

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390605** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.30

(51) Int. Cl. **C07D 205/04** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.17

(54) **СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА
JAK1**

(31) **63/067,062**

(32) **2020.08.18**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/046286**

(87) **WO 2022/040172 2022.02.24**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

**Чжоу Цзячэн, Чэнь Шили, Лю Пинли,
Мелони Дэвид Дж., Пань Юнчунь, Су
Найцзин, Ксиа Майкл (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам получения итацитиниба или его соли и связанным с ними синтетическим промежуточным соединениям.

A1

202390605

202390605

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577614EA/061

СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА JAK1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способам получения итацитиниба, его солей и родственных синтетических промежуточных соединений и их солей. Итацитиниб и его соли применимы в качестве ингибиторов семейства янус-киназ протеинтирозинкиназ (JAK) для лечения воспалительных заболеваний, миелопролиферативных заболеваний и других заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

Протеинкиназы можно разделить на рецепторные и нерцепторные. Рецепторные тирозинкиназы (РТК) имеют внеклеточную часть, трансмембранный домен и внутриклеточную часть, в то время как нерцепторные тирозинкиназы полностью внутриклеточные. Семейство янус-киназ протеинтирозинкиназ (JAK) относится к нерцепторному типу тирозинкиназ и включает членов семейства: JAK1 (также известная как янус-киназа-1), JAK2 (также известная как янус-киназа-2), JAK3 (также известная как янус-киназа, лейкоцитарная; JAKL; L-JAK и янус-киназа-3) и TYK2 (также известная как протеин-тирозинкиназа 2).

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

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

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

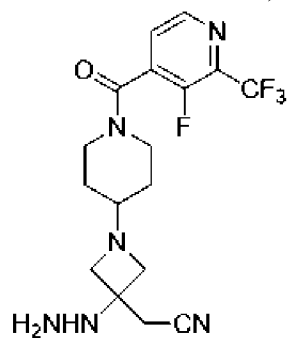
Блокирование передачи сигнала на уровне киназ JAK открывает перспективы для разработки способов лечения рака человека. Предполагается также, что ингибирование киназ JAK имеет терапевтические преимущества у пациентов, страдающих кожными иммунными нарушениями, такими как псориаз, и кожной сенсibilизацией. Соответственно, широко требуются ингибиторы янус-киназ или родственных киназ, и в нескольких публикациях сообщается об эффективных классах соединений. Например, ингибитор JAK итацитиниб, (2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил) описан в публикации патента США №№ 2011/0224190 и 2015/0065484; и их раскрытия включены сюда в качестве ссылки.

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

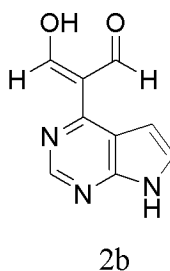
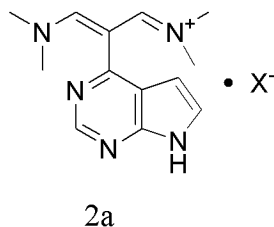
Настоящее изобретение предусматривает, среди прочего, способы получения итацитиниба, его солей и родственных синтетических промежуточных соединений и солей промежуточных соединений.

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает способы получения итацитиниба или его соли, включающие введение в реакцию соединения по формуле 3:



3,

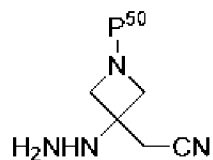
или его соли с реагентом, выбранным из (i) соли по формуле 2a и (ii) соединения по формуле 2b:



где X⁻ представляет собой противоион.

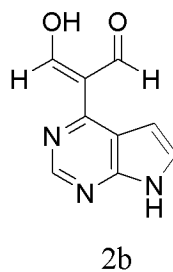
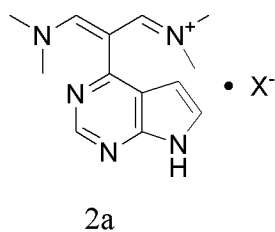
В некоторых вариантах осуществления способы получения итацитиниба или его соли, предусмотренные в настоящем документе, включают:

введение в реакцию соединения по формуле 50:

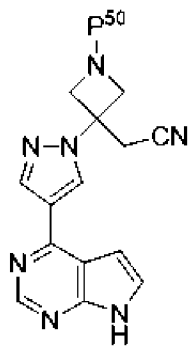


50

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



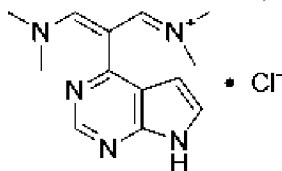
с образованием соединения по формуле 51:



51

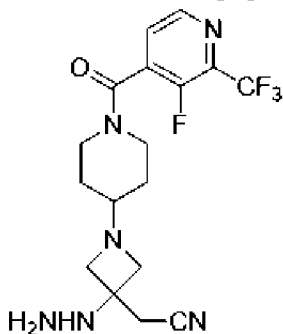
где X^- представляет собой противоион; и P^{50} представляет собой аминозащитную группу.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы получения итацитиниба или его соли, включающие введение в реакцию соли по формуле 2с:



2с,

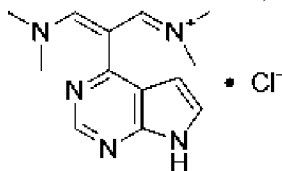
с соединением формулы 3:



3,

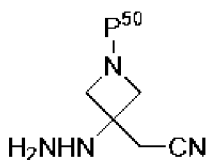
или его солью, с образованием итацитиниба или его соли.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы получения итацитиниба или его соли, включающие введение в реакцию соли по формуле 2с:



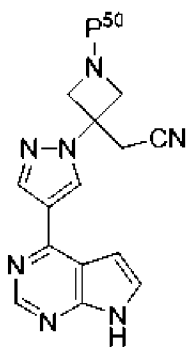
2с,

с соединением формулы 50:



50

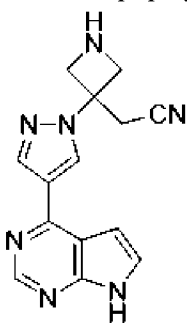
или его солью, с образованием соединения по формуле 51:



51

или его соли, где P⁵⁰ представляет собой аминозащитную группу;

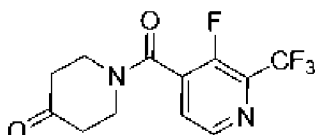
удаление защитной группы с соединения по формуле 51 с образованием соединения по формуле 52:



52

или его соли; и

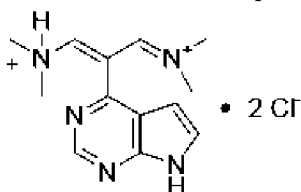
введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53:



53

в присутствии связующего вещества и основания с образованием итацитиниба или его соли.

В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2c получают способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2d:

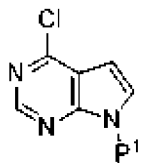


2d

с основанием с образованием соли по формуле 2c.

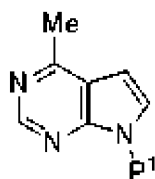
В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2d получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2P:



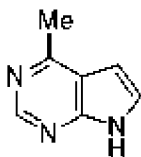
2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения по формуле 1aP:



1aP

удаление защитной группы соединения по формуле 1aP с образованием соединения по формуле 1a:



1a

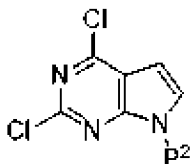
или его соли; и

введение в реакцию соединения по формуле 1a или его соли с реагентом Вильсмейера, полученным из диметилформаида и хлорирующего агента, с образованием соли по формуле 2d;

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

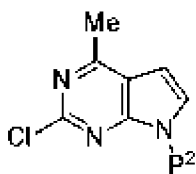
В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2d получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 22P:



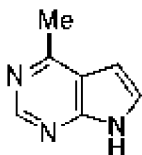
22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения по формуле 23P:



23P;

восстановление соединения по формуле 23P с образованием соединения по формуле 1a:



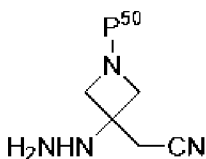
1a

или его соли; и

введение в реакцию соединения по формуле 1a или его соли с реагентом Вильсмейера, полученным из диметилформаида и хлорирующего агента, с образованием соли по формуле 2d;

где P² представляет собой аминозащитную группу.

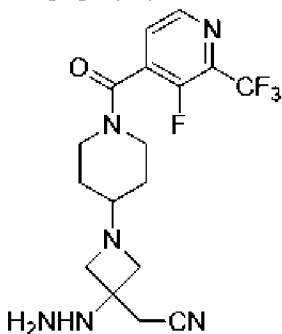
Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает соединение по формуле 50, имеющее формулу:



50

или его соль, где P⁵⁰ представляет собой аминозащитную группу.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает соединение по формуле 3, имеющее формулу:



3

или его соль.

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

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы I соединения 2d.

На фиг. 2 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы I соединения 2d.

На фиг. 3 представлена термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) формы I соединения 2d.

На фиг. 4 представлена дифрактограмма формы II соединения 2d.

На фиг. 5 представлена термограмма ДСК формы II соединения 2d.

На фиг. 6 представлена термограмма ТГА формы II соединения 2d.

На фиг. 7 представлена дифрактограмма гексафторфосфата соединения 2.

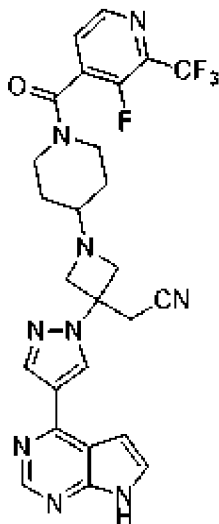
На фиг. 8 представлена термограмма ДСК гексафторфосфата соединения 2.

На фиг. 9 представлена термограмма ТГА гексафторфосфата соединения 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способы и промежуточные соединения

Настоящее изобретение обеспечивает способы получения селективного ингибитора JAK1 итацитиниба, также известного как 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил) -1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил и их промежуточные соединения, а также соли и кристаллические формы итацитиниба и промежуточные соединения. Итацитиниб (также известный как INCB039110) имеет следующую структуру:

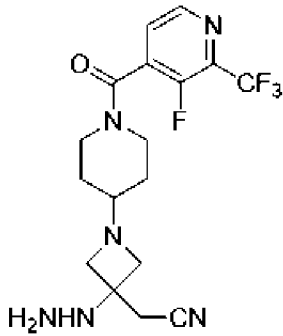


Соединение 1.

2-(3-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил также упоминается как соединение 1 в данном описании. Соединение и различные способы его получения раскрыты в публикации патента США №№ 2011/0224190, 2013/0060026, 2014/0256941 и 2015/0065484, которые настоящим включены в настоящий документ в качестве ссылки. Итацитиниб является мощным ингибитором JAK1 с более чем 10-кратной селективностью по сравнению с JAK2 и JAK3.

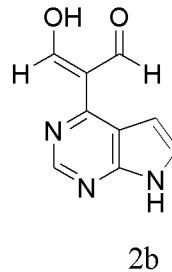
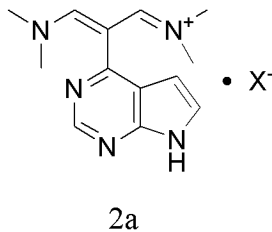
Настоящее изобретение предусматривает способ получения итацитиниба или его соли, включающий:

введение в реакцию соединения по формуле 3:



3,

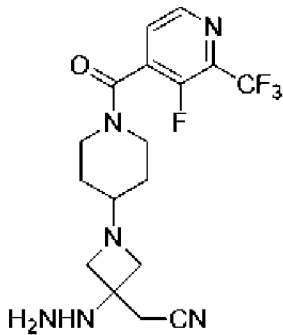
или его соли с реагентом, выбранным из (i) соли по формуле 2a или его соли и (ii) соединения по формуле 2b:



где X⁻ представляет собой противоион.

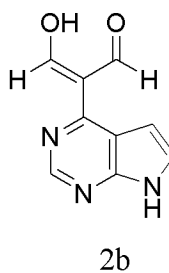
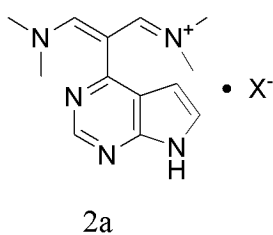
Настоящее изобретение предусматривает способ получения итацитиниба или его соли, включающий:

введение в реакцию соединения по формуле 3:



3,

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



где X^- представляет собой противоион.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соль по формуле 2a.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соединение по формуле 2b.

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соль по формуле 2a, где X^- представляет собой Cl^- .

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соль хлористоводородной кислоты соли по формуле 2a, где X^- представляет собой Cl^- .

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 3 или его соли в отношении реагента. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,2 до около 1,4 молярных эквивалентов соединения по формуле 3 или его соли в отношении реагента. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,3 молярных эквивалентов соединения по формуле 3 или его соли в отношении реагента.

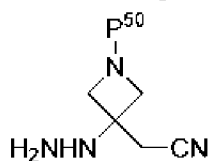
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию реагента с соединением формулы 3 или его солью проводят в растворяющем компоненте S1. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 содержит полярный протонный растворитель или полярный апротонный растворитель.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 имеет формулу C_{1-6} алкил-ОН. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 содержит этанол. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S1 представляет собой этанол.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с реагентом проводят при температуре от около $20^\circ C$ до около $30^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с реагентом проводят при температуре окружающей среды.

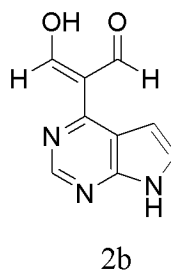
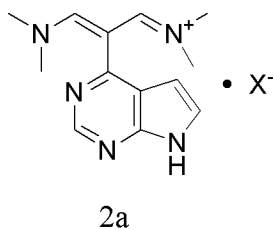
В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке дополнительно предложен способ получения итацитиниба или его соли, включающий:

введение в реакцию соединения по формуле 50:

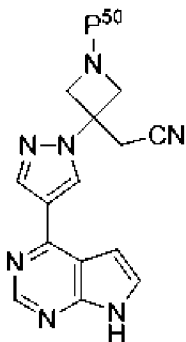


50

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



с образованием соединения по формуле 51:



где X^- представляет собой противоион; и P^{50} представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления P^{50} выбран из $R^{50}-O-C(O)-$, где R^{50} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{50} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления P^{50} представляет собой *трет*-бутил- $O-C(O)-$.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 50 или его соли в отношении реагента. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,2 до около 1,4 молярных эквивалентов соединения по формуле 50 или его соли в отношении реагента. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,3 молярных эквивалентов соединения по формуле 50 или его соли в отношении реагента.

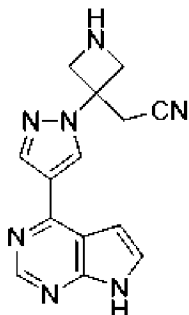
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию реагента с соединением формулы 50 или его солью проводят в растворяющем компоненте S50. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S50 содержит полярный протонный растворитель или полярный апротонный растворитель.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S50 содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S50 имеет формулу C_{1-6} алкил-ОН. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S50 содержит этанол.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 50 или его соли с реагентом проводят при температуре от около 20°C до около

30°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 50 или его соли с реагентом проводят при температуре окружающей среды.

В некоторых вариантах осуществления способ получения итацитиниба или его соли дополнительно включает удаление защитной группы с соединения по формуле 51 с образованием соединения по формуле 52:



52

или его соли.

В некоторых вариантах осуществления удаление защитной группы с соединения по формуле 51 включает обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51.

В некоторых вариантах осуществления сильная кислота A51 представляет собой HCl. В некоторых вариантах осуществления используют от около 5 до 10 молярных эквивалентов HCl в отношении соединения по формуле 51. В некоторых вариантах осуществления используют от около 6 до 8 молярных эквивалентов HCl в отношении соединения по формуле 51.

В некоторых вариантах осуществления обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят в растворяющем компоненте S51. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S51 содержит полярный протонный растворитель и органический растворитель.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S51 включает воду, спирт и галогенированный углеводород. В некоторых вариантах осуществления спирт растворяющего компонента S50 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S51 включает воду, изопропанол и дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят при температуре кипения с обратным холодильником.

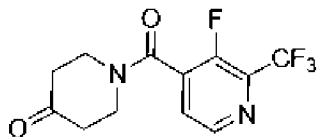
В некоторых вариантах осуществления обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят при температуре от около 30°C до около 60°C.

В некоторых вариантах осуществления обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят при температуре от около 35°C до около 50°C.

В некоторых вариантах осуществления обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят при температуре от около 40°C до около 45°C.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 52 или его соль представляет собой дигидрохлоридную соль соединения по формуле 52.

В некоторых вариантах осуществления способ получения итацитиниба или его соли дополнительно включает введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53:



53

в присутствии связующего вещества с образованием итацитиниба.

В некоторых вариантах осуществления связующее вещество представляет собой триацетоксиборогидрид натрия.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53 проводят в присутствии основания В53.

В некоторых вариантах осуществления основание В53 представляет собой третичный амин. В некоторых вариантах осуществления основание В53 представляет собой три-(C₁₋₆ алкил)амин. В некоторых вариантах осуществления основание В53 представляет собой триэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 53 по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,1 молярных эквивалентов соединения по формуле 53 по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов связывающего вещества по отношению к соединению формулы 52 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов связывающего вещества по отношению к соединению формулы 52 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания В53 по отношению к соединению формулы 52 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов основания В53 по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53 проводят в растворяющем компоненте S52. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S52 содержит органический растворитель.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S52 содержит дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53 проводят при температуре от около 20°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию

соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53 проводят при температуре окружающей среды.

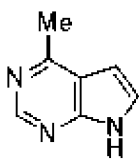
В некоторых вариантах осуществления способ получения итацитиниба или его соли дополнительно включает введение в реакцию итацитиниба с по меньшей мере одним эквивалентом адипиновой кислоты с образованием итацитиниба адипината (т.е. соли итацитиниба с адипиновой кислотой).

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соль по формуле 2a. X^- может быть выбран из Cl^- , Br^- , I^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- и ClO_4^- . В некоторых вариантах осуществления X^- выбран из Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- и ClO_4^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой BF_4^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой PF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой AsF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой SbF_6^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой ClO_4^- . В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой Cl^- .

В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой соединение по формуле 2b. соединение по формуле 2b можно получать способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2a с основанием B1. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соли по формуле 2a с основанием B1 проводят в растворяющем компоненте S2, содержащем воду. В некоторых вариантах осуществления основание B1 представляет собой сильное основание. В некоторых вариантах осуществления основание B1 представляет собой гидроксид. В некоторых вариантах осуществления основание B1 представляет собой гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание B1 представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления используют от около 10 до около 15 молярных эквивалентов основания B1 по отношению к соли по формуле 2a или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 12 молярных эквивалентов основания B1 по отношению к соли по формуле 2a или его соли. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соли по формуле 2a с основанием B1 проводят при температуре от около $-10^\circ C$ до около $60^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около $0^\circ C$ до комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около $40^\circ C$ до около $60^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от $0^\circ C$ до комнатной температуры и затем нагрев от около $40^\circ C$ до около $60^\circ C$.

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

введение в реакцию соединения по формуле 1a:

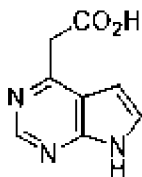


1a,

или его соли с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформаида.

