточной степени солюбилизировал компоненты реакции.

Кислота может быть неорганической (минеральной) кислотой или органической кислотой.

Органическая кислота может быть C1-C20 карбоновой кислотой, которая может быть линейной или разветвленной, замещенной или незамещенной. Примеры карбоновых кислот могут включать муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, но не ограничены ими.

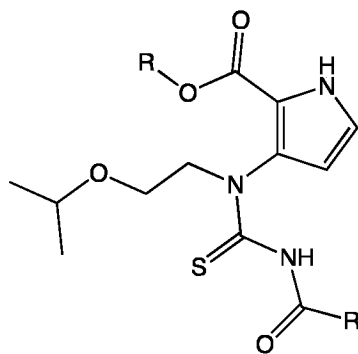


[41] Также предложена композиция, содержащая вердиперстат и соединение, имеющее



формулу

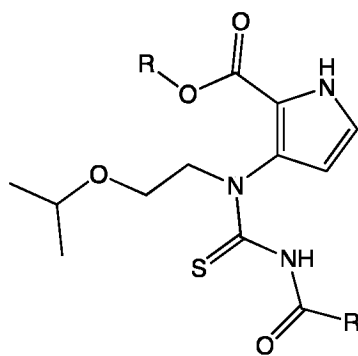
, где R' представляет собой H или органическую группу. В



варианте осуществления соединение, имеющее формулу

, может

присутствовать в количестве 0,2 мас.% или более в пересчете на общий вес композиции. В другом



варианте осуществления соединение, имеющее формулу

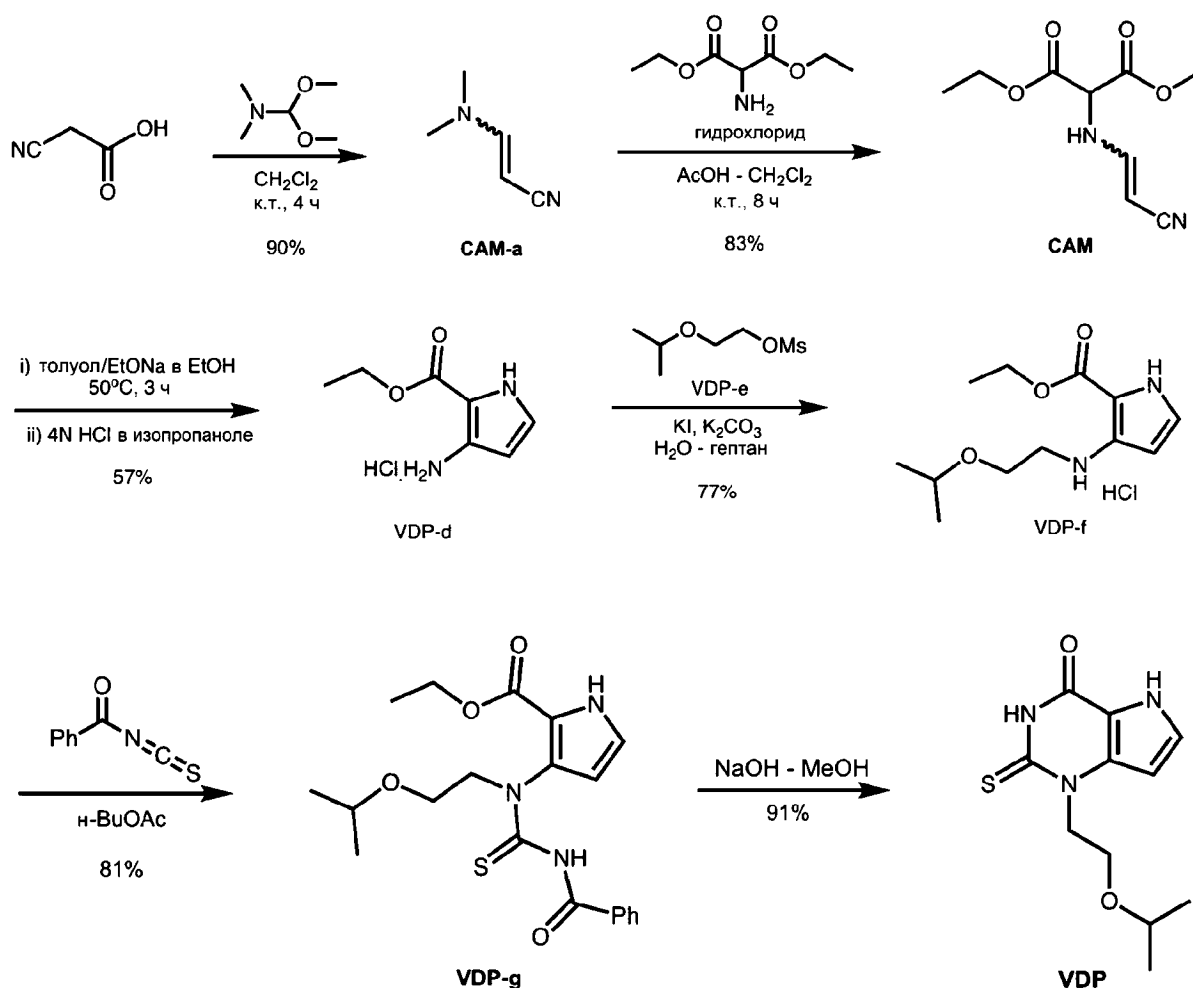
, может

присутствовать в количестве менее 0,2 мас.% в пересчете на общий вес композиции.

[42] Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующим неограничивающим примером.

[43] ПРИМЕР

Схема реакции 3



#### Стадия (а): Синтез 3-(диметиламино)акрилонитрила(CAM-a)

[44] К перемешиваемому раствору цианоуксусной кислоты (100 г, 1,17 моль) в дихлорметане (500 мл) добавляли N,N-диметилформаиддиметилацеталь (140 г, 1,17 моль) при  $30 \pm 5^\circ\text{C}$ , и реакционную смесь перемешивали при  $30 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. Завершение реакции контролировали методом ГХ (содержание цианоуксусной кислоты не более NMT 5 %). После завершения реакционную массу концентрировали под вакуумом, получая 113 г окрашенного в коричневый цвет 3-(диметиламино)акрилонитрила в виде жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Результаты:** Количество исходного материала: 100 г, Количество полученного материала: 113 г, Выход неочищенного материала: 100%, Аналитический выход: 90%, Чистота по ГХ: 91,24%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,93 (д, 1H,  $J = 13,6$  Гц), 3,67 (д, 1H,  $J = 13,6$  Гц), 2,86 (шир.с, 6H).

Масса  $m/z$  (%):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 97,1.

### Стадия (b): Синтез диэтил-2-((2-циановинил)амино)малоната (CAM)

**[45] Метод А:** К перемешиваемому раствору 2-аминодиэтилмалоната гидрохлорида (150 г, 0,708 ммоль) и 3-(диметиламино)акрилонитрил (113 г, 1,17 моль) в дихлорметане (500 мл) при  $30 \pm 5$  °С добавляли по каплям уксусную кислоту (100 г, 1,66 моль), и реакционную смесь выдерживали при такой же температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь дважды промывали водой (2 x 100 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические слои промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (1 x 100 мл), а затем 10% раствором бикарбоната натрия (1 x 100 мл) и водой (100 мл). Органический слой концентрировали и перегоняли совместно с толуолом (100 мл). Полученное окрашенное в коричневый цвет полутвердое вещество (150 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Результат:** Количество исходного материала: 150 г, Количество полученного материала: 150 г, Выход неочищенного материала: 93,7 %, Аналитический выход: 83 %, Чистота: 92,7%.

**[46] Метод В:** Перемешиваемый раствор 2-аминодиэтилмалоната гидрохлорида (150 г, 0,708 ммоль) и 3-(диметиламино)акрилонитрила (113 г, 1,17 моль) в 1,4-диоксане (300 мл) затем нагревали до  $50 \pm 5$  °С в течение 4 часов. Завершение реакции контролировали методом ГХ (содержание 2-аминодиэтилмалоната гидрохлорида не менее 5%). После завершения реакции добавляли воду (300 мл) в реакционную смесь при  $25 \pm 5$  °С, затем фильтровали осадок твердого вещества и промывали водой (50 мл) и сушили под вакуумом при температуре ниже  $50 \pm 5$  °С. Полученное окрашенное в коричневый цвет твердое вещество (120 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Результаты:** Количество исходного материала: 150 г, Количество полученного материала: 120 г, Выход неочищенного материала: 75 %, Аналитический выход: 90 %, Чистота: 95,0%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,03 (дд, 1H, J = 7,2, 14,0 Гц), 5,56 (шир.т, 1H, J = 6,0 Гц), 4,48 (д, 1H, J = 6,8 Гц), 4,34-4,26 (м, 4H), 4,0 (д, 1H, J = 14,4 Гц), 1,31 (т, 6H, J = 7,2).

Масса m/z (%):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 227,18.