В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2a или соединение по формуле 2b можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 5a:

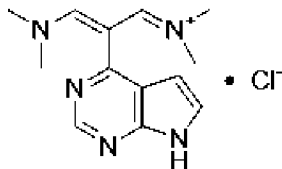


5a,

или его соли с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформаида.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 5a представляет собой соль. Например, соединение по формуле 5a представляет собой соль натрия.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 5a или его соли с реагентом Вильсмейера обеспечивает получение соединения по формуле 2c:



2c.

В некоторых вариантах осуществления после реакции с реагентом Вильсмейера соединение по формуле 2c вводят в реакцию с солью формулы M^+X^- , где M^+ представляет собой противокатион.

В некоторых вариантах осуществления реагент Вильсмейера получают способом, включающим введение в реакцию диметилформаида с хлорирующим веществом. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора и трифосгена. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее вещество представляет собой оксалилхлорид. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее вещество представляет собой оксихлорид фосфора. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее вещество представляет собой трифосген.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 5 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли. В некоторых вариантах осуществления

используют около 1 молярного эквивалента хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 3 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 4 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 5 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

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

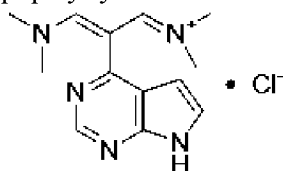
В некоторых вариантах осуществления получение реагента Вильсмейера проводят в растворяющем компоненте S3. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S3 содержит органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S3 содержит полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S3 содержит ацетонитрил, диметилформаимид или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления реагент Вильсмейера получают при температуре от около -10°C до около 60°C . В некоторых вариантах осуществления реагент Вильсмейера получают при температуре от около -10°C до около 30°C . Например, реагент Вильсмейера получают при температуре от около -10°C до около комнатной температуры. Например, температура составляет от около 0°C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления реагент Вильсмейера получают при температуре от около комнатной температуры до около 60°C . В некоторых вариантах осуществления реагент Вильсмейера получают при температуре от около 30°C до около 70°C , от около 40°C до около 70°C , от около 30°C до около 60°C или от около 40°C до около 60°C .

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 1a или 5a или его соли с реагентом Вильсмейера проводят при температуре от около 40°C до около 100°C . В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 1a или 5a или его соли с реагентом Вильсмейера проводят при

температуре от около 70°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 1a или 5a или его соли с реагентом Вильсмейера проводят при температуре от около 40°C до около 60°C. Например, реагент Вильсмейера получают при температуре от около 75°C до около 80°C, от 80°C до 90°C или от 85°C до 90°C.

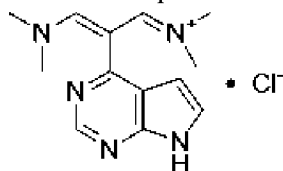
В некоторых вариантах осуществления продукт реакции с реагентом Вильсмейера имеет формулу 2с:



2с.

В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2a может быть получена способом, включающим:

введение в реакцию соли по формуле 2с:



2с,

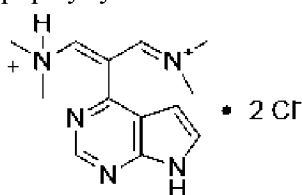
с солью формулы M^+X^- , где:

M^+ представляет собой противокатион; и

X^- представляет собой противоанион, отличный от Cl^- .

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

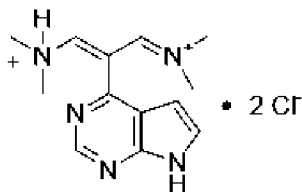
В некоторых вариантах осуществления продукт реакции с реагентом Вильсмейера имеет формулу 2d:



2d.

В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2с можно получить способом, включающим:

введение в реакцию соли по формуле 2d:



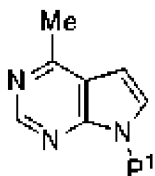
2d

с основанием.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 2b получают способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2d с основанием В2. В некоторых вариантах осуществления (i) введение в реакцию соли по формуле 2d с основанием В2 и (ii) введение в реакцию соли по формуле 2a с соединением формулы 3 проводят в отдельной чаше (*например*, в отдельном реакционном сосуде). В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соли по формуле 2d с основанием В2 проводят в растворяющем компоненте, содержащем воду. В некоторых вариантах осуществления основание В2 представляет собой сильное основание. В некоторых вариантах осуществления основание В2 представляет собой гидроксидное основание. В некоторых вариантах осуществления основание В2 представляет собой гидроксид щелочного металла. Например, основание В2 представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соли по формуле 2d с основанием В2 проводят при температуре от около -10°C до около 15°C . В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1a или его соль представляет собой хлористоводородную соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1a или его соль можно получать способом, включающим:

удаление защитной группы с соединения по формуле 1aP:



1aP

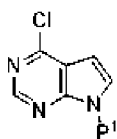
где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления P¹ выбран из (R¹)₃Si, где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления P¹ представляет собой *трет-бутилдиметилсилил*. В некоторых вариантах осуществления удаление защитной группы проводят путем введения в реакцию соединения по формуле 1aP с основанием В3. В некоторых вариантах осуществления основание В3 представляет

собой гидроксидное основание. Например, основание В3 представляет собой гидроксид аммония. В некоторых вариантах осуществления удаление защитной группы проводят в растворяющем компоненте S4. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S4 содержит полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S4 содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S4 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S4 содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 1aP можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2P:



2P

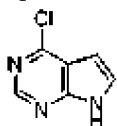
с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой железный катализатор. В некоторых вариантах осуществления железный катализатор представляет собой ацетилацетонат железа(III). В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов MeMgCl по отношению к соединению формулы 2P. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1% до около 10% молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению формулы 2P. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2P с MeMgCl проводят в растворяющем компоненте S5. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S5 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S5 содержит тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2P с MeMgCl проводят при температуре от около -10°C до около 30°C.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 2P можно получать способом, включающим:

присоединение защитной группы к соединению по формуле 12a:



12a

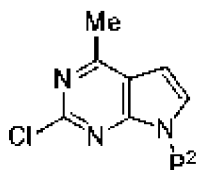
с образованием соединения по формуле 2P.

В некоторых вариантах осуществления защита включает введение в реакцию соединения по формуле 12a с гидридом щелочного металла и P¹-Y, где Y представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления P¹-Y представляет собой (R¹)₃Si-Y, где Y представляет собой галоген и R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых

вариантах осуществления P^1 представляет собой $(R^1)_3Si$, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления P^1 представляет собой *трет-бутилдиметилсилил*. В некоторых вариантах осуществления гидрид щелочного металла представляет собой гидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов гидрида щелочного металла по отношению к соединению формулы 12a. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов P^1 -Y по отношению к соединению формулы 12a. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12a с гидридом щелочного металла и P^1 -Y проводят при температуре от около $-10^\circ C$ до около $20^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12a с гидридом щелочного металла и P^1 -Y проводят в растворяющем компоненте S6, где растворяющий компонент S6 содержит органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S6 содержит ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S6 содержит тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1a или его соль можно получать способом, включающим:

восстановление соединения по формуле 23P:



23P

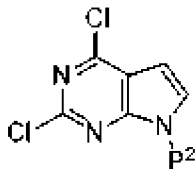
где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления восстановление соединения по формуле 23P выполняют с помощью способа, включающего введение в реакцию соединения по формуле 23P с водородом в присутствии катализатора. Например, катализатор представляет собой Pd^0 на угле. В некоторых вариантах осуществления количество катализатора в отношении соединения по формуле 23P составляет от около 5% до около 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 23P с водородом и катализатором проводят при температуре от около $40^\circ C$ до около $70^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 23P с водородом и катализатором проводят при температуре от около $50^\circ C$ до около $60^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 23P с водородом и катализатором проводят при температуре от около $50^\circ C$ до около $55^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 23aP с водородом и катализатором проводят в растворяющем компоненте S7. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S7 содержит полярный

протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S7 содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S7 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S7 содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 23P можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 22P:



22P

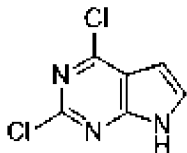
с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P² представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой железный катализатор. Например, железный катализатор представляет собой железа(III) ацетилацетонат. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов MeMgCl по отношению к соединению формулы 22P. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1% до около 10% молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению формулы 22P. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 22P с MeMgCl проводят в растворяющем компоненте S8. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S8 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S8 содержит тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2P с MeMgCl проводят при температуре от около -10°C до около 30°C.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 22P можно получать способом, включающим:

присоединение защитной группы к соединению по формуле 22a:



22a,

с образованием соединения по формуле 22P.

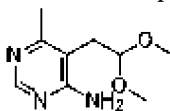
В некоторых вариантах осуществления защита включает введение в реакцию соединения по формуле 22a с гидридом щелочного металла и P²-Y, где Y представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления P² представляет собой (R¹)₃Si, где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах

осуществления P^2 представляет собой *трет-бутилдиметилсилил*. В некоторых вариантах осуществления гидрид щелочного металла представляет собой гидрид натрия.

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

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1a или его соль можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 18a:



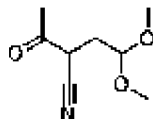
18a

с кислотой A1 с образованием соединения по формуле 1a.

В некоторых вариантах осуществления кислота A1 представляет собой сильную кислоту. Например, кислота A1 представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 18a с кислотой A1 проводят в растворяющем компоненте S10, где растворяющий компонент S10 содержит полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S10 содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S10 имеет формулу C_{1-6} алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S10 содержит изопропиловый спирт.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 18a или его соль можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 17a:



17a

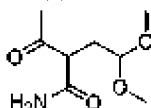
с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом с образованием соединения по формуле 17a.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 10 до около 15

молярных эквивалентов ацетата формамида по отношению к соединению формулы 17a. В некоторых вариантах осуществления используют около 10, около 11, около 12, около 13, около 14 или около 15 молярных эквивалентов ацетата формамида по отношению к соединению формулы 17a. В некоторых вариантах осуществления используют около 12 молярных эквивалентов ацетата формамида по отношению к соединению формулы 17a. В некоторых вариантах осуществления используют от около 6 до около 10 молярных эквивалентов триэтилортоформиата по отношению к соединению формулы 17a. В некоторых вариантах осуществления используют около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 молярных эквивалентов триэтилортоформиата по отношению к соединению формулы 17a. Например, используют около 8 молярных эквивалентов триэтилортоформиата по отношению к соединению формулы 17a. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 17a с ацетатом формамида и триэтилортоформиатом проводят при температуре от около 100°C до около 150°C. Например, температура может составлять от около 110°C до около 120°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 17a с ацетатом формамида и триэтилортоформиатом проводят в растворяющем компоненте S11, где растворяющий компонент S11 содержит полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S11 содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S11 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S11 содержит 1-бутанол.

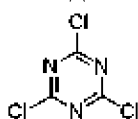
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 17a или его соль можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 20a:



20a

с соединением формулы 21a:



21a

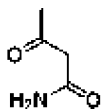
с образованием соединения по формуле 17a.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,4 до около 1 молярного эквивалента соединения по формуле 21a по отношению к соединению формулы 20a. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 20a с соединением формулы 21a проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 20a с соединением формулы 21a проводят в растворяющем компоненте S12, где растворяющий компонент S12 содержит полярный апротонный растворитель. Например, растворяющий

компонент S12 содержит диметилформамид.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 20a или его соль можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 19a:



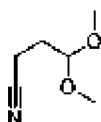
19a

с бром-1,1-диметоксиэтаном и основанием В4 с образованием соединения по формуле 20a.

В некоторых вариантах осуществления основание В4 представляет собой карбонат щелочного металла. Например, основание В4 представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания В4 по отношению к соединению формулы 19a. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов бром-1,1-диметоксиэтана по отношению к соединению формулы 19a. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 19a с бром-1,1-диметоксиэтаном проводят при температуре от около 70°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 19a с бром-1,1-диметоксиэтаном проводят в растворяющем компоненте S13, где растворяющий компонент S13 содержит полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S13 содержит диметилформамид.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 17a или его соль можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 16a:



16a

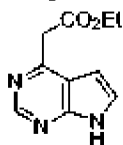
с этилацетатом и основанием В5 с образованием соединения по формуле 17a.

В некоторых вариантах осуществления основание В5 представляет собой алкоксид щелочного металла. Например, основание В5 представляет собой трет-бутоксид калия. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания В5 по отношению к соединению формулы 16a. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов этилацетата по отношению к соединению формулы 16a. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов основания В5 по отношению к соединению формулы 16a. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 17a с этилацетатом и основанием В5 проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по

формуле 17a с этилацетатом и основанием B5 проводят в растворяющем компоненте S14, где растворяющий компонент S14 содержит органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S14 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S14 содержит тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 5a или его соль можно получать способом, включающим:

гидролизование соединения по формуле 27a:



27a

в воде в присутствии основания B6.

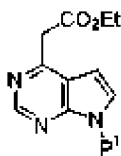
В некоторых вариантах осуществления основание B6 представляет собой гидроксид щелочного металла. Например, основание B6 представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания B6 по отношению к соединению формулы 27a. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,5 молярных эквивалентов основания B6 по отношению к соединению формулы 27a. В некоторых вариантах осуществления гидролизование соединения по формуле 27a проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления гидролизование соединения по формуле 27a проводят в растворяющем компоненте S15, где растворяющий компонент S15 содержит органический растворитель. Например, растворяющий компонент S15 содержит тетрагидрофуран, ацетон или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 5a или его соль представляет собой соль натрия соединения по формуле 5a. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 5a или его соль представляет собой соединения по формуле 5a.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 5a можно получать способом, включающим введение в реакцию соли натрия соединения по формуле 5a с сильной кислотой A2. Например, сильная кислота A2 представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления (a) введение в реакцию соли натрия соединения по формуле 5a с сильной кислотой A2 и (b) гидролизование соли натрия соединения по формуле 27a проводят в отдельном сосуде.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 27a можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 26P:



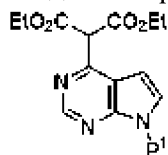
26P

с сильной кислотой АЗ, где P¹ представляет собой аминокзащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления P¹ представляет собой п-толуолсульфонил. Например, АЗ представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 26P с сильной кислотой АЗ проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 26P с сильной кислотой АЗ проводят в растворяющем компоненте S16. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S16 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S16 содержит этанол.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 26P можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 25P:



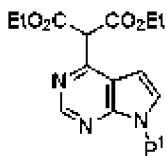
25P

с алкоксидом щелочного металла В8 с образованием соединения по формуле 26P, где P¹ представляет собой аминокзащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления используют около 0,1 молярных эквивалентов алкоксида щелочного металла В8 по отношению к соединению формулы 25P. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 25P с алкоксидом щелочного металла В8 проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 25P с алкоксидом щелочного металла В8 проводят в растворяющем компоненте S17, где растворяющий компонент S17 содержит полярный протонный растворитель. Например, алкоксид щелочного металла В8 представляет собой этоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S17 содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S17 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S17 содержит этанол.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 27a можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 25P:



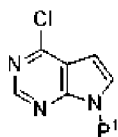
25P

с алкоксидом щелочного металла В9 с образованием соединения по формуле 27а.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов алкоксида щелочного металла В9 по отношению к соединению формулы 25P. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента алкоксида щелочного металла В9 по отношению к соединению формулы 25P. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 25P с алкоксидом щелочного металла В9 проводят при температуре от около 50°C до около 80°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 25P с алкоксидом щелочного металла В9 проводят в растворяющем компоненте S18, где растворяющий компонент S18 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S18 содержит этанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 25P можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2P:



2P

с диэтилмалонатом и основанием В10, где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

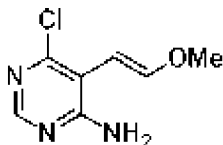
В некоторых вариантах осуществления основание В10 представляет собой карбонат щелочного металла. Например, основание В10 представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2P с основанием В10 проводят при температуре от около 40°C до около 70°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2P с основанием В10 проводят в растворяющем компоненте S19, где растворяющий компонент S19 содержит полярный апротонный растворитель. Например, растворяющий компонент S19 содержит диметилформамид.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 2P можно получать способом, включающим защиту соединения по формуле 12а с образованием соединения по формуле 2P. В некоторых вариантах осуществления защита включает введение в реакцию соединения по формуле 12а с основанием В11 и P¹-Y, где Y представляет собой галоген. Например, P¹ представляет собой п-толуолсульфонил. В некоторых вариантах осуществления основание В11 представляет собой гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание В11 представляет собой гидроксид

щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления защита включает введение в реакцию соединения по формуле 12a с основанием B11, проводят в растворяющем компоненте S20, где растворяющий компонент S20 содержит полярный апротонный растворитель. Например, растворяющий компонент S20 содержит ацетон.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 12a можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 11a:



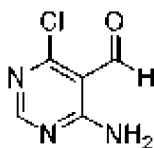
11a

или его соли с сильной кислотой A4.

В некоторых вариантах осуществления сильная кислота A4 представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11a или его соли с сильной кислотой A4 проводят в растворяющем компоненте S21, где растворяющий компонент S21 содержит полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S21 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S21 содержит тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11a или его соли с сильной кислотой A4 проводят при температуре флегмы тетрагидрофурана.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 11a можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 10a:



10a

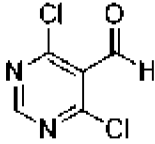
с (метоксиметил)трифенилфосфония хлоридом и основанием B12.

В некоторых вариантах осуществления основание B12 представляет собой алкоксид щелочного металла. Например, основание B12 представляет собой трет-бутоксид калия. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11a или его соли с (метоксиметил)трифенилфосфония хлоридом и основанием B12 проводят при температуре от около 10°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11a или его соли с (метоксиметил)трифенилфосфония хлоридом и основанием B12 проводят в растворяющем компоненте S22, где растворяющий компонент S22 содержит полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий

компонент S22 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. Например, растворяющий компонент S22 содержит тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 10a можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 9a:



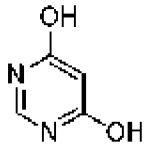
9a

с аммиаком.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 9a с аммиаком проводят при температуре от около 40°C до около 70°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 9a с аммиаком проводят в растворяющем компоненте S23, где растворяющий компонент S23 содержит органический растворитель. Например, растворяющий компонент S23 содержит толуол.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 9a можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 8a:



8a

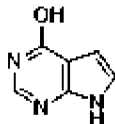
с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформаида.

В некоторых вариантах осуществления реагент Вильсмейера получают способом, включающим введение в реакцию диметилформаида с хлорирующим веществом. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. Например, хлорирующее вещество представляет собой оксихлорид фосфора. В некоторых вариантах осуществления используют от около 4 до около 6 молярных эквивалентов (например, 5 молярных эквивалентов) хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 8a. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов (например, 2 молярных эквивалента) диметилформаида по отношению к соединению формулы 8a. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию диметилформаида с хлорирующим веществом проводят при температуре от около -10°C до около 20°C (например, от около 0°C до около 10°C). В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 8a с реагентом Вильсмейера проводят при температуре от около

80°C до около 130°C (например, от около 90°C до около 120°C или от около 95°C до около 115°C).

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 12а можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 15а:



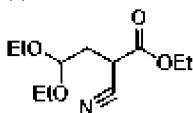
15а

с хлорирующим веществом.

В некоторых вариантах осуществления хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее вещество представляет собой оксихлорид фосфора. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 15а с хлорирующим веществом проводят при температуре от около 50°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 15а с аммиаком проводят в растворяющем компоненте S24, где растворяющий компонент S24 содержит органический растворитель. Например, растворяющий компонент S24 содержит толуол.