### Стадия (c): Синтез этил-3-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (VDP-d)

**[47]** Перемешиваемый раствор этоксида натрия (60,1 г, в 500 мл этанола) добавляли к перемешиваемой суспензии диэтил-2-((2-циановинил)амино)малоната (100 г (анализ: 83%), 0,442 моль) в безводном толуоле (1,6 л) при 55 °С в течение 10 минут. Полученную суспензию перемешивали при 55-60 °С в течение 5 часов до завершения реакции. После завершения реакции (реакционную массу контролировали методом ВЭЖХ, содержание диэтил-2-((2-

циановинил)амино)малоната составляет не менее 5%) реакционную смесь охлаждали до  $25 \pm 5$  °С, и реакционную смесь медленно доводили до pH 7-8 добавлением уксусной кислоты (110 г). Раствор в толуоле и этаноле затем концентрировали при пониженном давлении при температуре ниже 55 °С. Полученный неочищенный остаток разбавляли этилацетатом-водой (2:1; 150 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Органический слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл) и концентрировали до примерно двух объемов. Добавляли два объема ацетонитрила, а затем 6 М HCl в изопропанол (100 мл) при  $25 \pm 5$  °С в течение 10 минут. Смесь перемешивали в течение 2 часов при  $25 \pm 5$  °С для кристаллизации продукта. Твердое вещество фильтровали и промывали смесью этилацетат-ацетонитрил (50 мл, отношение 1:1) и сушили твердое вещество при 45 °С под вакуумом в течение 5 часов, получая чистую соль этил-3-амино-1*H*-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (40 г, выход 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**Результаты:** Количество исходного материала: 100 г, Количество полученного материала: 40 г, Выход выделенного вещества (на основе анализа исходного материала): 57%, Чистота по ВЭЖХ: 97,7%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$  Свободное основание):  $\delta$  12,13 (с, 1H), 9,74 (шир.с, 2H), 7,0 (т, 1H, J = 2,8 Гц, 3,2 Гц), 6,23 (т, 1H, J = 2,8 Гц), 4,27 (кв, 2H, J = 7,2 Гц), 1,3 (т, 3H, J = 7,2 Гц).

Масса m/z (%): [M+H]<sup>+</sup>: 155,36 (свободное основание).

### **Синтез 2-изопропоксиэтилметансульфоната (VDP-e)**

**[48]** В чистую и сухую колбу на 3 л, оснащенную механической погружной мешалкой, гнездом для термометра, датчиком температуры, холодильником и трубкой для подачи азота, загружали трет-бутилметилловый эфир (1,0 л, 10 об.), триэтиламин (161,2 мл) и 2-изопропоксиэтанол (100,0 г, 1,0 экв.). Реакционную массу охлаждали до 16 °С и медленно добавляли к ней метансульфонилхлорид (121,2 г, 1,1 экв.) и трет-бутилметилловый эфир (80 мл, 8 об.) в течение 2-3 часов, поддерживая температуру около 16 °С. После добавления реакционную массу перемешивали при 15-25 °С в течение 3 часов. Ход реакции контролировали методом ГХ (*Примечание: Предельное значение содержания 2-изопропоксиэтанола составляет не менее 5,0 %*).

**[49]** После завершения реакции, реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (30,0 г растворяли в 600 мл воды). Органический слой отделяли и дважды промывали водой (2 x 400 мл, 8 об.). Органический слой отделяли и концентрировали до минимального уровня (~200 мл) при температуре ниже 33 °С и дважды с трет-бутилметилловым эфиром (270 мл, 2,7 об.) и снова концентрировали до 200 мл. Затем добавляли трет-бутилметилловый эфир (100 мл) для

приготовления 1:3 мас./мас. раствора VDP-e (*Примечание: Продукт хранили в холодных условиях при температуре 4-8 °С*).

**Результаты:** Количество исходного материала: 300 г, Количество полученного материала: 490 г, Выход выделенного вещества: 94%, Чистота по ВЭЖХ: 97%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,37-4,34 (м, 2H), 3,7-3,6 (м, 2H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,0 (с, 3H), 1,18 (д, 3H, J = 5,6 Гц), 1,16 (д, 3H, J = 5,6 Гц).

Масса m/z (%): [M+H]<sup>+</sup>: 182,23.