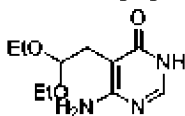
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 15а можно получать способом, включающим:

(i) введение в реакцию соединения по формуле 14а:



14а

с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла с образованием соединения по формуле 14аа:



14аа; и

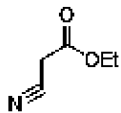
(ii) введение в реакцию соединения по формуле 14аа с сильной кислотой А4.

В некоторых вариантах осуществления гидроксид щелочного металла представляет собой этоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 14а с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла проводят при температуре от около 50°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 14а с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла проводят в растворяющем компоненте S25, где растворяющий компонент S25 содержит полярный протонный растворитель. В некоторых

вариантах осуществления растворяющий компонент S25 содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S25 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН. Например, растворяющий компонент S25 содержит этанол. Например, сильная кислота A4 представляет собой хлористоводородную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 14а можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 13а:



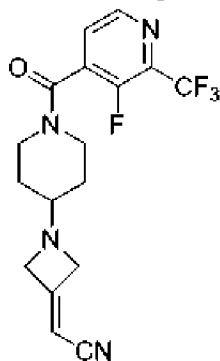
13а

с бромацетальдегида диэтилацеталем и натрия трет-амилоксидом.

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

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 3 или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле A1:



A1

с гидразином.

В некоторых вариантах осуществления гидразин представляет собой гидразингидрат.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы A1. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы A1. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 2,2 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы A1. В некоторых вариантах

осуществления используют около 2,1 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы A1.

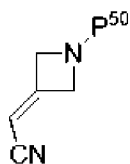
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле A1 проводят в растворяющем компоненте S27. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S27 содержит органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S27 содержит апротонный органический растворитель.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S27 содержит ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле A1 с гидразином проводят при температуре от около 20°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле A1 с гидразином проводят при температуре окружающей среды.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле 50 или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 54:



54

с гидразином с образованием соединения по формуле 50 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления гидразин представляет собой гидразингидрат.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы 54. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы 54. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 2,2 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы 54. В некоторых вариантах осуществления используют около 2,1 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы 54.

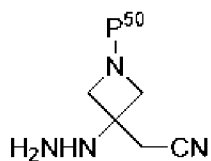
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 54 проводят в растворяющем компоненте S54. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S54 содержит органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S54 содержит апротонный органический растворитель.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент S54 содержит ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по

формуле 54 с гидразином проводят при температуре от около 20°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 54 с гидразином проводят при температуре окружающей среды.

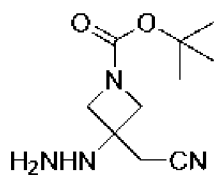
Также в настоящем документе предложено соединение по формуле 50:



50

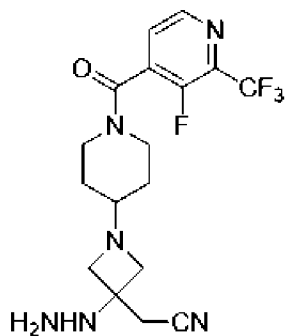
или его соль, где P⁵⁰ представляет собой аминозащитную группу.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 50 представляет собой:



или его соль.

Также в настоящем документе предложено соединение по формуле 3:

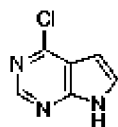


3

или его соль.

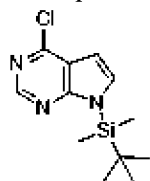
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1a или его соль можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 12a:



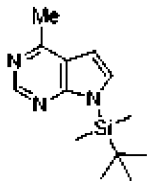
12a

с хлоридом трет-бутилдиметилсилила с образованием соединения по формуле 12b:



12b;

введение в реакцию соединения по формуле 12b с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с получением соединения по формуле 12c:

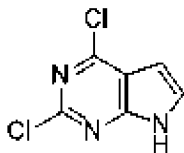


12c; и

удаление защитной группы с соединения по формуле 12c с образованием соединения по формуле 1a или его соли.

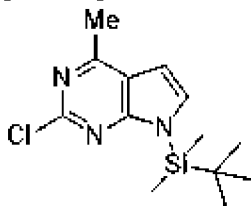
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1a или его соль можно получать способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 22a:



22a

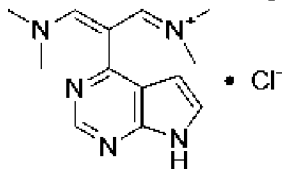
с хлоридом трет-бутилдиметилсилила и MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения по формуле 23a:



23a;

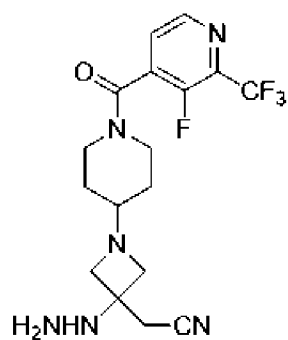
введение в реакцию соединения по формуле 23a с водородом и палладием на угле с образованием соединения по формуле 1a или его соли.

В некоторых вариантах осуществления способ получения итацитиниба или его соли включает введение в реакцию соли по формуле 2c:



2c,

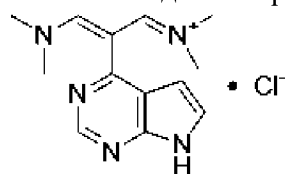
с соединением формулы 3:



3,

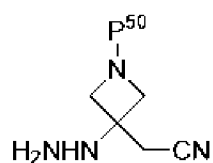
или его солью, с образованием итацитиниба или его соли.

В некоторых вариантах осуществления способ получения итацитиниба или его соли включает введение в реакцию соли по формуле 2с:



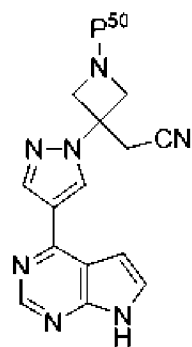
2с,

с соединением формулы 50:



50

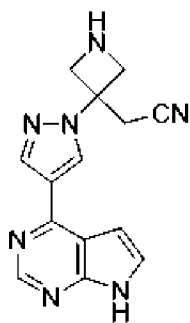
или его солью, с образованием соединения по формуле 51:



51

или его соли, где P⁵⁰ представляет собой аминозащитную группу;

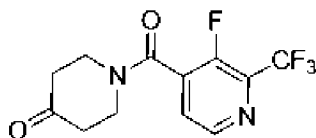
удаление защитной группы с соединения по формуле 51 с образованием соединения по формуле 52:



52

или его соли; и

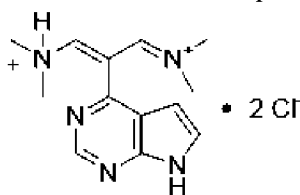
введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53:



53

в присутствии связующего вещества и основания с образованием итацитиниба или его соли.

В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2с получают способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2d:

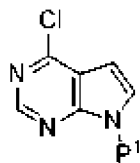


2d

с основанием с образованием соли по формуле 2с.

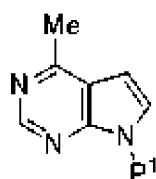
В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2d получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2P:



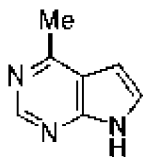
2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения по формуле 1aP:



1aP

удаление защитной группы соединения по формуле 1aP с образованием соединения по формуле 1a:



1a

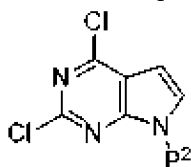
или его соли; и

введение в реакцию соединения по формуле 1a или его соли с реагентом Вильсмейера, полученным из диметилформаида и хлорирующего агента, с образованием соли по формуле 2d;

где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

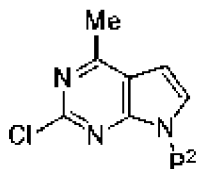
В некоторых вариантах осуществления соль по формуле 2d получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 22P:



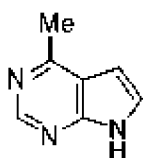
22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения по формуле 23P:



23P;

восстановление соединения по формуле 23P с образованием соединения по формуле 1a:



1a

или его соли; и

введение в реакцию соединения по формуле 1a или его соли с реагентом Вильсмейера, полученным из диметилформаида и хлорирующего агента, с образованием соли по формуле 2d;

где P² представляет собой аминозащитную группу.

В настоящей заявке дополнительно предложен итацитиниб или его соль, которые получают в соответствии со способом, представленным в настоящем документе.

В настоящей заявке также предложена соль итацитиниба, которую получают в соответствии со способом, представленным в настоящем документе.

В настоящей заявке также предложен итацитиниб, который получают в соответствии со способом, представленным в настоящем документе.

В настоящей заявке дополнительно предложен итацитиниб или его фармацевтически приемлемая соль, которые получают в соответствии со способом, представленным в настоящем документе.

В настоящей заявке дополнительно предложена фармацевтически приемлемая соль итацитиниба, которую получают в соответствии со способом, представленным в настоящем документе.

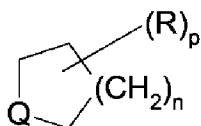
В настоящей заявке дополнительно предложен итацитиниб адипинат, который получают в соответствии со способом, представленным в настоящем документе.

В различных местах настоящего описания заместители соединений по изобретению раскрыты в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что изобретение включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁₋₆ алкил» конкретно предназначен для отдельного раскрытия метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

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

В некоторых вариантах осуществления реагенты или растворяющие компоненты могут быть обозначены номером (например, растворяющий компонент S1 или основание B1). Эти номера присутствуют только для дальнейшего предшествующего основания для более позднего зависимого пункта формулы изобретения и, следовательно, в некоторых вариантах осуществления могут быть удалены.

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



тогда следует понимать, что заместитель R может встречаться в кольце p число раз, и R может быть различным фрагментом в каждом случае. Следует понимать, что каждая группа R может замещать любой атом водорода, присоединенный к кольцевому атому, включая один или оба атома водорода $(\text{CH}_2)_n$. Кроме того, в приведенном выше примере, если переменная Q будет определена как включающая водороды, например, когда Q обозначается как CH_2 , NH и т. д., любой плавающий заместитель, такой как R в приведенном выше примере, может заменить водород переменной Q, а также водород в любом другом непременном компоненте кольца.

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

Используемые в данном документе термины «галоген» и «галогенид», используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, относятся к фтору, хлору, бром и йоду.

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

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

Используемые в данном документе термины «введение в реакцию» и «введение в контакт» используются, как известно в данной области техники, и обычно относятся к

объединению химических реагентов таким образом, чтобы обеспечить их взаимодействие на молекулярном уровне для достижения химического или физического превращения. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию включает два реагента, при этом один или несколько эквивалентов второго реагента используются по отношению к первому реагенту. Стадии реакции описанных в данном документе способов можно проводить в течение времени и в условиях, подходящих для получения идентифицированного продукта.

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

Получение соединений может включать защиту и удаление защитной группы с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может легко определить специалист в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например, в Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Корректировки защитных групп и способов образования и расщепления, описанных в данном документе, могут быть скорректированы по мере необходимости в свете различных заместителей.

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

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

Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан, тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, α,α,α -трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси и т. п.

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

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

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

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан (например, n-гептан), этилбензол, m-, o- или p-ксилол, октан, индан, нонан, нафталин, их смеси и тому подобное.

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

Реакции способов, описанных в данном документе, можно проводить при соответствующих температурах, которые может легко определить специалист в данной области. Температура реакционной смеси будет зависеть, например, от температур плавления и кипения реагентов и растворителя, если он присутствует; термодинамики

реакции (например, может потребоваться проведение энергичных экзотермических реакций при пониженных температурах); и кинетики реакции (например, высокий энергетический барьер активации может потребовать повышенных температур). «Повышенная температура» относится к температурам выше комнатной (около 22°C).

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

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

Примерами кислот могут быть неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту. Органические кислоты включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бутановую кислоту, бензойную кислоту, 4-нитробензойную кислоту, метансульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, бензолсульфокислоту, винную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропиоловую кислоту, масляную кислоту, 2-бутиновую кислоту, винилуксусную кислоту, пентановую кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту и декановую кислоту.

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

Настоящее изобретение также включает солевые формы описанных в данном документе соединений. Примеры солей (или солевых форм) включают без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и тому подобное. Как правило, солевые формы могут быть получены реакцией свободного основания или кислоты со стехиометрическими количествами или с избытком желаемой солеобразующей неорганической или органической кислоты или основания в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company,

Easton, Pa., 1985, p. 1418, раскрытие которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

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

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и их соли по существу выделены. Под термином «по существу выделенное» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по изобретению. Существенное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% по весу соединения по изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей представляют собой широко применяемые способы в данной области техники.

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

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

В некоторых случаях разные конфигурации решетки имеют разное содержание воды или растворителя.

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

Картина XRPD отражений (пиков) обычно считается характерным признаком определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости, среди прочего, от методики подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, используемых различных фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или могут исчезать существующие пики, в зависимости от типа прибора или настроек. В контексте настоящего документа термин «пик» относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, по меньшей мере составляющую приблизительно 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, вариации прибора и другие факторы могут повлиять на значения $2\text{-}\theta$. Таким образом, отнесения пиков, таких как приведенные в настоящем документе, могут варьироваться в пределах плюс или минус примерно $0,2^\circ$ ($2\text{-}\theta$), и термины «по существу» и «приблизительно», используемые в контексте XRPD в настоящем документе, охватывают вышеуказанные вариации.

Точно так же показания температуры в связи с ДСК, ТГА или другими термическими экспериментами могут варьироваться примерно в пределах $\pm 3^\circ\text{C}$ в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. д. Соответственно, кристаллическая форма, о которой сообщается в настоящем документе, имеет термограмму ДСК «по существу», как показано на любой из фигур, или термин «примерно» понимается как учитывающий такое изменение.

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

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы в основном выделены. Под «по существу выделенным» подразумевается, что его твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма по меньшей мере частично или по существу отделена от окружающей среды, в которой она была образована или обнаружена. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную твердыми формами и солевыми формами. Существенное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по

меньшей мере примерно 99% по массе твердых форм и солевых форм. Способы выделения их твердых форм и солевых форм являются обычными в данной области техники.

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

Фраза «фармацевтически приемлемый» употребляется в данном документе для обозначения тех солей, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

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

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

Защитные группы (например, P¹ или P²), описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, защитные группы для аминов, описанные в Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4-е изд., John Wiley & Sons: New Jersey, стр. 696-887 (и, в частности, страницы 872-887) (2007), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Примеры защитной группы, как описано в настоящем документе, включают CH₂OC(=O)C(CH₃)₃, CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TсBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM), 2-тетрагидропиранил (THP), три(C₁₋₄ алкил)силил (например, три(изопропил)силил или

трет-бутилдиметилсилил), 1,1-диэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), N-пивалоилоксиметил (POM), п-нитрофенилсульфонил, п-толуолсульфонил, фенилсульфонил, метансульфонил и т.п. В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой три(C₁₋₄ алкил)силил (например, три(изопропил)силил или трет-бутилдиметилсилил). В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилил. В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой п-толуолсульфонил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько составляющих атомов соединений (продуктов или синтетических промежуточных продуктов), представленных в настоящем документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном изобилии. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, в некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода в соединении, представленном в настоящем документе, могут быть заменены или замещены дейтерием (например, один или несколько атомов водорода C₁₋₆ алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например, -CD₃ заменен на -CH₃). В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7 или 1-8 атомов дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода итацитиниба или его соли заменены атомами дейтерия.

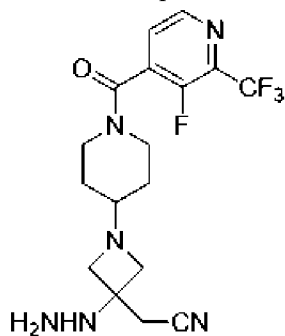
В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода соединения по формуле 3 или его соли заменены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода соединения по формуле 50 или его соли заменены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода соединения по формуле 51 или его соли заменены атомами дейтерия.

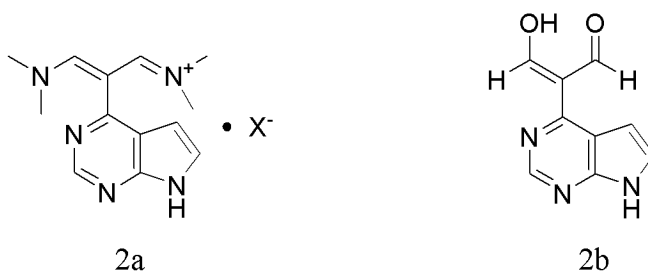
Варианты осуществления

1. Способ получения итацитиниба или его соли, включающий:
введение в реакцию соединения по формуле 3:



3,

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



где X^- представляет собой противоион.

2. Способ по варианту осуществления 1, где используют от около 1 до около 1,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 3 или его соли в отношении реагента.

3. Способ по варианту осуществления 1, где используют от около 1,2 до около 1,4 молярных эквивалентов соединения по формуле 3 или его соли в отношении реагента.

4. Способ по варианту осуществления 1, где используют около 1,3 молярных эквивалентов соединения по формуле 3 или его соли в отношении реагента.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, где введение в реакцию реагента с соединением формулы 3 или его солью проводят в растворяющем компоненте S1.

6. Способ согласно варианту осуществления 5, где растворяющий компонент S1 содержит полярный протонный растворитель или полярный апротонный растворитель.

7. Способ согласно варианту осуществления 5 или 6, где растворяющий компонент S1 содержит спирт.

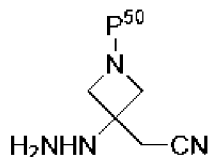
8. Способ по любому из вариантов осуществления 5-7, где растворяющий компонент S1 имеет формулу C_{1-6} алкил-ОН.

9. Способ по любому из вариантов осуществления 5-8, где растворяющий компонент S1 содержит этанол.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 5-9, где введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с реагентом проводят при температуре от около 20°C до около 30°C .

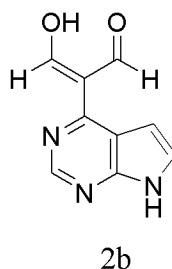
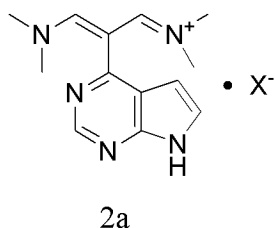
11. Способ по любому из вариантов осуществления 5-9, где введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с реагентом проводят при температуре окружающей среды.

12. Способ получения итацитиниба или его соли, включающий:
введение в реакцию соединения по формуле 50:

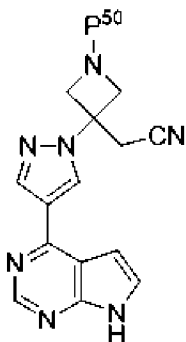


50

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



с образованием соединения по формуле 51:



где X^- представляет собой противоион; и P^{50} представляет собой аминозащитную группу.

13. Способ согласно варианту осуществления 12, где P^{50} выбран из $R^{50}-O-C(O)-$, где R^{50} представляет собой C_{1-6} алкил.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, где R^{50} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.

15. Способ согласно варианту осуществления 12, где P^{50} представляет собой *tert*-бутил- $O-C(O)-$.