**Стадия (d): Синтез этил-3-((2-изопропоксиэтил)амино)-1H-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (VDP-f)**

**[50]** Перемешиваемый раствор очищенной воды (8 об.) с карбонатом калия (1,2 экв.) и йодидом калия (1,2 экв.) перемешивали в течение 10 мин до получения прозрачного раствора, добавляли n-гептан (14 об.), и раствор нагревали до 65 °С. К смеси добавляли первую порцию раствора 2-изопропоксиэтилметилата в трет-бутилметилом эфире (с коррекцией по результатам анализа, 1,5 экв.) с последующим непрерывным прибавлением раствора соли этил-3-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (VDP-d) в воде (1,0 экв. в 12 об.) в течение 6 ч. После завершения добавления всех порций реакцию смесь выдерживали в течение 18 часов при 65 °С. Реакцию контролировали методом ВЭЖХ (*Примечание: Предельное значение содержания VDP-d составляет не менее 5 %*).

**[51]** После завершения реакции реакцию массу охлаждали до 25 °С. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали дважды трет-бутилметилом эфиром (10 об.). Объединенные органические слои промывали водой (5 об.) и рассолом (5 об.). Органическую фазу концентрировали до 5 объемов, затем добавляли 6 N HCl в изопропанол при 25 °С, перемешивали в течение 1 часа, фильтровали полученное твердое вещество, промывали МТБЕ и сушили при 40 °С под вакуумом в течение 4 часов.

**Результаты:** Количество исходного материала: 100 г, Количество полученного материала: 112 г, Выход выделенного вещества: 77%, Чистота по ВЭЖХ: 97,5%.

<sup>1</sup>H ЯМР (HCl-соль)(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,79 (шир.с, 1H), 8,7 (шир.с, 2H), 6,9 (шир.т, 1H, J = 2,8 Гц), 6,1 (с, 1H), 4,26-4,21 (кв, 2H, J = 7,2 Гц), 3,59-3,51 (м, 3H), 3,32-3,29 (т, 2H, J = 4,8 Гц), 1,3-1,27 (т, 3H, J = 7,2 Гц), 1,2 (д, 6H, J = 6,0 Гц) ppm.

Масса m/z (%) [M+H]<sup>+</sup>: 241,02 (свободное основание).

**Стадия (f): Синтез этил-3-(3-бензоил-1-(2-изопропоксиэтил)тиоуреидо)-1H-пиррол-2-карбоксилата (VDP-g)**

[52] Перемешиваемый раствор этил-3-((2-изопропоксиэтил)амино)-1H-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (VDP-f) (1,0 экв.) и триэтиламина (1,1 экв.) в н-бутилацетате (5 об.) охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям бензоилизотиоцианат (1,05 экв.), и температуру реакции повышали до 25 °С и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции контролировали методом ВЭЖХ (Примечание: *Предельное значение содержания VDP-f составляет не менее 1,0 %*). Затем смесь снова охлаждали до 0 °С, и медленно добавляли н-гептан (10 об.) к реакционной массе. Продукт отфильтровывали, осадок на фильтре разводили в воде (3 об.) и перемешивали в течение 1 часа, затем отфильтровывали твердое вещество, промывали предварительно охлажденным н-гептаном (1 об.) и сушили под вакуумом при 40 °С в течение 12 ч (Примечание: *Предел обнаружения (LOD) не менее 2%*).

**Результаты:** Количество исходного материала: 112 г, Количество полученного материала: 138 г, Выход выделенного вещества: 81%, Чистота по ВЭЖХ: 98,5%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,77 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 3H), 7,36-7,33 (м, 2H), 6,81-6,80 (т, 1H, J = 2,8 Гц), 6,15-6,13 (т, 1H, J = 2,4 Гц), 4,28-4,16 (м, 4H), 3,75-3,73 (м, 1H), 3,56-3,45 (м, 2H), 1,33-1,29 (т, 3H, J = 7,2 Гц), 1,02-0,99 (м, 6H).

Масса m/z (%): [M+H]<sup>+</sup>: 404,18.

**Стадия 7: Синтез 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-она (VDP-h)**

[53] В чистую и сухую колбу на 2 л, оснащенную механической погружной мешалкой, гнездом для термометра, датчиком температуры, холодильником и трубкой для подвода азота, загружали метанол (800 мл, 8 об.), гидроксид натрия (14,84 г, 1,5 экв.) и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли этил-3-(3-бензоил-1-(2-изопропоксиэтил)тиоуреидо)-1H-пиррол-2-карбоксилат (VDP-g) (100 г, 1,0 экв.), нагревали до 60-65 °С и перемешивали в течение 4 ч. Ход реакции контролировали методом ВЭЖХ (Примечание: *Предельное значение содержания VDP-g составляет не менее 1,0%*). После завершения реакции температуру доводили до 25 °С. Затем медленно добавляли уксусную кислоту (25,0 мл, 0,25 об.), чтобы погасить реакционную массу (Примечание: *pH 5,5-6,5*). Затем к реакционной массе добавляли очищенную воду (800 мл, 8 об.) в течение 1 ч. Продукт фильтровали и промывали дважды предварительно охлажденной смесью воды (134 мл, 1,34 об.) и метанола (66 мл, 0,66 об.) и сушили под вакуумом при 40 °С (Примечание: *Предельные значения: содержание метанола не менее*

0,5%, содержание воды не менее 3%), получая 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он (VDP-h, вердиперстат) в виде беловатого твердого вещества.

#### **Перекристаллизация**

**[54]** Вышеуказанное беловатое твердое вещество (VDP-h) разводили в изопропанол (14 об.) и нагревали до кипения с обратным холодильником (80-85 °С) до получения прозрачного раствора, затем пропускали через угольные слои и картридж 1-микронного фильтра и споласкивали колбу изопропанолом (1,0 об.), собирали фильтрат и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,0 часа (VDP выпадал в осадок). Затем дополнительно охлаждали до 0-5 °С и выдерживали в течение 1,0 часа. Продукт отфильтровывали, промывали изопропанолом (2 об., предварительно охлажденный до 0-5 °С) и сушили под вакуумом при 40 °С, получая 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он (VDP, BHV-3241) в виде беловатого твердого вещества. Продукт анализировали методами ВЭЖХ, ЖХ-МС и <sup>1</sup>H ЯМР.

#### **Результаты:**

Количество исходного материала: 100 г, Количество полученного материала: 58 г, Выход выделенного вещества: 92%, Чистота по ВЭЖХ: 99,8%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,35 (с, 1H), 12,18 (с, 1H), 7,3 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,48-4,45 (т, 2H, J = 6,4 Гц), 3,72-3,69 (т, 2H, J = 6,4 Гц), 3,57-3,51 (м, 1H), 1,0-0,98 (д, 6H, J = 6,0 Гц).

Масса m/z (%): [M+H]<sup>+</sup>: 254,31.

**[55]** В данной заявке ссылки на различные публикации указываются по имени автора и дате, или по номеру патента или номеру патентной публикации. Изобретения, раскрытые в этих публикациях, настоящим включены в данную заявку в полном объеме посредством ссылки для более полного описания уровня техники, известного специалистам в данной области на дату создания изобретения, описанного и заявленного в данном документе. Однако, указание ссылки в данном документе не должно истолковываться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники по отношению к данному изобретению.

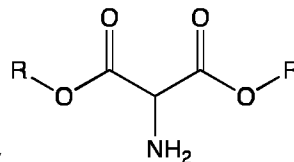
**[56]** Специалистам в данной области известны, или они могут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем данного изобретения и охватываются следующей формулой изобретения. Например, могут быть использованы фармацевтически приемлемые соли, отличные от тех, которые конкретно раскрыты в описании и примерах в данном документе. Кроме того, предполагается, что конкретные элементы в перечнях

элементов или подгруппы элементов в более крупных группах элементов могут быть объединены с другими конкретными элементами, подгруппами элементов или более крупными группами элементов независимо от того, имеется ли в данном документе описание, конкретно идентифицирующее такую комбинацию.

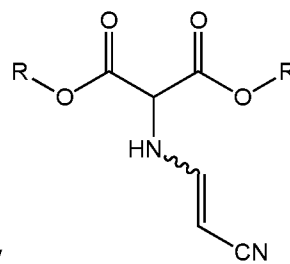
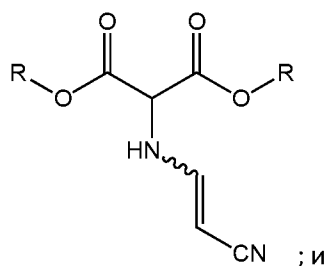


## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения вердиперстата, включающий стадии:

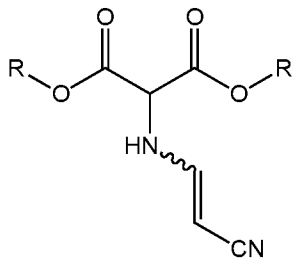


проведения реакции соединения, имеющего формулу , или его соли, где R являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой C1-C5 алкил, с 3-(диметиламино)акрилонитрилом с получением соединения, имеющего формулу

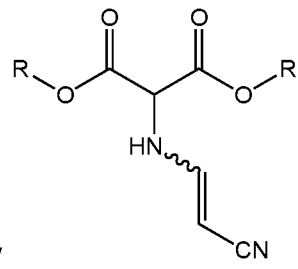


превращения соединения, имеющего формулу , в вердиперстат.