16. Способ по любому из вариантов осуществления 12-15, где используют от около 1 до около 1,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 50 или его соли в отношении реагента.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 12-15, где используют от около 1,2 до около 1,4 молярных эквивалентов соединения по формуле 50 или его соли в отношении реагента.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 12-15, где используют около 1,3 молярных эквивалентов соединения по формуле 50 или его соли в отношении реагента.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 12-18, где введение в реакцию реагента с соединением формулы 50 или его солью проводят в растворяющем компоненте S50.

20. Способ согласно варианту осуществления 19, где растворяющий компонент S50 содержит полярный протонный растворитель или полярный апротонный растворитель.

21. Способ согласно варианту осуществления 19 или 20, где растворяющий компонент S50 содержит спирт.

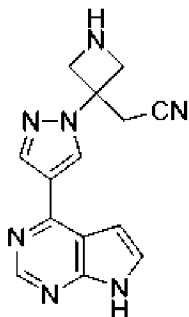
22. Способ по любому из вариантов осуществления 19-21, где растворяющий компонент S50 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 19-22, где растворяющий компонент S50 содержит этанол.

24. Способ по любому из вариантов осуществления 12-23, где введение в реакцию соединения по формуле 50 или его соли с реагентом проводят при температуре от около 20°C до около 30°C.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 12-23, где введение в реакцию соединения по формуле 50 или его соли с реагентом проводят при температуре окружающей среды.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 12-25, дополнительно включающий удаление защитной группы с соединения по формуле 51 с образованием соединения по формуле 52:



52

или его соль.

27. Способ согласно варианту осуществления 26, где удаление защитной группы с соединения по формуле 51 включает обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51.

28. Способ согласно варианту осуществления 27, где сильная кислота A51 представляет собой HCl.

29. Способ согласно варианту осуществления 28, где используют от около 5 до 10 молярных эквивалентов HCl в отношении соединения по формуле 51.

30. Способ согласно варианту осуществления 28, где используют от около 6 до 8 молярных эквивалентов HCl в отношении соединения по формуле 51.

31. Способ по любому из вариантов осуществления 26-30, где обработку проводят в растворяющем компоненте S51.

32. Способ согласно варианту осуществления 31, где растворяющий компонент S51 содержит полярный протонный растворитель и органический растворитель.

33. Способ согласно варианту осуществления 31 или 32, где растворяющий компонент S51 содержит воду, спирт и галогенированный углеводород.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 31-33, где спирт растворяющего компонента S50 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 31-34, где растворяющий

компонент S51 содержит воду, изопропанол и дихлорметан.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 26-35, где обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят при температуры флегмы.

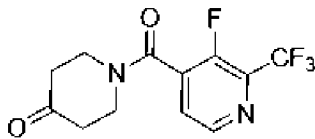
37. Способ по любому из вариантов осуществления 26-35, где обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят при температуре от около 30°C до около 60°C.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 26-35, где обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят при температуре от около 35°C до около 50°C.

39. Способ по любому из вариантов осуществления 26-35, где обработку соединения по формуле 51 сильной кислотой A51 проводят при температуре от около 40°C до около 45°C.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 26-39, где соединение по формуле 52 или его соль представляет собой дихлоридную соль соединения по формуле 52.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 26-40, дополнительно включающий введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53:



53

в присутствии связующего вещества с образованием итацитиниба.

42. Способ согласно варианту осуществления 41, где связующее вещество представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

43. Способ согласно варианту осуществления 41 или 42, где введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соль с соединением формулы 53 проводят в присутствии основания B53.

44. Способ согласно варианту осуществления 43, где основание B53 представляет собой третичный амин.

45. Способ согласно варианту осуществления 43 или 44, где основание B53 представляет собой три-(C₁₋₆ алкил)амин.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 43-45, где основание B53 представляет собой триэтиламин.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 41-46, где используют от около 1 до около 1,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 53 по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 41-46, где используют от около 1 до около 1,1 молярных эквивалентов соединения по формуле 53 по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 41-48, где используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов связующего вещества по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 41-48, где используют около 2 молярных эквивалентов связующего вещества по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 43-50, где используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания B53 по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 43-50, где используют около 2 молярных эквивалентов основания B53 по отношению к соединению формулы 52 или его соли.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 41-52, где введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53 проводят в растворяющем компоненте S52.

54. Способ согласно варианту осуществления 53, где растворяющий компонент S52 содержит органический растворитель.

55. Способ согласно варианту осуществления 53 или 54, где растворяющий компонент S52 содержит дихлорметан.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 41-55, где введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53 проводят при температуре от около 20°C до около 30°C.

57. Способ по любому из вариантов осуществления 41-55, где введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением формулы 53 проводят при температуре окружающей среды.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11 и 41-57, дополнительно включающий введение в реакцию итацитиниба с по меньшей мере одним эквивалентом адипиновой кислоты с образованием итацитиниба адипината.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 1-58, где реагент представляет собой соль по формуле 2a.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где X⁻ выбран из Cl⁻, Br⁻, I⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻ и ClO₄⁻.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где X⁻ выбран из Cl⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻ и ClO₄⁻.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где X⁻ представляет собой BF₄⁻.

63. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где X⁻ представляет собой PF₆⁻.

64. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где X⁻ представляет собой AsF₆⁻.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где X^- представляет собой SbF_6^- .

66. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где X^- представляет собой ClO_4^- .

67. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где X^- представляет собой Cl^- .

68. Способ по любому из вариантов осуществления 1-58, где реагент представляет собой соединение по формуле 2b.

69. Способ по любому из вариантов осуществления 1-58 и 68, где соединение по формуле 2b получают способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2a с основанием B1.

70. Способ согласно варианту осуществления 69, где введение в реакцию соли по формуле 2a с основанием B1 проводят в растворяющем компоненте S2, содержащем воду.

71. Способ согласно варианту осуществления 69 или 70, где основание B1 представляет собой сильное основание.

72. Способ по любому из вариантов осуществления 69-71, где основание B1 представляет собой гидроксид.

73. Способ по любому из вариантов осуществления 69-72, где основание B1 представляет собой гидроксид щелочного металла.

74. Способ по любому из вариантов осуществления 69-73, где основание B1 представляет собой гидроксид натрия.

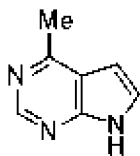
75. Способ по любому из вариантов осуществления 69-74, где используют от около 10 до около 15 молярных эквивалентов основания B1 по отношению к соли по формуле 2a или его соли.

76. Способ по любому из вариантов осуществления 69-74, где используют от около 12 молярных эквивалентов основания B1 по отношению к соли по формуле 2a или его соли.

77. Способ по любому из вариантов осуществления 69-76, где введение в реакцию соли по формуле 2a с основанием B1 проводят при температуре от около $-10^\circ C$ до около $60^\circ C$.

78. Способ по любому из вариантов осуществления 1-77, где соль по формуле 2a или соединение по формуле 2b получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 1a:



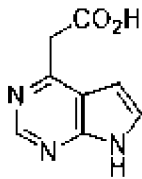
1a,

или его соли с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформаида.

79. Способ по любому из вариантов осуществления 1-77, где соль по формуле 2a

или соединение по формуле 2b получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 5a:



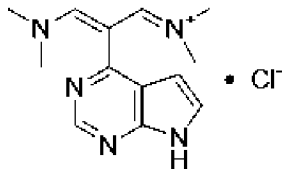
5a,

или его соли с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформаида.

80. Способ согласно варианту осуществления 79, где соединение по формуле 5a или его соль представляет собой соль.

81. Способ согласно варианту осуществления 79 или 80, где соединение по формуле 5a или его соль представляет собой соль натрия.

82. Способ по любому из вариантов осуществления 78-81, где введение в реакцию с реагентом Вильсмейера обеспечивает получение соединения по формуле 2c:



2c.

83. Способ согласно варианту осуществления 82, где после введения в реакцию с реагентом Вильсмейера соединение по формуле 2c вводят в реакцию с солью формулы M^+X^- , где M^+ представляет собой противокатион.

84. Способ по любому из вариантов осуществления 78-83, где реагент Вильсмейера получают способом, включающим введение в реакцию диметилформаида с хлорирующим веществом.

85. Способ согласно варианту осуществления 84, где хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.

86. Способ согласно варианту осуществления 84, где хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора и трифосгена.

87. Способ согласно варианту осуществления 84, где хлорирующее вещество представляет собой оксалилхлорид.

88. Способ согласно варианту осуществления 84, где хлорирующее вещество представляет собой оксихлорид фосфора.

89. Способ согласно варианту осуществления 84, где хлорирующее вещество представляет собой трифосген.

90. Способ по любому из вариантов осуществления 84-89, где используют от около 1 до около 5 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 84-89, где используют от около

1 до около 4 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 84-89, где используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов хлорирующего вещества по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 78-92, где используют от около 10 до около 25 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

94. Способ по любому из вариантов осуществления 78-92, где используют от около 10 до около 20 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

95. Способ по любому из вариантов осуществления 78-92, где используют от около 10 до около 15 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

96. Способ по любому из вариантов осуществления 78-92, где используют от около 11 до около 14 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

97. Способ по любому из вариантов осуществления 78-92, где используют от около 11 до около 13 молярных эквивалентов диметилформамида по отношению к соединению формулы 1a или 5a или его соли.

98. Способ по любому из вариантов осуществления 78-97, где получение реагента Вильсмейера проводят в растворяющем компоненте S3.

99. Способ согласно варианту осуществления 98, где растворяющий компонент S3 содержит органический растворитель.

100. Способ согласно варианту осуществления 98 или 99, где растворяющий компонент S3 содержит полярный апротонный растворитель.

101. Способ по любому из вариантов осуществления 98-100, где растворяющий компонент S3 содержит ацетонитрил, диметилформамид или их комбинацию.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 78-101, где реагент Вильсмейера получают при температуре от около -10°C до около 60°C .

103. Способ по любому из вариантов осуществления 78-101, где реагент Вильсмейера получают при температуре от около -10°C до около 30°C .

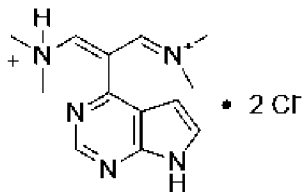
104. Способ по любому из вариантов осуществления 78-101, где реагент Вильсмейера получают при температуре от около комнатной температуры до около 60°C .

105. Способ по любому из вариантов осуществления 78-101, где введение в реакцию соединения по формуле 1a или 5a или его соли с реагентом Вильсмейера проводят при температуре от около 40°C до около 100°C .

106. Способ по любому из вариантов осуществления 78-101, где введение в реакцию соединения по формуле 1a или 5a или его соли с реагентом Вильсмейера проводят при температуре от около 70°C до около 100°C .

107. Способ по любому из вариантов осуществления 78-101, где введение в реакцию соединения по формуле 1a или 5a или его соли с реагентом Вильсмейера проводят при температуре от около 40°C до около 60°C.

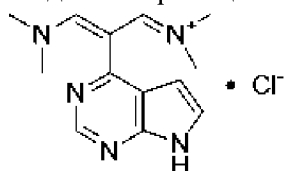
108. Способ по любому из вариантов осуществления 78-107, где продукт реакции с реагентом Вильсмейера имеет формулу 2d:



2d.

109. Способ по любому из вариантов осуществления 1-77, где соль по формуле 2a образована способом, включающим:

введение в реакцию соли по формуле 2c:



2c,

с солью формулы M^+X^- , где:

M^+ представляет собой противокатион; и

X^- представляет собой противоанион, отличный от Cl^- .

110. Способ согласно варианту осуществления 109, где M^+ представляет собой противокатион щелочного металла.

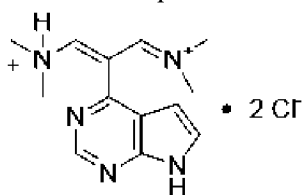
111. Способ согласно варианту осуществления 109 или 110, где M^+ представляет собой Li^+ , Na^+ или K^+ .

112. Способ согласно варианту осуществления 109 или 110, где M^+ представляет собой Na^+ .

113. Способ по любому из вариантов осуществления 109-112, где X^- выбран из Br^- , I^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- или ClO_4^- .

114. Способ по любому из вариантов осуществления 109-113, где соль по формуле 2c получают способом, включающим:

введение в реакцию соли по формуле 2d:



2d

с основанием.

115. Способ согласно варианту осуществления 114, где соединение по формуле 2b

получают способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2d с основанием В2.

116. Способ согласно варианту осуществления 115, где (i) введение в реакцию соли по формуле 2d с основанием В2 и (ii) введение в реакцию соли по формуле 2a с соединением формулы 3 проводят в отдельной чаше.

117. Способ согласно варианту осуществления 115 или 116, где введение в реакцию соли по формуле 2d с основанием В2 проводят в растворяющем компоненте, содержащем воду.

118. Способ по любому из вариантов осуществления 115-117, где основание В2 представляет собой сильное основание.

119. Способ по любому из вариантов осуществления 115-118, где основание В2 представляет собой гидроксидное основание.

120. Способ по любому из вариантов осуществления 115-119, где основание В2 представляет собой гидроксид щелочного металла.

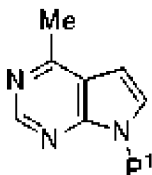
121. Способ по любому из вариантов осуществления 115-120, где основание В2 представляет собой гидроксид натрия.

122. Способ по любому из вариантов осуществления 115-121, где введение в реакцию соли по формуле 2d с основанием В2 проводят при температуре от около -10°C до около 15°C .

123. Способ по любому из вариантов осуществления 78 и 84-122, где соединение по формуле 1a или его соль представляет собой хлористоводородную соль.

124. Способ по любому из вариантов осуществления 78 и 84-123, где соединение по формуле 1a или его соль получают способом, включающим:

удаление защитной группы с соединения по формуле 1aP:



1aP

где P^1 представляет собой аминозащитную группу.

125. Способ согласно варианту осуществления 124, где P^1 выбран из $(\text{R}^1)_3\text{Si}$, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.

126. Способ согласно варианту осуществления 125, где R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.

127. Способ согласно варианту осуществления 124, где P^1 представляет собой *трет-бутилдиметилсилил*.

128. Способ по любому из вариантов осуществления 124-127, где удаление защитной группы проводят путем введения в реакцию соединения по формуле 1aP с основанием В3.

129. Способ согласно варианту осуществления 128, где основание В3 представляет

собой гидроксидное основание.

130. Способ согласно варианту осуществления 128 или 129, где основание В3 представляет собой гидроксид аммония.

131. Способ по любому из вариантов осуществления 128-130, где удаление защитной группы проводят в растворяющем компоненте S4.

132. Способ согласно варианту осуществления 131, где растворяющий компонент S4 содержит полярный протонный растворитель.

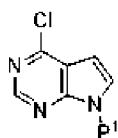
133. Способ согласно варианту осуществления 131 или 132, где растворяющий компонент S4 содержит спирт.

134. Способ по любому из вариантов осуществления 131-133, где растворяющий компонент S4 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

135. Способ по любому из вариантов осуществления 131-134, где растворяющий компонент S4 содержит метанол.

136. Способ по любому из вариантов осуществления 124-135, где соединение по формуле 1aP получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2P:



2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

137. Способ согласно варианту осуществления 136, где катализатор представляет собой железный катализатор.

138. Способ согласно варианту осуществления 137, где железный катализатор представляет собой ацетилацетонат железа(III).

139. Способ по любому из вариантов осуществления 136-138, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов MeMgCl по отношению к соединению формулы 2P.

140. Способ по любому из вариантов осуществления 136-139, где используют от около 1% до около 10% молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению формулы 2P.

141. Способ по любому из вариантов осуществления 136-140, где введение в реакцию соединения по формуле 2P с MeMgCl проводят в растворяющем компоненте S5.

142. Способ согласно варианту осуществления 141, где растворяющий компонент S5 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

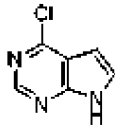
143. Способ согласно варианту осуществления 141 или 142, где растворяющий компонент S5 содержит тетрагидрофуран.

144. Способ по любому из вариантов осуществления 136-143, где введение в реакцию соединения по формуле 2P с MeMgCl проводят при температуре от около -10°C

до около 30°C.

145. Способ по любому из вариантов осуществления 136-144, где соединение по формуле 2P получают способом, включающим:

присоединение защитной группы к соединению по формуле 12a:



12a

с образованием соединения по формуле 2P.

146. Способ согласно варианту осуществления 145, где защита включает введение в реакцию соединения по формуле 12a с гидридом щелочного металла и P^1-Y , где Y представляет собой галоген.

147. Способ согласно варианту осуществления 146, где P^1-Y представляет собой $(R^1)_3Si-Y$, где Y представляет собой галоген и R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.

148. Способ согласно варианту осуществления 147, где P^1 представляет собой $(R^1)_3Si$, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.

149. Способ согласно варианту осуществления 147 или 148, где R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.

150. Способ согласно варианту осуществления 146, где P^1 представляет собой *трет-бутилдиметилсилил*.

151. Способ по любому из вариантов осуществления 146-150, где гидрид щелочного металла представляет собой гидрид натрия.

152. Способ по любому из вариантов осуществления 146-151, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов гидрида щелочного металла по отношению к соединению формулы 12a.

153. Способ по любому из вариантов осуществления 146-152, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов P^1-Y по отношению к соединению формулы 12a.

154. Способ по любому из вариантов осуществления 146-153, где введение в реакцию соединения по формуле 12a с гидридом щелочного металла и P^1-Y проводят при температуре от около -10°C до около 20°C.

155. Способ по любому из вариантов осуществления 146-154, где введение в реакцию соединения по формуле 12a с гидридом щелочного металла и P^1-Y проводят в растворяющем компоненте S6, где растворяющий компонент S6 содержит органический растворитель.

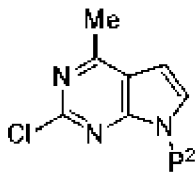
156. Способ согласно варианту осуществления 155, где растворяющий компонент S6 содержит ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

157. Способ согласно варианту осуществления 155 или 156, где растворяющий компонент S6 содержит тетрагидрофуран.

158. Способ по любому из вариантов осуществления 78 и 84-123, где соединение

по формуле 1a или его соль получают способом, включающим:

восстановление соединения по формуле 23P:



23P

где P² представляет собой аминозащитную группу.

159. Способ согласно варианту осуществления 158, где восстановление соединения по формуле 23P выполняют с помощью способа, включающего введение в реакцию соединения по формуле 23P с водородом в присутствии катализатора.

160. Способ согласно варианту осуществления 159, где катализатор представляет собой Pd⁰ на угле.

161. Способ согласно варианту осуществления 159 или 160, где количество катализатора в отношении соединения по формуле 23P составляет от около 5% до около 15% по массе.

162. Способ по любому из вариантов осуществления 159-161, где введение в реакцию соединения по формуле 23P с водородом и катализатором проводят при температуре от около 40°C до около 70°C.

163. Способ по любому из вариантов осуществления 159-162, где введение в реакцию соединения по формуле 23aP с водородом и катализатором проводят в растворяющем компоненте S7.

164. Способ согласно варианту осуществления 163, где растворяющий компонент S7 содержит полярный протонный растворитель.

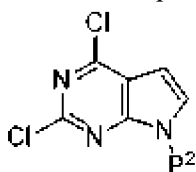
165. Способ согласно варианту осуществления 163 или 164, где растворяющий компонент S7 содержит спирт.

166. Способ по любому из вариантов осуществления 163-165, где растворяющий компонент S7 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

167. Способ по любому из вариантов осуществления 163-166, где растворяющий компонент S7 содержит метанол.

168. Способ по любому из вариантов осуществления 158-167, где соединение по формуле 23P получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 22P:



22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P² представляет собой аминозащитную группу.

169. Способ согласно варианту осуществления 168, где катализатор представляет собой железный катализатор.

170. Способ согласно варианту осуществления 169, где железный катализатор представляет собой ацетилацетонат железа(III).

171. Способ по любому из вариантов осуществления 168-170, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов MeMgCl по отношению к соединению формулы 22P.

172. Способ по любому из вариантов осуществления 168-171, где используют от около 1% до около 10% молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению формулы 22P.

173. Способ по любому из вариантов осуществления 168-172, где введение в реакцию соединения по формуле 22P с MeMgCl проводят в растворяющем компоненте S8.

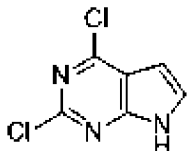
174. Способ согласно варианту осуществления 173, где растворяющий компонент S8 содержит ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

175. Способ согласно варианту осуществления 173 или 174, где растворяющий компонент S8 содержит тетрагидрофуран.

176. Способ по любому из вариантов осуществления 168-175, где введение в реакцию соединения по формуле 2P с MeMgCl проводят при температуре от около -10°C до около 30°C .

177. Способ по любому из вариантов осуществления 168-176, где соединение по формуле 22P получают способом, включающим:

присоединение защитной группы к соединению по формуле 22a:



22a,

с образованием соединения по формуле 22P.

178. Способ согласно варианту осуществления 177, где защита включает введение в реакцию соединения по формуле 22a с гидридом щелочного металла и $\text{P}^2\text{-Y}$, где Y представляет собой галоген.

179. Способ согласно варианту осуществления 178, где P^2 представляет собой $(\text{R}^1)_3\text{Si}$, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.

180. Способ согласно варианту осуществления 179, где R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.

181. Способ согласно варианту осуществления 178, где P^2 представляет собой *трет-бутилдиметилсилил*.

182. Способ по любому из вариантов осуществления 178-181, где гидрид щелочного металла представляет собой гидрид натрия.

183. Способ по любому из вариантов осуществления 178-182, где используют от

около 1 до около 2 молярных эквивалентов гидрида щелочного металла по отношению к соединению формулы 22а.

184. Способ по любому из вариантов осуществления 178-183, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов P^2-Y по отношению к соединению формулы 22а.

185. Способ по любому из вариантов осуществления 178-184, где введение в реакцию соединения по формуле 22а с гидридом щелочного металла и P^2-Y проводят при температуре от около $-10^{\circ}C$ до около $20^{\circ}C$.

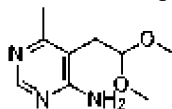
186. Способ по любому из вариантов осуществления 178-185, где введение в реакцию соединения по формуле 22а с гидридом щелочного металла и P^2-Y проводят в растворяющем компоненте S9, где растворяющий компонент S9 содержит органический растворитель.

187. Способ согласно варианту осуществления 186, где растворяющий компонент S9 содержит ди- C_{1-6} алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

188. Способ согласно варианту осуществления 186 или 187, где растворяющий компонент S9 содержит тетрагидрофуран.

189. Способ по любому из вариантов осуществления 78 и 84-123, где соединение по формуле 1а или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 18а:



18а

с кислотой A1 с образованием соединения по формуле 1а.

190. Способ согласно варианту осуществления 189, где кислота A1 представляет собой сильную кислоту.

191. Способ согласно варианту осуществления 189 или 190, где кислота A1 представляет собой хлористоводородную кислоту.

192. Способ по любому из вариантов осуществления 189-191, где введение в реакцию соединения по формуле 18а с кислотой A1 проводят в растворяющем компоненте S10, где растворяющий компонент S10 содержит полярный протонный растворитель.

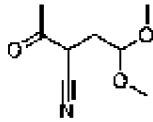
193. Способ согласно варианту осуществления 192, где растворяющий компонент S10 содержит спирт.

194. Способ согласно варианту осуществления 192 или 193, где растворяющий компонент S10 имеет формулу C_{1-6} алкил-ОН.

195. Способ по любому из вариантов осуществления 192-194, где растворяющий компонент S10 содержит изопропиловый спирт.

196. Способ по любому из вариантов осуществления 189-195, где соединение по формуле 18а или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 17а:



17a

с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом с образованием соединения по формуле 17a.

197. Способ по варианту осуществления 196, где используют от около 10 до около 15 молярных эквивалентов ацетата формамидина по отношению к соединению формулы 17a.

198. Способ по варианту осуществления 196 или 197, где используют от около 6 до около 10 молярных эквивалентов триэтилортоформиата по отношению к соединению формулы 17a.

199. Способ по любому из вариантов осуществления 196-198, где введение в реакцию соединения по формуле 17a с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом проводят при температуре от около 100°C до около 150°C.

200. Способ по любому из вариантов осуществления 196-199, где введение в реакцию соединения по формуле 17a с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом проводят в растворяющем компоненте S11, где растворяющий компонент S11 содержит полярный протонный растворитель.

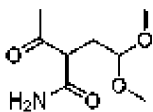
201. Способ согласно варианту осуществления 200, где растворяющий компонент S11 содержит спирт.

202. Способ согласно варианту осуществления 200 или 201, где растворяющий компонент S11 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

203. Способ по любому из вариантов осуществления 200-202, где растворяющий компонент S11 содержит 1-бутанол.

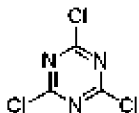
204. Способ по любому из вариантов осуществления 196-203, где соединение по формуле 17a или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 20a:



20a

с соединением формулы 21a:



21a

с образованием соединения по формуле 17a.

205. Способ по варианту осуществления 204, где используют от около 0,4 до около 1 молярных эквивалентов соединения по формуле 21a по отношению к соединению

формулы 20а.

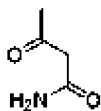
206. Способ согласно варианту осуществления 204 или 205, где введение в реакцию соединения по формуле 20а с соединением формулы 21а проводят при комнатной температуре.

207. Способ по любому из вариантов осуществления 204-206, где введение в реакцию соединения по формуле 20а с соединением формулы 21а проводят в растворяющем компоненте S12, где растворяющий компонент S12 содержит полярный апротонный растворитель.

208. Способ согласно варианту осуществления 207, где растворяющий компонент S12 содержит диметилформамид.

209. Способ по любому из вариантов осуществления 204-208, где соединение по формуле 20а или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 19а:



19а

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

210. Способ согласно варианту осуществления 209, где основание В4 представляет собой карбонат щелочного металла.

211. Способ согласно варианту осуществления 209 или 210, где основание В4 представляет собой карбонат цезия.

212. Способ по любому из вариантов осуществления 209-211, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания В4 по отношению к соединению формулы 19а.

213. Способ по любому из вариантов осуществления 209-212, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов бром-1,1-диметоксиэтана по отношению к соединению формулы 19а.

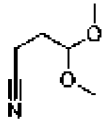
214. Способ по любому из вариантов осуществления 209-213, где введение в реакцию соединения по формуле 19а с бром-1,1-диметоксиэтаном проводят при температуре от около 70°C до около 100°C.

215. Способ по любому из вариантов осуществления 209-214, где введение в реакцию соединения по формуле 19а с бром-1,1-диметоксиэтаном проводят в растворяющем компоненте S13, где растворяющий компонент S13 содержит полярный апротонный растворитель.

216. Способ согласно варианту осуществления 215, где растворяющий компонент S13 представляет собой диметилформамид.

217. Способ по любому из вариантов осуществления 209-216, где соединение по формуле 17а или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 16а:



16а

с этилацетатом и основанием В5 с образованием соединения по формуле 17а.

218. Способ согласно варианту осуществления 217, где основание В5 представляет собой алкоксид щелочного металла.

219. Способ согласно варианту осуществления 217 или 218, где основание В5 представляет собой трет-бутоксид калия.

220. Способ по любому из вариантов осуществления 217-219, где используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания В5 по отношению к соединению формулы 16а.

221. Способ по любому из вариантов осуществления 217-220, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов этилацетата по отношению к соединению формулы 16а.

222. Способ по любому из вариантов осуществления 217-221, где введение в реакцию соединения по формуле 17а с этилацетатом и основанием В5 проводят при комнатной температуре.

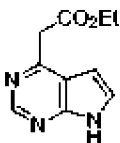
223. Способ по любому из вариантов осуществления 217-222, где введение в реакцию соединения по формуле 17а с этилацетатом и основанием В5 проводят в растворяющем компоненте S14, где растворяющий компонент S14 содержит органический растворитель.

224. Способ согласно варианту осуществления 223, где растворяющий компонент S14 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

225. Способ согласно варианту осуществления 223 или 224, где растворяющий компонент S14 содержит тетрагидрофуран.

226. Способ по любому из вариантов осуществления 79-123, где соединение по формуле 5а или его соль получают способом, включающим:

гидролизование соединения по формуле 27а:



27а

в воде в присутствии основания В6.

227. Способ согласно варианту осуществления 226, где основание В6 представляет собой гидроксид щелочного металла.

228. Способ согласно варианту осуществления 227, где основание В6 представляет собой гидроксид натрия.

229. Способ по любому из вариантов осуществления 226-228, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания В6 по отношению к соединению формулы 27а.

230. Способ по любому из вариантов осуществления 226-229, где гидролизование соединения по формуле 27а проводят при комнатной температуре.

231. Способ по любому из вариантов осуществления 226-230, где гидролизование соединения по формуле 27а проводят в растворяющем компоненте S15, где растворяющий компонент S15 содержит органический растворитель.

232. Способ согласно варианту осуществления 231, где растворяющий компонент S15 содержит тетрагидрофуран, ацетон или их комбинацию.

233. Способ по любому из вариантов осуществления 79-90, 98-104, 108 и 226-232, где соединение по формуле 5а или его соль представляет собой соль натрия соединения по формуле 5а.

234. Способ по любому из вариантов осуществления 79-90, 98-104, 108 и 226-233, где соединение по формуле 5а или его соль представляет собой соединение по формуле 5а.

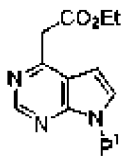
235. Способ согласно варианту осуществления 234, где соединение по формуле 5а получают способом, включающим введение в реакцию соли натрия соединения по формуле 5а с сильной кислотой А2.

236. Способ согласно варианту осуществления 235, где сильная кислота А2 представляет собой хлористоводородную кислоту.

237. Способ согласно варианту осуществления 235 или 236, где (а) введение в реакцию соли натрия соединения по формуле 5а с сильной кислотой А2 и (б) гидролизование соли натрия соединения по формуле 27а проводят в отдельном сосуде.

238. Способ по любому из вариантов осуществления 226-237, где соединение по формуле 27а получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 26Р:



26Р

с сильной кислотой А3, где Р¹ представляет собой аминокзащитную группу.

239. Способ согласно варианту осуществления 238, где Р¹ представляет собой п-толуолсульфонил.

240. Способ согласно варианту осуществления 238 или 239, где А3 представляет собой хлористоводородную кислоту.

241. Способ по любому из вариантов осуществления 238-240, где введение в реакцию соединения по формуле 26Р с сильной кислотой А3 проводят при комнатной температуре.

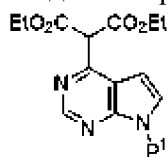
242. Способ по любому из вариантов осуществления 238-241, где введение в реакцию соединения по формуле 26P с сильной кислотой A3 проводят в растворяющем компоненте S16.

243. Способ согласно варианту осуществления 242, где растворяющий компонент S16 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

244. Способ согласно варианту осуществления 242 или 243, где растворяющий компонент S16 содержит этанол.

245. Способ по любому из вариантов осуществления 238-244, где соединение по формуле 26P получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 25P:



25P

с алкоксидом щелочного металла B8 с образованием соединения по формуле 26P, где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

246. Способ по варианту осуществления 245, где используют около 0,1 молярных эквивалентов алкоксида щелочного металла B8 по отношению к соединению формулы 25P.

247. Способ согласно варианту осуществления 245 или 246, где введение в реакцию соединения по формуле 25P с алкоксидом щелочного металла B8 проводят при комнатной температуре.

248. Способ по любому из вариантов осуществления 245-247, где введение в реакцию соединения по формуле 25P с алкоксидом щелочного металла B8 проводят в растворяющем компоненте S17, где растворяющий компонент S17 содержит полярный протонный растворитель.

249. Способ по любому из вариантов осуществления 245-248, где алкоксид щелочного металла B8 представляет собой этоксид натрия.

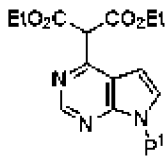
250. Способ согласно варианту осуществления 248 или 249, где растворяющий компонент S17 содержит спирт.

251. Способ по любому из вариантов осуществления 248-250, где растворяющий компонент S17 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

252. Способ по любому из вариантов осуществления 248-250, где растворяющий компонент S17 содержит этанол.

253. Способ по любому из вариантов осуществления 226-237, где соединение по формуле 27a получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 25P:



25P

с алкоксидом щелочного металла В9 с образованием соединения по формуле 27а.

254. Способ по варианту осуществления 253, где используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов алкоксида щелочного металла В9 по отношению к соединению формулы 25P.

255. Способ по варианту осуществления 253, где используют около 1 молярного эквивалента алкоксида щелочного металла В9 по отношению к соединению формулы 25P.

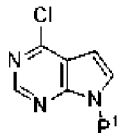
256. Способ по любому из вариантов осуществления 253-255, где введение в реакцию соединения по формуле 25P с алкоксидом щелочного металла В9 проводят при температуре от около 50°C до около 80°C.

257. Способ по любому из вариантов осуществления 253-256, где введение в реакцию соединения по формуле 25P с алкоксидом щелочного металла В9 проводят в растворяющем компоненте S18, где растворяющий компонент S18 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

258. Способ согласно варианту осуществления 257, где растворяющий компонент S18 содержит этанол.

259. Способ по любому из вариантов осуществления 253-258, где соединение по формуле 25P получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2P:



2P

с диэтилмалонатом и основанием В10, где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

260. Способ согласно варианту осуществления 259, где основание В10 представляет собой карбонат щелочного металла.

261. Способ согласно варианту осуществления 259 или 260, где основание В10 представляет собой карбонат цезия.

262. Способ по любому из вариантов осуществления 259-261, где введение в реакцию соединения по формуле 2P с основанием В10 проводят при температуре от около 40°C до около 70°C.

263. Способ по любому из вариантов осуществления 259-262, где введение в реакцию соединения по формуле 2P с основанием В10 проводят в растворяющем компоненте S19, где растворяющий компонент S19 содержит полярный апротонный растворитель.

264. Способ согласно варианту осуществления 263, где растворяющий компонент S19 содержит диметилформамид.

265. Способ по любому из вариантов осуществления 259-264, где соединение по формуле 2P получают способом, включающим защиту соединения по формуле 12a с образованием соединения по формуле 2P.

266. Способ согласно варианту осуществления 265, где защита включает введение в реакцию соединения по формуле 12a с основанием B11 и P¹-Y, где Y представляет собой галоген.

267. Способ согласно варианту осуществления 266, где P¹ представляет собой п-толуолсульфонил.

268. Способ согласно варианту осуществления 266 или 267, где основание B11 представляет собой гидроксид щелочного металла.

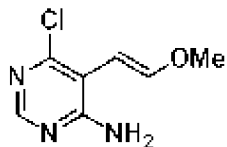
269. Способ по любому из вариантов осуществления 266-268, где основание B11 представляет собой гидроксид натрия.

270. Способ по любому из вариантов осуществления 266-268, где защита включает введение в реакцию соединения по формуле 12a с основанием B11, проводят в растворяющем компоненте S20, где растворяющий компонент S20 содержит полярный апротонный растворитель.

271. Способ согласно варианту осуществления 270, где растворяющий компонент S20 содержит ацетон.

272. Способ по любому из вариантов осуществления 145-271, где соединение по формуле 12a получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 11a:



11a

или его соли с сильной кислотой A4.

273. Способ согласно варианту осуществления 272, где сильная кислота A4 представляет собой хлористоводородную кислоту.

274. Способ согласно варианту осуществления 272 или 273, где введение в реакцию соединения по формуле 11a или его соли сильной кислотой A4 проводят в растворяющем компоненте S21, где растворяющий компонент S21 содержит полярный апротонный растворитель.

275. Способ согласно варианту осуществления 274, где растворяющий компонент S21 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

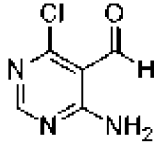
276. Способ согласно варианту осуществления 274 или 275, где растворяющий компонент S21 содержит тетрагидрофуран.

277. Способ по любому из вариантов осуществления 272-276, где введение в

реакцию соединения по формуле 11а или его соли с сильной кислотой А4 проводят при температуре флегмы тетрагидрофурана.

278. Способ по любому из вариантов осуществления 272-277, где соединение по формуле 11а или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 10а:



10а

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

279. Способ согласно варианту осуществления 278, где основание В12 представляет собой алкоксид щелочного металла.

280. Способ согласно варианту осуществления 278 или 279, где основание В12 представляет собой трет-бутоксид калия.

281. Способ по любому из вариантов осуществления 278-280, где введение в реакцию соединения по формуле 11а или его соль с (метоксиметил)трифенилфосфония хлоридом и основанием В12 проводят при температуре от около 10°C до около 30°C.

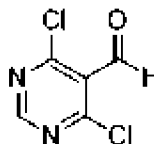
282. Способ по любому из вариантов осуществления 278-281, где введение в реакцию соединения по формуле 11а или его соли с (метоксиметил)трифенилфосфония хлоридом и основанием В12 проводят в растворяющем компоненте S22, где растворяющий компонент S22 содержит полярный апротонный растворитель.

283. Способ согласно варианту осуществления 282, где растворяющий компонент S22 содержит ди-C₁₋₆ алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

284. Способ согласно варианту осуществления 282 или 283, где растворяющий компонент S22 содержит тетрагидрофуран.

285. Способ по любому из вариантов осуществления 278-284, где соединение по формуле 10а или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 9а:



9а

с аммиаком.

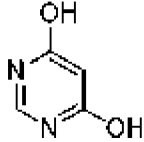
286. Способ согласно варианту осуществления 285, где введение в реакцию соединения по формуле 9а с аммиаком проводят при температуре от около 40°C до около 70°C.

287. Способ согласно варианту осуществления 285 или 286, где введение в реакцию соединения по формуле 9а с аммиаком проводят в растворяющем компоненте S23, где растворяющий компонент S23 содержит органический растворитель.

288. Способ согласно варианту осуществления 287, где растворяющий компонент S23 содержит толуол.

289. Способ по любому из вариантов осуществления 285-288, где соединение по формуле 9a получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 8a:



8a

с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформаида.

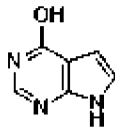
290. Способ согласно варианту осуществления 289, где реагент Вильсмейера получают способом, включающим введение в реакцию диметилформаида с хлорирующим веществом.

291. Способ согласно варианту осуществления 290, где хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.

292. Способ согласно варианту осуществления 290, где хлорирующее вещество представляет собой оксихлорид фосфора.

293. Способ по любому из вариантов осуществления 289-292, где соединение по формуле 12a получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 15a:



15a

с хлорирующим веществом.

294. Способ согласно варианту осуществления 293, где хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.

295. Способ согласно варианту осуществления 294, где хлорирующее вещество представляет собой оксихлорид фосфора.