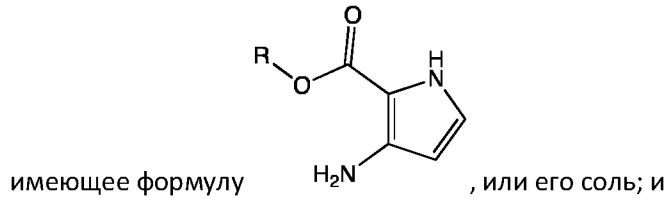
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что стадия превращения соединения, имеющего



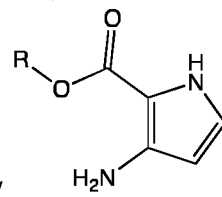
формулу , в вердиперстат включает:



превращение соединения, имеющего формулу

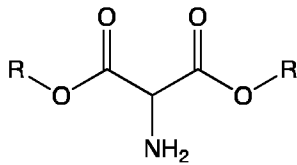


превращение соединения, имеющего формулу



, или его соли, в вердиперстат.

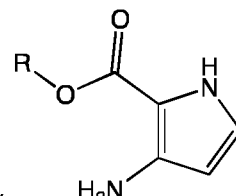
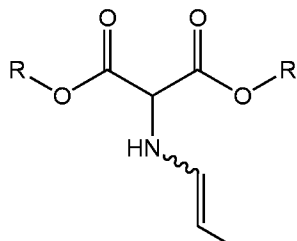
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что стадию реакции соединения, имеющего



(диметиламино)акрилонитрилом, проводят в присутствии кислоты.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что кислота представляет собой карбоновую кислоту.

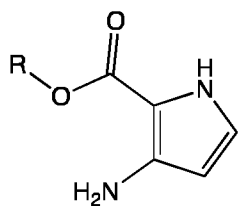
5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что стадию превращения соединения, имеющего



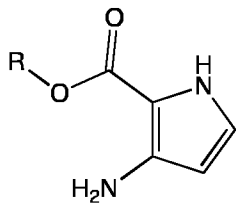
проводят в присутствии основания.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что основание представляет собой алкоксид металла.

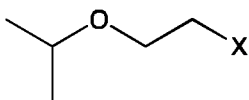
7. Способ по п. 2, отличающийся тем, что стадия превращения соединения, имеющего



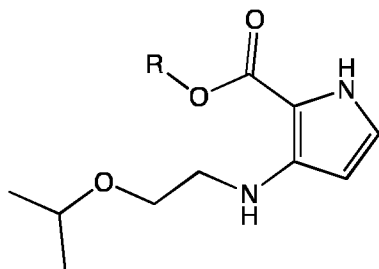
формулу , или его соли, в вердиперстат включает проведение реакции



соединения, имеющего формулу , или его соли с соединением, имеющим



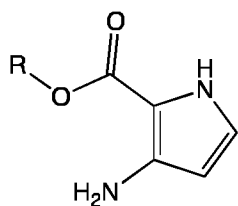
формулу , где X представляет собой уходящую группу, с получением соединения,



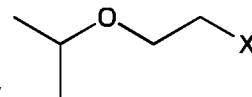
имеющего формулу , или его соли.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что уходящая группа представляет собой органическую сульфатную группу.

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что стадию реакции соединения, имеющего



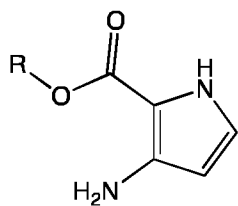
формулу , или его соли, с соединением, имеющим формулу



проводят в присутствии основания и, необязательно, йодида металла.

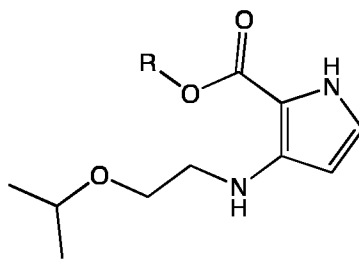
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что основание представляет собой соль неорганической кислоты, и металл представляет собой щелочной металл.