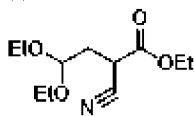
296. Способ по любому из вариантов осуществления 293-295, где введение в реакцию соединения по формуле 15a с хлорирующим веществом проводят при температуре от около 50°C до около 100°C.

297. Способ по любому из вариантов осуществления 293-296, где введение в реакцию соединения по формуле 15a с аммиаком проводят в растворяющем компоненте S24, где растворяющий компонент S24 содержит органический растворитель.

298. Способ согласно варианту осуществления 297, где растворяющий компонент S24 содержит толуол.

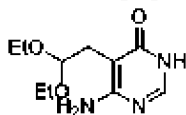
299. Способ по любому из вариантов осуществления 293-298, где соединение по формуле 15а получают способом, включающим:

(i) введение в реакцию соединения по формуле 14а:



14а

с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла с образованием соединения по формуле 14аа:



14аа; и

(ii) введение в реакцию соединения по формуле 14аа с сильной кислотой А4.

300. Способ согласно варианту осуществления 299, где гидроксид щелочного металла представляет собой этоксид натрия.

301. Способ согласно варианту осуществления 299 или 300, где введение в реакцию соединения по формуле 14а с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла проводят при температуре от около 50°C до около 100°C.

302. Способ по любому из вариантов осуществления 299-301, где введение в реакцию соединения по формуле 14а с ацетатом формамидина и гидроксидом щелочного металла проводят в растворяющем компоненте S25, где растворяющий компонент S25 содержит полярный протонный растворитель.

303. Способ согласно варианту осуществления 302, где растворяющий компонент S25 содержит спирт.

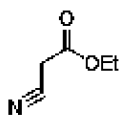
304. Способ согласно варианту осуществления 302 или 303, где растворяющий компонент S25 имеет формулу C₁₋₆ алкил-ОН.

305. Способ по любому из вариантов осуществления 302-304, где растворяющий компонент S25 содержит этанол.

306. Способ по любому из вариантов осуществления 299-305, где сильная кислота А4 представляет собой хлористоводородную кислоту.

307. Способ по любому из вариантов осуществления 299-306, где соединение по формуле 14а получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 13а:



13а

с бромацетальдегида диэтилацеталем и натрия трет-амилоксидом.

308. Способ согласно варианту осуществления 307, где введение в реакцию

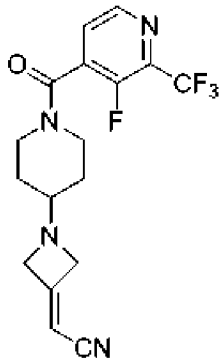
соединения по формуле 13а с диэтилацеталем бромацетальдегида и трет-амилоксидом натрия проводят при температуре от около 80°C до около 100°C.

309. Способ согласно варианту осуществления 307 или 308, где введение в реакцию соединения по формуле 13а с диэтилацеталем бромацетальдегида и трет-амилоксидом натрия проводят в растворяющем компоненте S26, где растворяющий компонент S26 содержит полярный апротонный растворитель.

310. Способ согласно варианту осуществления 309, где растворяющий компонент S26 содержит диметилсульфоксид.

311. Способ по любому из вариантов осуществления 1-310, где соединение по формуле 3 или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле А1:



A1

с гидразином.

312. Способ согласно варианту осуществления 311, где гидразин представляет собой гидразингидрат.

313. Способ по варианту осуществления 311 или 312, где используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы А1.

314. Способ по варианту осуществления 311 или 312, где используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы А1.

315. Способ по варианту осуществления 311 или 312, где используют от около 2 до около 2,2 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы А1.

316. Способ по варианту осуществления 311 или 312, где используют около 2,1 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы А1.

317. Способ по любому из вариантов осуществления 311-316, где введение в реакцию соединения по формуле А1 проводят в растворяющем компоненте S27.

318. Способ согласно варианту осуществления 317, где растворяющий компонент S27 содержит органический растворитель.

319. Способ согласно варианту осуществления 317 или 318, где растворяющий компонент S27 содержит апротонный органический растворитель.

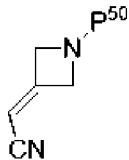
320. Способ по любому из вариантов осуществления 317-319, где растворяющий компонент S27 содержит ацетонитрил.

321. Способ по любому из вариантов осуществления 311-320, где введение в реакцию соединения по формуле A1 с гидразином проводят при температуре от около 20°C до около 30°C.

322. Способ по любому из вариантов осуществления 311-320, где введение в реакцию соединения по формуле A1 с гидразином проводят при температуре окружающей среды.

323. Способ по любому из вариантов осуществления 311-322, где соединение по формуле 50 или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 54:



54

с гидразином с образованием соединения по формуле 50 или его соли.

324. Способ согласно варианту осуществления 323, где гидразин представляет собой гидразингидрат.

325. Способ по варианту осуществления 323 или 324, где используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы 54.

326. Способ по варианту осуществления 323 или 324, где используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы 54.

327. Способ по варианту осуществления 323 или 324, где используют от около 2 до около 2,2 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы 54.

328. Способ по варианту осуществления 323 или 324, где используют около 2,1 молярных эквивалентов гидразина по отношению к соединению формулы 54.

329. Способ по любому из вариантов осуществления 323-328, где введение в реакцию соединения по формуле 54 проводят в растворяющем компоненте S54.

330. Способ согласно варианту осуществления 329, где растворяющий компонент S54 содержит органический растворитель.

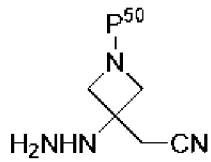
331. Способ согласно варианту осуществления 329 или 330, где растворяющий компонент S54 содержит апротонный органический растворитель.

332. Способ по любому из вариантов осуществления 329-331, где растворяющий компонент S54 содержит ацетонитрил.

333. Способ по любому из вариантов осуществления 323-332, где введение в реакцию соединения по формуле 54 с гидразином проводят при температуре от около 20°C до около 30°C.

334. Способ по любому из вариантов осуществления 323-332, где введение в реакцию соединения по формуле 54 с гидразином проводят при температуре окружающей среды.

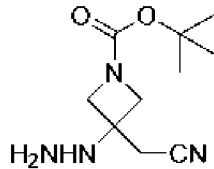
335. соединение по формуле 50, имеющее формулу:



50

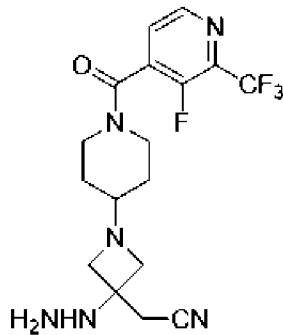
или его соль, где P⁵⁰ представляет собой аминозащитную группу.

336. Соединение согласно варианту осуществления 335, имеющее формулу:



или его соль.

337. соединение по формуле 3, имеющее формулу:



3

или его соль.

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

ПРИМЕРЫ

2-(3-(4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил и его соль адипиновой кислоты получали в соответствии со схемами, приведенными ниже.

Схема 1а.

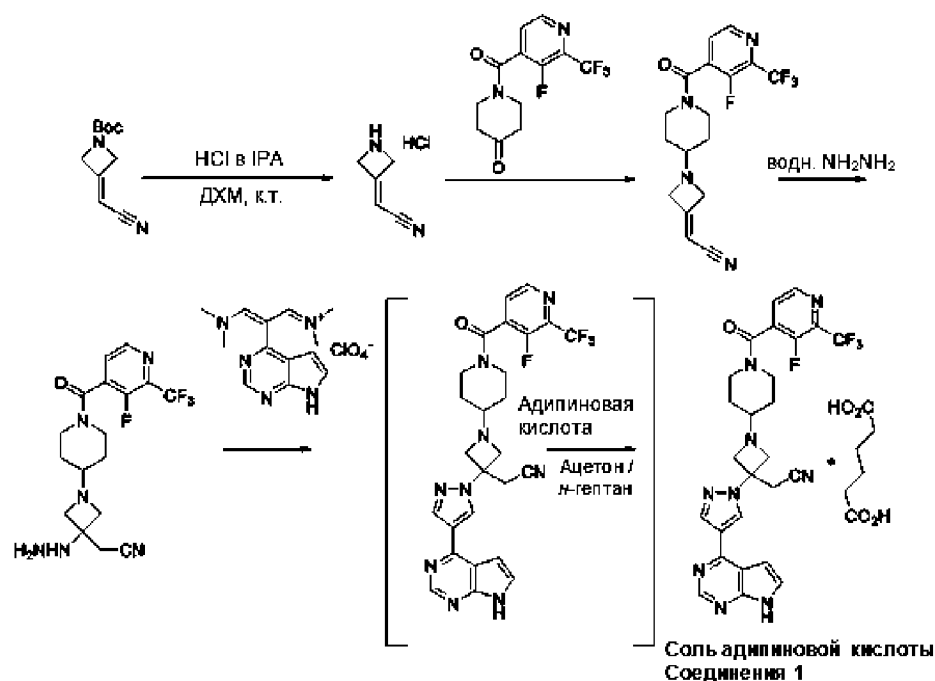
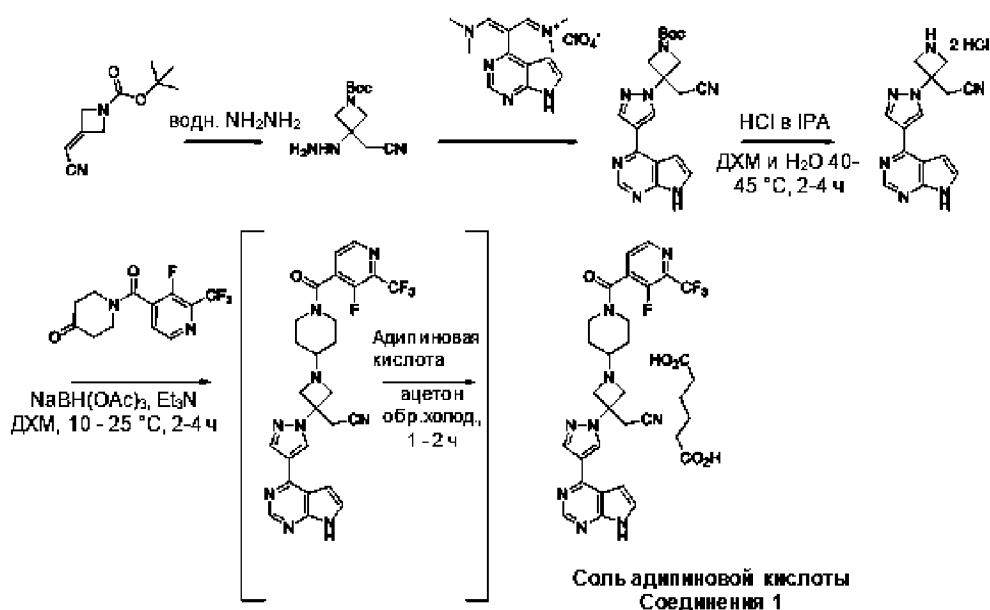
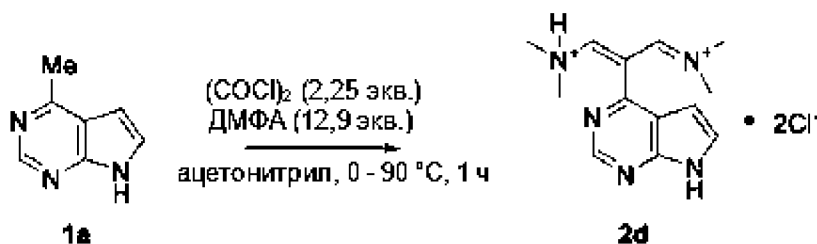


Схема 1b.



Пример 1. Получение (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорида (гидрохлорид хлорида соединения 2)



Раствор оксалилхлорида (21,88 г, 15,1 мл, 169 ммоль, 2,25 экв) в безводном ацетонитриле (65 мл) охлаждали до 0-5°C на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный DMF (70,8 г, 75,0 мл, 969 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмейера. Во время добавления DMF внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10°C. Партию льда удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды в течение 40 минут. Метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1а, 10,0 г, 75,1 ммоль) загружали в полученный *in situ* реагент Вильсмейера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 85-90°C. Реакционную смесь перемешивали при 85-90°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 100 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух часов, а затем при 0-5°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью один к одному ТГФ и МТВЕ (2×100 мл) и сушили в вакууме до постоянного веса с получением желаемого продукта, (Е)-N-(3-(диметиламино) -2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорида (2d, 24,38 г, 23,72 г, теоретическое, 98,9% по площади ВЭЖХ, 90,2 мас. % по данным ЯМР, выход 92,6%), в виде кристаллического твердого вещества от желтого до коричневого (форма I), которое содержало 6-7% DMF и ацетонитрила и 1-2% воды и использовалось в последующей реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2d : ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 6,84 (dd, J=3,6, 1,6 Гц, 1H), 3,48 (s, 6H), 2,82 (s, 6H) ppm; ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ 163,8, 151,3, 147,6, 145,0, 132,1, 117,5, 102,9, 91,6, 48,9, 42,1 ppm; C₁₃H₁₉Cl₂N₅ (MW, 279,77 для соединения 2с и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХМС (EI) m/e 244,2 (M⁺, основной пик).

Кристаллическую форму I соединения 2d охарактеризовали с помощью XRPD, ДСК и ТГА.

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

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

Было подтверждено, что форма I соединения 2d представляет собой твердое кристаллическое вещество согласно анализу XRPD. XRPD-диаграмма кристаллической формы I соединения 2d показана на фиг. 1, а пиковые данные приведены в таблице 1.

Таблица 1. Данные о пиках XRPD для соединения 2d формы I

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

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

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

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

Пример 2 Альтернативное получение (Е)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорида (соединение 2d)

Раствор оксалилхлорида (43,76 г, 30,2 мл, 338 ммоль, 2,25 экв) в безводном ацетонитриле (130 мл) охлаждали до 0-5°C на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный DMF (141,6 г, 140,0 мл, 1938 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмейера. Во время добавления DMF внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды в течение 40 минут. Метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина гидрохлорид (гидрохлорид соединения 1a 25,44 г, 150 ммоль) загружали в полученный *in situ* реагент Вильсмейера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию

перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 85-90°C. Реакционную смесь перемешивали при 85-90°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 200 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов, а затем при 0-5°C в течение 2 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью один к одному ТГФ и МТВЕ (2×200 мл) и сушили в вакууме до постоянного веса с получением желаемого продукта, (Е)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорида (соединение 2d, 46,17 г, 47,43 г, теоретическое, 99,5% по площади ВЭЖХ, 95,2 мас. % по данным ЯМР, выход 92,7%), в виде кристаллического твердого вещества от желтого до коричневого (форма II), которое содержало 2,3% DMF и ацетонитрила и 0,8% воды и использовалось в последующей реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2d: ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 6,84 (dd, J=3,6, 1,6 Гц, 1H), 3,48 (s, 6H), 2,82 (s, 6H) ppm; ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ 163,8, 151,3, 147,6, 145,0, 132,1, 117,5, 102,9, 91,6, 48,9, 42,1 ppm; C₁₃H₁₉Cl₂N₅ (MW, 279,77 для соединения 2c и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХМС (EI) m/e 244,2 (M⁺, основной пик).

Кристаллическую форму II соединения 2d охарактеризовали с помощью XRPD, ДСК и ТГА.

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

Было подтверждено, что кристаллическая форма II соединения 2d представляет собой твердое кристаллическое вещество согласно анализу XRPD. Дифрактограмма кристаллической формы II соединения 2d показана на фиг. 4, а пиковые данные приведены в таблице 2.

Таблица 2 Данные о пиках XRPD для соединения 2d формы II

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
7,3	7,3
11,1	0,9
11,5	49,6
11,9	17,0
13,3	29,2

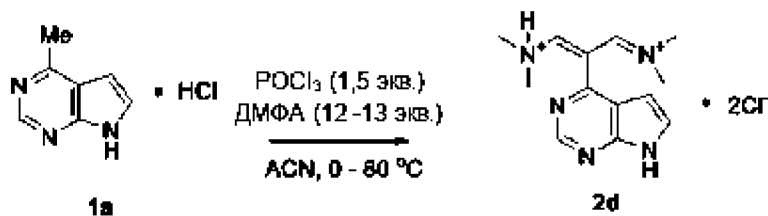
2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
14,6	3,3
15,5	27,3
15,8	26,5
16,1	13,1
16,4	1,5
17,4	32,8
17,9	8,1
18,2	6,4
19,1	19,5
19,4	16,2
19,6	14,9
20,7	5,3
21,4	40,8
22,0	35,6
22,4	10,8
22,6	26,2
23,2	71,6
23,8	4,9
24,0	8,0
24,9	70,7
25,5	100
26,0	1,7
26,4	0,9
26,7	21,1
27,0	15,3
27,4	4,6
27,9	12,6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

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК): ДСК получали от компании TA Instruments для дифференциальной сканирующей калориметрии, Discovery DSC2500 с автоматическим пробоотборником. Условия прибора ДСК были следующими: 20-300°C 10°C/мин; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; и поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин. ДСК-анализ кристаллической II соединения 2d

выявил один эндотермический пик с начальной температурой 46,6°C и максимумом при 99,2°C. Термограмма ДСК кристаллической формы II соединения 2d представлена на фиг. 5.

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

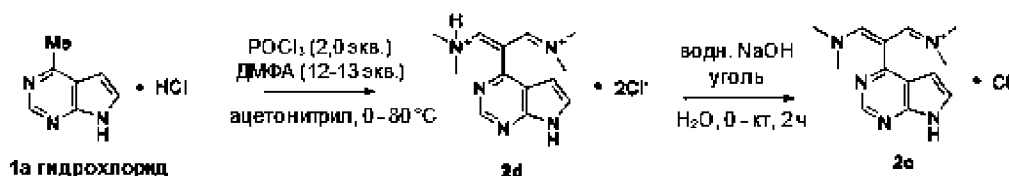
Пример 3 Альтернативное получение (Е)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорида (2d)



Раствор оксохлорида фосфора (POCl_3 , 17,25 г, 10,5 мл, 112,5 ммоль, 1,5 экв.) в безводном ацетонитриле (65 мл) охлаждали до 0-5°C на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный DMF (70,8 г, 70,0 мл, 968 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмейера. Во время добавления DMF внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды. Метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина гидрохлорид (гидрохлорид соединения 1a, 12,72 г, 75,0 ммоль) загружали в полученный *in situ* реагент Вильсмейера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 75-80°C. Реакционную смесь перемешивали при 75-80°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 100 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух часов, а затем при 0-5°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали смесью один к одному ТГФ и МТВЕ (2×100 мл) с получением желаемого продукта, (Е)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорида (соединение 2d, 27,83 г, 23,72 г, теоретическое, 96,1% по площади ВЭЖХ, 69,0 мас. % по данным ЯМР, выход 81,0%), в виде кристаллического твердого вещества от желтого до коричневого (форма II), которое содержало 11,49% DMF и ацетонитрила и 1,38% воды и использовалось в последующей

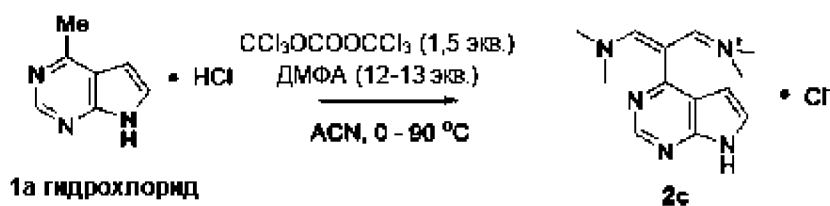
реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2d : ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,65 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 6,84 (dd, $J=3,6, 1,6$ Гц, 1H), 3,48 (s, 6H), 2,82 (s, 6H) ppm; ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 125 МГц) δ 163,8, 151,3, 147,6, 145,0, 132,1, 117,5, 102,9, 91,6, 48,9, 42,1 ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (MW, 279,77 для соединения 2с и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХМС (EI) m/e 244,2 (M^+ , основной пик).