11. Способ по п. 7, отличающийся тем, что стадия превращения соединения, имеющего



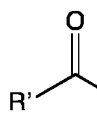
формулу

, или его соли, в вердиперстат дополнительно включает проведение



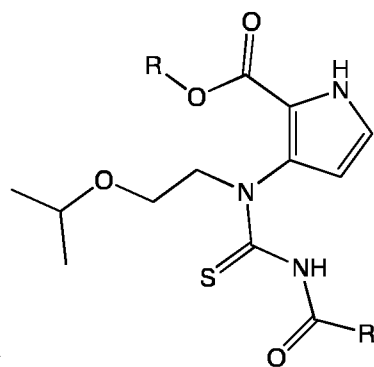
реакции соединения, имеющего формулу

, или его соли, с



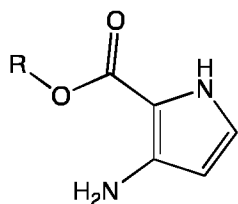
соединением, имеющим формулу

$R'-C(=O)-N=C=S$ , где  $R'$  представляет собой H или органическую



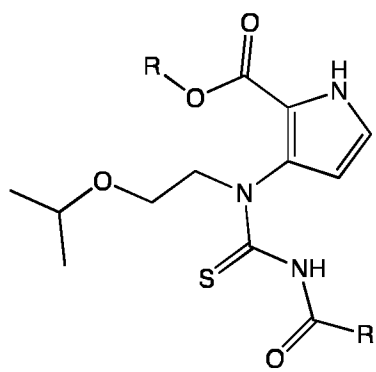
группу, с получением соединения, имеющего формулу

12. Способ по п. 7, отличающийся тем, что стадия превращения соединения, имеющего



формулу

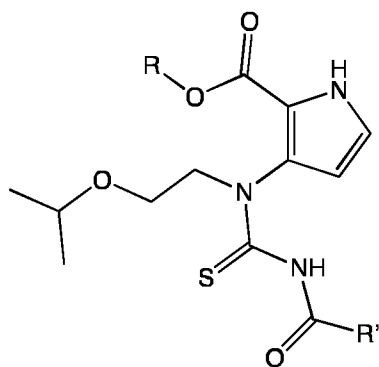
, или его соли, в вердиперстат дополнительно включает превращение



соединения, имеющего формулу

, в вердиперстат.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что стадию превращения соединения, имеющего

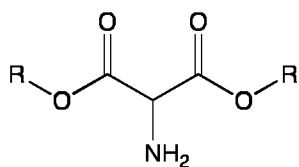


формулу

, в вердиперстат проводят в присутствии основания.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что основание представляет собой гидроксид металла.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что стадии проведения реакции соединения,



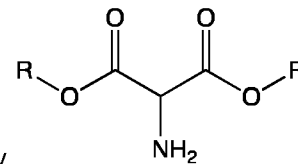
имеющего формулу

, или его соли, где R представляет собой C1-C5 алкил, с 3-

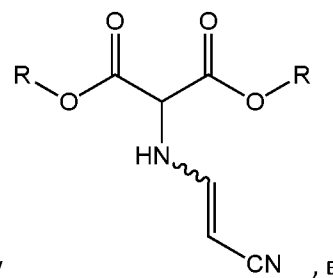
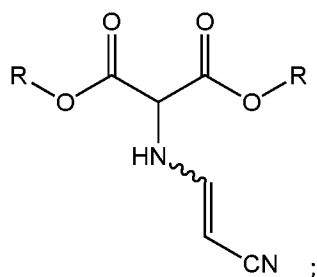
(диметиламино)акрилонитрилом, предшествует проведение реакции цианоуксусной кислоты с N,N-диметилформамаиддиметилацеталем с получением 3-(диметиламино)акрилонитрила.

16. Способ получения вердиперстата, включающий:

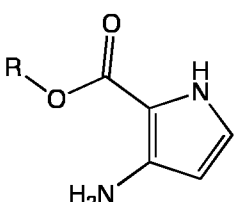
Стадию (а): проведение реакции цианоуксусной кислоты с N,N-диметилформагиддиметилацетатом с получением 3-(диметиламино)акрилонитрила;

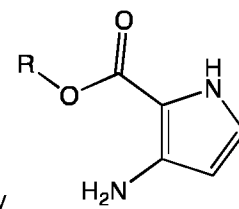


Стадию (b): проведение реакции соединения, имеющего формулу или его соли, где R являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой C1-C5 алкил, с 3-(диметиламино)акрилонитрилом с получением соединения, имеющего формулу

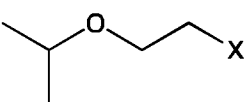


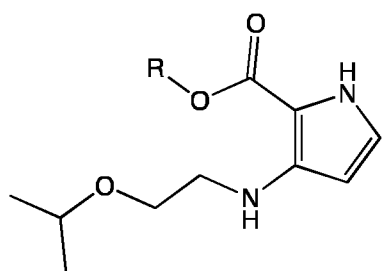
Стадию (с): превращение соединения, имеющего формулу