Пример 4 Получение (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (хлорид соединения 2) с использованием POCl_3



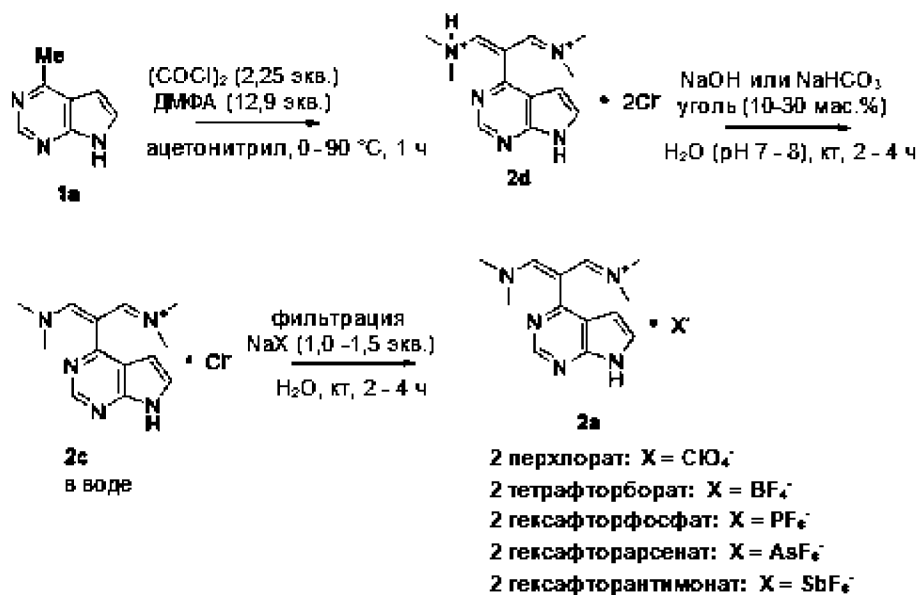
Раствор оксохлорида фосфора (POCl_3 , 23,0 г, 14,0 мл, 150 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ацетонитриле (65 мл) охлаждали до 0-5°C на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный DMF (70,8 г, 70,0 мл, 968 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмейера. Во время добавления DMF внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды. Метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина гидрохлорид (гидрохлорид соединения 1a, 12,72 г, 75,0 ммоль) загружали в полученный *in situ* реагент Вильсмейера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 75-80°C. Реакционную смесь перемешивали при 75-80°C в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (100 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух часов, а затем при 0-5°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали смесью ТГФ и МТВЕ один к одному (2×100 мл) с получением желаемого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида гидрохлорида (соединение 2d) в виде влажного осадка от желтого до коричневого цвета. Затем влажный осадок растворяли в воде (120 мл) и pH полученного водного раствора доводили до 7-8 путем обработки 50%-ным водным раствором гидроксида натрия (NaOH, 19,06 г) при 0-5°C. Затем нейтрализованный водный раствор обрабатывали активированным углем (5,5 г) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Уголь удаляли фильтрованием через слой целита и слой целита промывали водой (50 мл). Полученный водный раствор, который содержал желаемый продукт, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорид (соединение 2с, чистота >99,0% по данным ВЭЖХ), использовали для последующих реакций без дополнительной обработки.

Пример 5. Синтез (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (соединение 2с) с использованием трифосгена



Раствор трифосгена ((CCl₃O)₂CO, 37,4 г, 126 ммоль, 1,5 экв) в безводном ацетонитриле (73 мл) охлаждали до 0-5^oC на бане со льдом. К раствору по каплям добавляли безводный DMF (79,0 г, 84 мл, 1083 ммоль, 12,9 экв.) с получением соответствующего реагента Вильсмейера. Во время добавления DMF внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10^oC. Партию льда удаляли и реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды в течение 40 минут. Метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина гидрохлорид (гидрохлорид соединения 1а, 14,25 г, 84,0 ммоль) загружали в полученный *in situ* реагент Вильсмейера в виде твердого вещества одной порцией при температуре окружающей среды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5-10 минут для обеспечения полного перемешивания перед подогревом до 80-90^oC. Реакционную смесь перемешивали при 80-90^oC в течение одного часа перед постепенным охлаждением до температуры окружающей среды. Загружали безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 112 мл) и полученную взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов, а затем при 0-5^oC в течение 2 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью один к одному ТГФ и МТВЕ (2×200 мл) и сушили в вакууме до постоянного веса с получением желаемого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (соединение 2с, 28,3 г, 23,5 г, теоретическое, 98,8% по площади ВЭЖХ, 64,9 мас. % по данным ВЭЖХ, выход 78,2%), в виде аморфного твердого вещества от желтого до коричневого, которое содержало 19,7% DMF и 0,8% воды и использовалось в последующей реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2с : ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 6,84 (dd, J=3,6, 1,6 Гц, 1H), 3,48 (s, 6H), 2,82 (s, 6H) ppm; ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц) δ 163,8, 151,3, 147,6, 145,0, 132,1, 117,5, 102,9, 91,6, 48,9, 42,1 ppm; C₁₃H₁₉Cl₂N₅ (MW, 279,77 для соединения 2с и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХМС (EI) m/e 244,2 (M⁺, основной пик).

Пример 6. Получение солей (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия



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

К раствору хлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (соединение 2с, 2,94 г, 10,525 ммоль) в воде (8,06 мл) добавляли перхлорат натрия (NaClO₄, 1,933 г, 15,79 ммоль, 1,50 экв) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°C в течение 12 часов суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали, промывали холодной водой (3 x 2 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия перхлората (перхлорат соединения 2) в виде белого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50-12,17 (s, 1H), 8,94-8,73 (s, 1H), 8,08-7,87 (s, 2H), 7,77-7,57 (dd, J=3,4, 2,3 Гц, 1H), 6,56-6,31 (dd, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 3,54-3,04 (s, 6H), 2,45-2,17 (s, 6H) ppm; C₁₃H₁₈ClN₅O₄ (MW, 343,77 для перхлората соединения 2 и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХМС (EI) m/e 244,2 (M⁺, основной пик).

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

К раствору хлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (соединение 2с, 2,94 г, 10,525 ммоль) в воде (8,06 мл) добавляли тетрафторборат натрия (NaBF₄, 1,733 г, 15,79 ммоль, 1,50 экв) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°C в течение 12 часов суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 2 часов. Твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной водой (3 x 2 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия тетрафторбората (тетрафторборат соединения 2, 1,80 г, 3,49 г, теоретический, выход 51,6%) в виде белого твердого вещества, которое

использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39-12,34 (s, 1H), 8,85-8,80 (s, 1H), 7,99-7,94 (s, 2H), 7,71-7,65 (dd, $J=3,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,52-6,46 (dd, $J=3,5, 1,7$ Гц, 1H), 3,34-3,29 (s, 6H), 2,38-2,33 (s, 6H) ppm; ^{11}B ЯМР (ДМСО- d_6 , 128 МГц) δ - 1,27 ppm; ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 376,5 МГц) δ - 148,23 и - 148,28 ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BF}_4\text{N}_5$ (MW, 331,13 для тетрафторбората соединения 2 и 244,32 для соединения 2 без аниона) LCMS (EI) m/e 244,2 (M^+ , основной пик).

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

К раствору неочищенного гидрохлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (соединение 2d, 25,61 г, 91,6 ммоль) в воде (80 мл), полученного из 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (12,19 г, 91,6 ммоль) посредством соответствующей реакции Фильсмейера, как описано в примере 1, добавляли водный раствор гидроксида натрия (NaOH) при 0-5°C для доведения pH раствора до 7-8. В полученный водный раствор добавляли активированный уголь (7,69 г) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2-4 часов. Уголь удаляли фильтрованием через слой целита и слой угля промывали водой (15 мл). Затем к объединенному водному раствору добавляли гексафторфосфат натрия (NaPF_6 , 20,08 г, 120 ммоль, 1,31 экв.) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°C в течение 1 часа суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 30 минут. Твердые вещества отфильтровывали, промывали холодной водой (2 x 25 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторфосфата (гексафторфосфат соединения 2, 24,30 г, 35,81 г, теоретический выход 67,9%, 98,7% по площади ВЭЖХ) в виде белых кристаллических твердых веществ, которые использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Неочищенный гексафторфосфат соединения 2 может быть очищен перекристаллизацией из воды с получением чистого продукта в виде белых кристаллических твердых веществ. Для гексафторфосфата соединения 2: ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97 (br s, 2H), 7,68 (dd, $J=3,2, 2,6$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J=3,4, 1,8$ Гц, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,36 (br s, 6H) ppm; ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 163,7, 152,9, 151,4, 151,0, 128,9, 120,7, 101,5, 99,8, 48,9, 40,0 ppm; ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 470,6 МГц) δ - 70,2 (d, $^1J(\text{PF})=711,1$ Гц) ppm; ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ - 144,19 (септет, $^1J(\text{PF})=711$ Гц) ppm. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{P}$ (MW, 389,29 для гексафторфосфата соединения 2 и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХ-МС (EI) m/e 244,2 (M^+ , основной пик). Кристалличность гексафторфосфата соединения 2 характеризовали с помощью XRPD, ДСК и ТГА.

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

образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 30 градусов; отбор пробы 0,015 градуса; и скорость сканирования 2 град/мин. Согласно анализу XRPD было подтверждено, что гексафторфосфат соединения 2 представляет собой твердое кристаллическое вещество. Дифрактограмма гексафторфосфата соединения 2 показана на фиг. 7, а пиковые данные приведены в таблице 3.

Таблица 3. Данные о пиках XRPD для гексафторфосфата соединения 2

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

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
25,0	10,7
26,3	26,8
26,6	2,6
26,9	0,3
27,3	5,8
27,5	1,9
27,8	1,7
28,1	0,3
28,3	1,5
28,6	6,7
28,8	1,8
29,0	0,9
29,5	0,4

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

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

(Е)-N-(3-(Диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторарсенат (гексафторарсенат соединения 2)

К раствору (Е)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия хлорида (соединение 2с, 2,94 г, 10,525 ммоль) в воде (8,06 мл) добавляли гексафторарсенат натрия (NaAsF₆, 3,35 г, 15,79 ммоль, 1,50 экв.) при

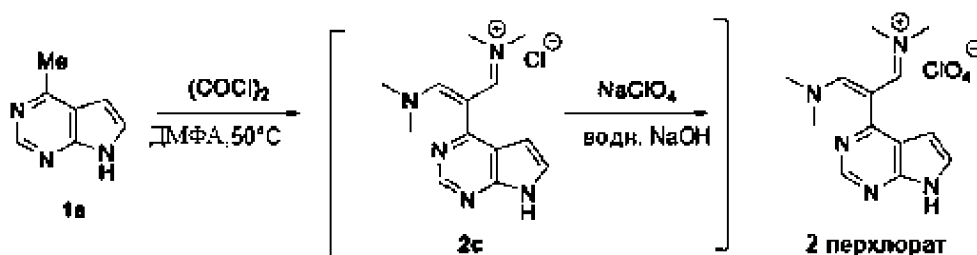
температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°C в течение 12 часов суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали, промывали холодной водой (3 x 2 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторарсената (гексафторарсенат соединения 2, 4,51 г, 4,56 г, теоретический выход 99%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для гексафторарсената соединения 2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,76-7,57 (t, J=2,9 Гц, 1H), 6,59-6,36 (dd, J=3,2, 1,8 Гц, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,35 (s, 6H) ppm; ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 376,5 МГц) δ - 62,16 (квартет, $^1J(\text{AsF})=937,5$ Гц) ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{As}$ (MW, 433,23 для гексафторарсената соединения 2 и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХМС (EI) m/e 244,2 (M^+ , основной пик).

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

К раствору хлорида (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия (соединение 2с, 2,94 г, 10,525 ммоль) в воде (8,06 мл) добавляли гексафторантимонат натрия (NaSbF_6 , 4,08 г, 15,79 ммоль, 1,50 экв) при температуре окружающей среды. После перемешивания при 20-25°C в течение 12 часов суспензию охлаждали на бане со льдом в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали, промывали холодной водой (3 x 2 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия гексафторантимоната (гексафторантимонат соединения 2, 2,61 г, 5,05 г, теоретический выход 51,7%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для гексафторантимоната соединения 2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,35 (s, 6H) ppm; ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 376,5 МГц) δ - 166,86 ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{Sb}$ (MW, 480,07 для гексафторантимоната соединения 2 и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХМС (EI) m/e 244,2 (M^+ , основной пик).

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

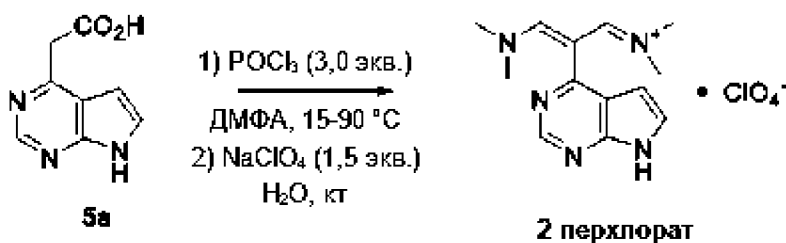
Способ 1



Оксалилхлорид (20,0 мл, 228 ммоль, 3,04 экв.) медленно загружали в DMF (107 мл,

1378 ммоль, 18,4 экв.) в течение 15 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже 50°C. После добавления полученную взвесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. 4-Метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (соединение 1а, 10,0 г, 75 ммоль) добавляли к взвеси при температуре окружающей среды и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, а затем при 50°C в течение 5,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили льдом (60 г). Погашенную реакционную смесь концентрировали в вакууме до остатка, который затем растворяли в воде (50 мл). Затем к водному раствору при комнатной температуре добавляли перхлорат натрия (NaClO₄, 20,23 г, 165 ммоль, 2,2 экв.). Полученную смесь охлаждали на бане со льдом, после чего медленно добавляли гидроксид натрия (NaOH, 7,5 г, 188 ммоль, 2,5 экв.). Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (30 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (Е)-N-(3-(диметиламино)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия перхлората (перхлорат соединения 2, 18,7 г, 25,78 г теоретически, выход 72,5%) в виде серых твердых веществ, которые использовали для последующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50-12,17 (s, 1H), 8,94-8,73 (s, 1H), 8,08-7,87 (s, 2H), 7,77-7,57 (dd, J=3,4, 2,3 Гц, 1H), 6,56-6,31 (dd, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 3,54-3,04 (s, 6H), 2,45-2,17 (s, 6H) ppm; C₁₃H₁₈ClN₅O₄ (MW, 343,77 для перхлората соединения 2 и 244,32 для соединения 2 без аниона) ЖХМС (EI) m/e 244,2 (M⁺, основной пик).

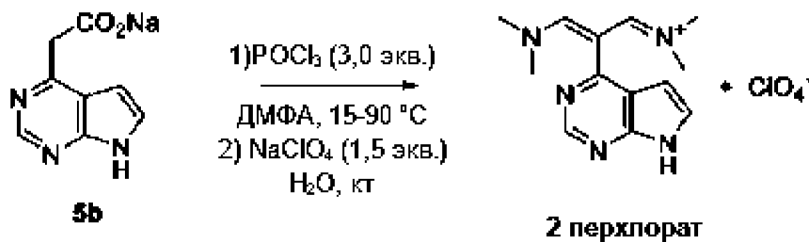
Способ 2



К раствору 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (соединение 5а, 354 мг, 2,0 ммоль) в безводном DMF (2,92 г, 3,1 мл, 40 ммоль, 20 экв.) добавляли оксихлорид фосфора (POCl₃, 920 мг, 0,56 мл, 6,0 ммоль, 3,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 80-90°C и перемешивали при 80-90°C в течение 30 минут. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Охлажденную реакционную смесь гасили, выливая на лед (10 г). Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали водой (3 мл). Водный раствор нейтрализовали водным раствором NaOH до pH 7-8 перед обработкой активированным углем (50 мг). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут перед фильтрованием через слой целита. Слой целита промывали водой (2 мл). Объединенный

фильтрат и промывочный раствор затем обрабатывали твердым перхлоратом натрия (NaClO_4 , 367 мг, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем при 0-5°C в течение 1 часа. Затем твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (2×2 мл), сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия перхлората (перхлорат соединения 2), 330 мг, 688 мг теоретически, выход 48%) в виде серых твердых веществ, которые использовали для последующей реакции без дополнительной очистки. Для перхлората соединения 2: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,50-12,17 (s, 1H), 8,94-8,73 (s, 1H), 8,08-7,87 (s, 2H), 7,77-7,57 (dd, $J=3,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,56-6,31 (dd, $J=3,5, 1,7$ Гц, 1H), 3,54-3,04 (s, 6H), 2,45-2,17 (s, 6H) ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MW, 343,77 для перхлората соединения 2 и 244,32 для соединения 2 без аниона) LCMS (EI) m/e 244,2 (M^+ , основной пик).

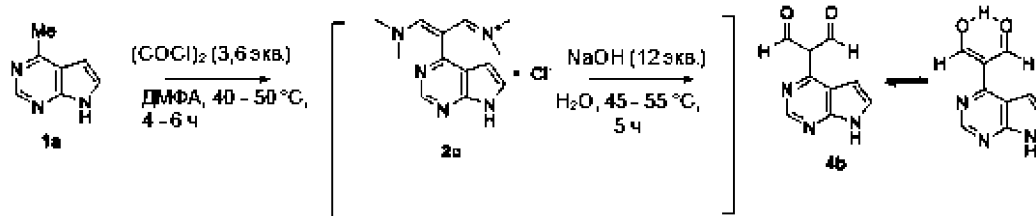
Способ 3



К раствору 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата натрия (соединение 5b, 1,70 г, 8,54 ммоль) в безводном DMF (12,48 г, 13,2 мл, 171 ммоль, 20 экв.) добавляли оксихлорид фосфора (POCl_3 , 3,93 г, 2,4 мл, 25,6 ммоль, 3,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 80-90°C и перемешивали при 80-90°C в течение 30 минут. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Охлажденную реакционную смесь гасили, выливая на лед (40 г). Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали водой (10 мл). Водный раствор нейтрализовали водным раствором NaOH до pH 7-8 перед обработкой активированным углем (200 мг). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут перед фильтрованием через слой целита. Слой целита промывали водой (5 мл). Объединенный фильтрат и промывочный раствор затем обрабатывали твердым перхлоратом натрия (NaClO_4 , 1,57 г, 12,8 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем при 0-5°C в течение 1 часа. Затем твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (2×5 мл), сушили в вакууме с получением целевого продукта, (E)-N-(3-(диметиламино)-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аллилиден)-N-метилметанаминия перхлората (перхлорат соединения 2, 1,3 г, 2,94 г теоретически, выход 44,3%) в виде грязно-белых твердых веществ, которые использовали для последующей реакции без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,50-12,17 (s, 1H), 8,94-8,73 (s, 1H), 8,08-7,87 (s, 2H), 7,77-

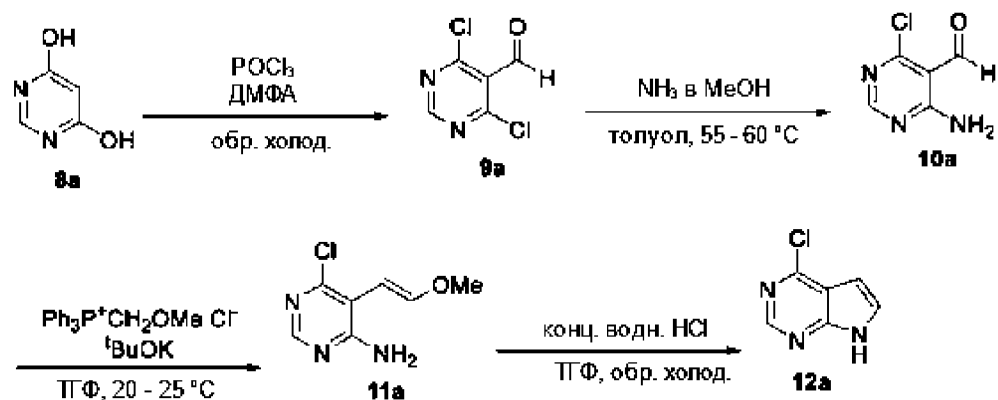
7,57 (dd, $J=3,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,56-6,31 (dd, $J=3,5, 1,7$ Гц, 1H), 3,54-3,04 (s, 6H), 2,45-2,17 (s, 6H) ppm; $C_{13}H_{18}ClN_5O_4$ (MW, 343,77 для перхлората соединения 2 и 244,32 для соединения 2 без аниона) LCMS (EI) m/e 244,2 (M^+ , основной пик).