соединение, имеющее формулу , или его соль;



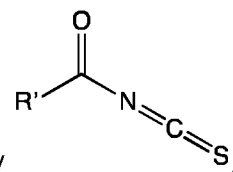
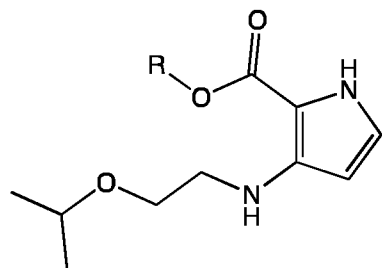
Стадию (d): проведение реакции соединения, имеющего формулу

соли, с соединением, имеющим формулу , где X представляет собой уходящую группу, с получением соединения,



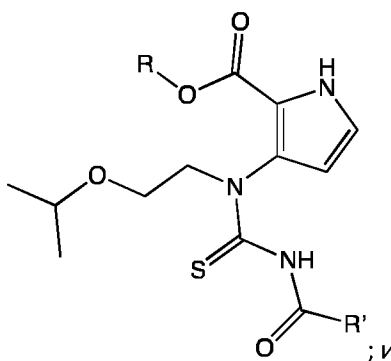
имеющего формулу , или его соли;

Стадию (e): проведение реакции соединения, имеющего формулу

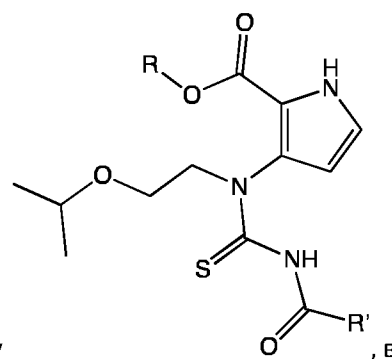


, или его соли с соединением, имеющим формулу

где R' представляет собой H или органическую группу, с получением

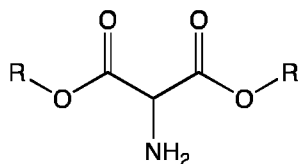


соединения, имеющего формулу



Стадию (f): превращение соединения, имеющего формулу , в вердиперстат.

17. Композиция, содержащая:



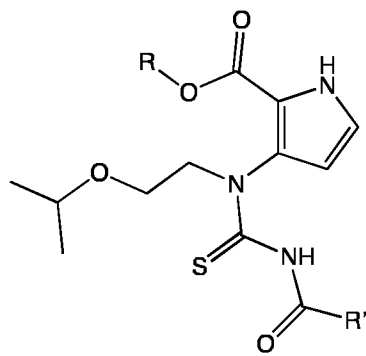
соединение, имеющее формулу , или его соль, где R являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой C1-C5 алкил; и 3-(диметиламино)акрилонитрил.

18. Композиция по п. 17, дополнительно включающая растворитель, кислоту или их комбинацию.

19. Композиция по п. 18, отличающаяся тем, что растворитель представляет собой углеводородный растворитель, галогенированный углеводородный растворитель или их комбинацию.

20. Композиция по п. 19, отличающаяся тем, что кислота представляет собой карбоновую кислоту.

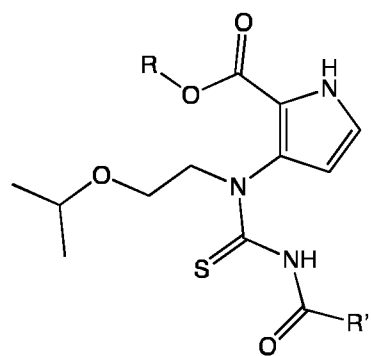
21. Композиция, содержащая вердиперстат и соединение, имеющее формулу



, где R' представляет собой H или органическую группу.

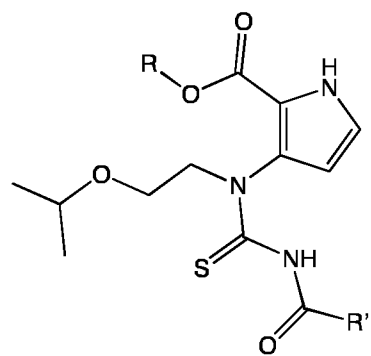


22. Композиция по п. 21, отличающаяся тем, что соединение, имеющее формулу



, присутствует в количестве 0,2 мас.% или больше в пересчете на общий вес композиции.

23. Композиция по п. 21, отличающаяся тем, что соединение, имеющее формулу



, присутствует в количестве менее 0,2 мас.% в пересчете на общий вес композиции.