Пример 8. Получение 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малональдегида ((E)-3-гидрокси-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)акриальдегида (соединение 2b)



Оксалилхлорид (12,00 мл, 137 ммоль, 3,64 экв.) добавляли по каплям к DMF (50 мл, 646 ммоль, 17,18 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 50°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Одной порцией добавляли 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (соединение 1a, 5,00 г, 37,6 ммоль) в виде твердого вещества и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и 50°C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили льдом (30 г). К погашенной реакционной смеси добавляли гидроксид натрия (NaOH, 16,1 г, 403 ммоль, 10,72 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 часов. Добавляли дополнительное количество гидроксида натрия (NaOH, 2,2 г, 55,0 ммоль, 1,46 экв.) и смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов. После завершения реакции гидролиза смесь охлаждали до 0-5°C в порции льда, а затем добавляли концентрированный раствор HCl для доведения pH до 5-6. Смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали холодной водой и сушили в вакууме с получением неочищенного целевого продукта, 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малоновый альдегида ((E)-3-гидрокси-2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)акрилового альдегида (соединение 2b, 6,33 г, 7,113 г, теоретический, выход 89%) в виде серого порошка, который использовали непосредственно в последующей реакции без дополнительной очистки. Для соединения 2b: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,74 (br s, 2H), 9,52 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,53 (dd, $J=3,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=3,5, 1,7$ Гц, 1H) ppm; $C_9H_7N_3O_2$ (MW, 189,17) ЖХМС (EI) m/e 190,1 (M^+ , основной пик).

Пример 9: Получение 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 12a)



Стадия 1. 4,6-Дихлортиримидин-5-карбальдегид (соединение 9а):

В 4-горлую колбу объемом 5 л, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, конденсатором, термопарой и продувкой N_2 в водный промывной раствор NaOH , оксихлорид фосфора (POCl_3 , 1 л, 10,572 моль, 4,82 экв.) загружали и охлаждали в бане со льдом/солью. Затем в колбу по каплям добавляли N, N -диметилформамид (DMF , 320 мл, 4,138 моль, 1,85 экв.) при $0 \pm 2^\circ\text{C}$. После добавления примерно 100 мл DMF в течение примерно 0,5 ч происходила кристаллизация, и температура реакционной смеси повышалась от 0 до 10°C . Добавление прекращали и смеси давали повторно охладиться примерно до 2°C . Оставшийся DMF добавляли в течение 2,5 ч при температуре ниже 8°C . Суспензия становилась очень густой, что затрудняло перемешивание. По окончании добавления DMF смесь перемешивали при $3-5^\circ\text{C}$ в течение 0,5 ч. Порциями добавляли 4,6-дигидроксиимидин (соединение 8а, 250 г, 2,232 моль) в виде твердого вещества. После добавления примерно одной трети 4,6-дигидроксиимидина реакционная смесь становилась более подвижной, и происходили медленные экзотермические явления с повышением температуры реакции приблизительно до 12°C в течение 0,5 часа. Оставшийся 4,6-дигидроксиимидин добавляли порциями в течение 0,25 ч, при этом температура реакционной смеси повышалась от 12 до 27°C . Температуру реакционной смеси поддерживали на уровне $25-27^\circ\text{C}$ с периодическим охлаждением, в течение которого желтая суспензия становилась тоньше, а затем один раз гуще снова. После того как экзотермическое явление прекратилось примерно через 1 ч, реакционную смесь медленно нагревали. Примерно при 55°C реакционная смесь стала чрезвычайно густой, и произошло второе умеренное экзотермическое явление. Нагревательный кожух удаляли, в то время как температура реакционной смеси продолжала повышаться примерно до 63°C , и выдерживали при этой температуре в течение нескольких минут перед падением. Нагревание смеси возобновляли до тех пор, пока не достигали легкого кипения с обратным холодильником (около 100°C). Примерно при 95°C началось устойчивое, довольно быстрое выделение газообразной HCl , и реакционная смесь постепенно разжижалась и темнела. Примерно через 0,5 ч образовывался прозрачный коричневый раствор, при этом температура кипения медленно повышалась до 115°C в течение 1,25 ч.

Через 2,5 ч кипячения с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Избыточное количество POCl_3 (насколько это возможно) удаляли при пониженном давлении (температура бани 45-50°C). Густое остаточное коричневое масло очень медленно выливали в холодную воду (5 л) в делительной воронке на 20 л, добавляя лед по мере необходимости для поддержания температуры водной смеси близкой к комнатной. Водную смесь экстрагировали EtOAc (2×3 л, затем 1×2 л). Объединенные экстракты EtOAc промывали H_2O (2×2,5 л), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1 л), соевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (температура бани 35°C) с получением неочищенного 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (соединение 9а, 270 г, 395 г, теоретическое, 68,4%) в виде желто-оранжевых твердых веществ. 20 г этого неочищенного материала очищали перегонкой с помощью трубки с шаровым расширением (температура печи 90-100°C, 225 мторр) с получением 15,3 г чистого 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (соединение 9а) в виде белого твердого вещества, которое становилось желтым при отстаивании при комнатной температуре. Для 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H) ppm.

Стадия 2. 4-Амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (соединение 10а):

К раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (соединение 9а, 163,7 г, 0,9301 моль) в толуоле (3 л) при температуре окружающей среды добавляли раствор 7 М NH_3 в MeOH (265 мл, 1,855 моль, 2,0 экв.) в течение 1,25 ч. Температура реакционной смеси медленно повышалась с 20 до 26°C и образовывалась желтая суспензия. Применяли мягкое охлаждение для поддержания температуры реакционной смеси ниже 26°C. Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3,5 ч, после чего твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали EtOAc (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, твердые вещества растирали с толуолом и *n*-гептаном (2:1 по объему, 600 мл), фильтровали и сушили, получая 71,1 г 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида в виде желтого твердого вещества. Исходное твердое вещество, отфильтрованное из реакционной смеси, содержало дополнительное количество 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида. Продукт экстрагировали из отфильтрованного твердого вещества путем перемешивания в EtOAc (1,25 л) в течение 1,5 ч, фильтрования, затем перемешивания в ТГФ (750 мл) в течение 1 часа и фильтрации. Фильтраты EtOAc и ТГФ концентрировали при пониженном давлении, и полученные твердые вещества растирали с толуолом и *n*-гептаном (2:1 по объему, 450 мл), фильтровали и сушили, получая дополнительные 44,1 г 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида в виде желтого твердого вещества. Общий выход 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида (115,2 г, теоретическое 146,5 г) составил 78,6%. Для 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,71 (bs, 1H), 8,55 (bs, 1H), 8,39 (s, 1H) ppm; $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$ (MW, 157,56), ЖХМС (EI) m/e 158 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 3. 6-Хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламин (соединение 11a):

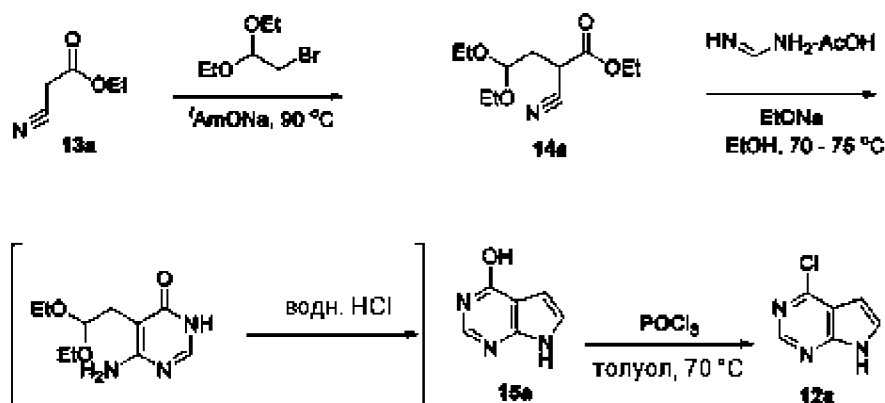
Суспензию хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (276,0 г, 0,807 моль, 1,1 экв.) в ТГФ (1,5 л) охлаждали на бане со льдом и солью до -2°C и добавляли 1 М трет-бутоксид калия (KO^tBu) в ТГФ (807 мл, 0,807 моль, 1,1 экв.) добавляли в течение 1,5 часа при температуре от -2 до -3°C . Темно-красно-оранжевую смесь перемешивали при температуре от -2 до -3°C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси порциями добавляли 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (соединение 10a, 115,2 г, 0,7338 моль, 1,0 экв.) в виде твердой формы с использованием ТГФ (200 мл) для промывки контейнера и воронки. Во время добавления температура реакционной смеси повышалась от -3 до 13°C и появлялась коричневая окраска. Когда температура реакционной смеси упала до 10°C , охлаждающую баню убрали, реакционной смеси дали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 42 часов. Реакционную смесь охлаждали до -2°C , а затем гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (750 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ТГФ. Остаток распределяли между EtOAc (3 л) и H_2O (1 л). Органическую фазу фильтровали для удаления нерастворимого материала на поверхности раздела, затем экстрагировали 2 н. HCl (4×250 мл), а затем 3 н. HCl (2×250 мл). Объединенные экстракты HCl повторно экстрагировали EtOAc (500 мл), затем фильтровали через целит для удаления нерастворимого материала. Фильтрат охлаждали на бане со льдом/солевым раствором, доводили до pH 8 с помощью 6 н. водного раствора NaOH и экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенные экстракты EtOAc промывали солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4 , перемешивали с углем (10 г) и силикагелем (10 г) в течение 1 часа. Смесь фильтровали через целит, промывая слой целита EtOAc (1 л). Фильтрат концентрировали, выпаривая остаточный EtOAc совместно с *n*-гептаном (500 мл). Полученное рыжевато-коричневое твердое вещество перекачивали под высоким вакуумом в течение 2 ч с получением неочищенного 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина (соединение 11a, 72,3 г, 136,2 г, теоретическое, 53,1%). Неочищенный целевой продукт соединения 11a использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Образец неочищенного продукта соединения 11a (2,3 г) очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-35% EtOAc/n -гептан, с получением 1,7 г чистого 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина (соединение 11a) в виде белого твердого вещества, которое, как было установлено, представляет собой смесь изомеров E/Z в соотношении 1:2. Для 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) для E-изомера: δ 8,02 (s, 1H), 7,08 (bs, 2H), 6,92 (d, 1H, $J=13,1$), 5,35 (d, 1H, $J=13,0$ Гц), 3,68 (s, 3H) ppm и для Z-изомера: δ 8,06 (s, 1H), 7,08 (bs, 2H), 6,37 (d, 1H, $J=6,8$ Гц), 5,02 (d, 1H, $J=6,7$ Гц), 3,69 (s, 3H) ppm; $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ (MW, 185,61), ЖХМС (EI) m/e 186/188 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

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

Концентрированную водную хлористоводородную кислоту (HCl , 5 мл) добавляли к раствору неочищенного 6-хлор-5-(2-метоксивинил)пиримидин-4-иламина (соединение

11a, 70,0 г, 0,3784 моль) в ТГФ (700 мл) и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7,5 часов. При нагревании образовывалась легкая взвесь, которая постепенно вновь растворялась. Когда по данным ВЭЖХ реакция считалась завершенной, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. К реакционной смеси добавляли твердый NaHCO_3 (15 г) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Добавляли активированный уголь (7 г), силикагель (7 г) и Na_2SO_4 (20 г) и смесь нагревали до 40°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через целит, промывая слой целита ТГФ (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением неочищенного 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 12a, 58,1 г, 58,1 г, теоретическое, 100%) в виде желто-коричневых твердых веществ. Этот неочищенный желаемый продукт соединение 12 растворяли в EtOAc (1,0 л) при $50-55^\circ\text{C}$ и обрабатывали активированным углем (3 г). Смесь фильтровали в теплом состоянии через целит и слой целита промывали теплым EtOAc (250 мл). Фильтрат концентрировали примерно до 500 мл и суспензию оставляли на ночь при температуре окружающей среды. Суспензию затем охлаждали до $0-5^\circ\text{C}$ в течение 2 ч, после чего твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества сушили с получением чистого 4-хлор-7Н-[пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 12a, 54,5 г, 58,1 г, теоретическое, 94%) в виде желто-коричневых кристаллов. Для соединения 12a: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,58 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 6,59 (d, 1H, $J=3,5$ Гц) ppm; ЖХМС (EI) m/e 154/156 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Пример 10 Альтернативное получение 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 12a)



Стадия 1. Этил-2-циано-4,4-диэтоксипутираноат (соединение 14a):

К смеси этилцианоацетата (соединение 13a, 182 кг, 1609 моль) и ДМСО (325 кг) добавляли порциями трет-амилоксид натрия ($^t\text{AmONa}$, 158,8 кг) при 5°C . Затем смесь нагревали до $70-75^\circ\text{C}$ и загружали этилцианоацетат (191 кг, 1689 моль; всего 3298 моль, 5,0 экв). Смесь перемешивали при $70-75^\circ\text{C}$ в течение 30 минут, после чего добавляли диэтилацеталь бромацетальдегида (130,4 кг, 665,2 моль). Полученную реакционную смесь

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

Стадия 2. 7Н-Пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ол (соединение 15а):

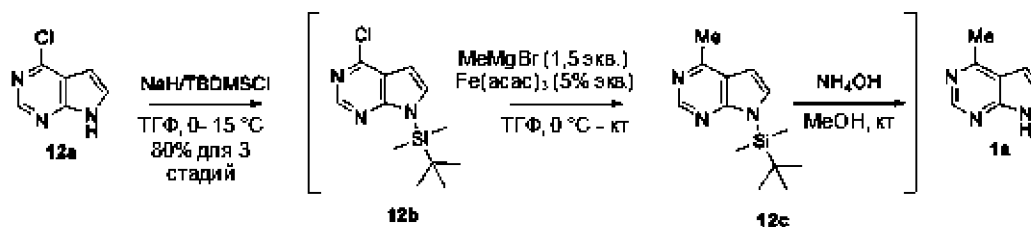
В реактор загружали раствор 18% этоксида натрия (EtONa) в этаноле (1558 кг) и ацетата формамида (153,5 кг, 1474,4 моль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, после чего загружали этил-2-циано-4,4-диэтоксипутират (соединение 14а, 269,8 кг, 1176,7 моль, 1,25 экв.). Реакционную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

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

7Н-Пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ол (соединение 15а, 99,6 кг, 737 моль) добавляли к раствору DIEA (128,4 кг, 99,53 моля, 1,35 экв.) в толуоле (500 кг) при температуры окружающей среды и полученную смесь охлаждали до 0°C. Затем к смеси добавляли POCl₃ (338 кг, 2202 моля, 3,0 экв.) при 0°C, полученную реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 30°C и добавляли воду (3500 кг), карбонат натрия (Na₂CO₃, 700 кг) и 2-метилтетрагидрофуран (MeTHF, 1200 кг). Полученную смесь затем фильтровали.

Органическую фазу фильтрата отделяли и промывали соевым раствором (424 кг), сушили над сульфатом натрия (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали для удаления примерно 1000 кг MeTHF . Оставшийся раствор обрабатывали активированным углем (28 кг) при 60°C в течение 1 часа и фильтровали. Фильтрат концентрировали до густой взвеси, охлаждали до 0°C и фильтровали. Осадок сушили при пониженном давлении с получением чистого 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 12а, 71,9 кг, 113,2 кг, теоретическое, 63,5%) в виде кристаллов от желтого до коричневого цвета. 4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (соединение 12а), полученный этим способом синтеза, во всех сравнимых аспектах идентичен соединению, полученному в примере 9. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,58 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 6,59 (d, 1H, $J=3,5$ Гц) ppm; ЖХМС (EI) m/e 154/156 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Пример 11. Получение 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 1а)

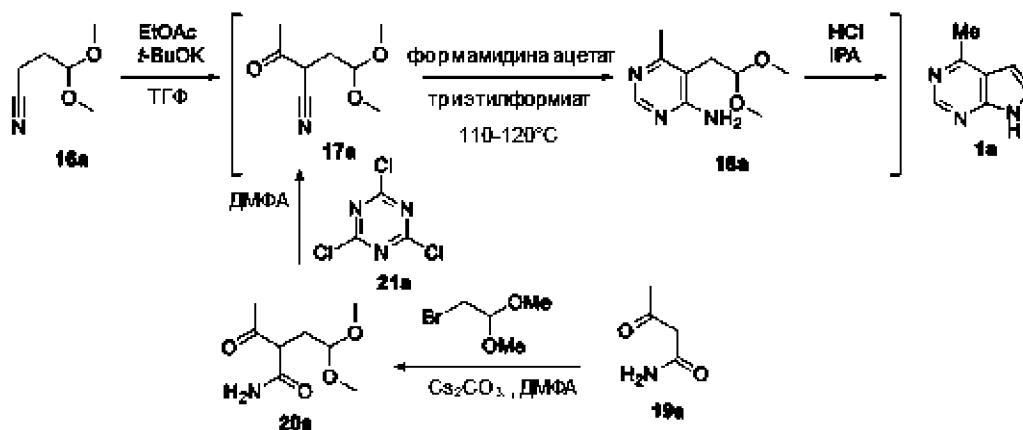


Суспензию гидрида натрия (NaN , 60% суспензия в минеральном масле, 309, 7726 ммоль, 1,211 экв) в ТГФ (4,0 л) охлаждали до $0-5^\circ\text{C}$ на ледяной бане перед загрузкой 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 12а, 980,0 г, 6381 ммоль). Смесь перемешивали при $0-15^\circ\text{C}$ в течение 30 минут, после чего при $0-15^\circ\text{C}$ загружали раствор TBDMS-Cl (1165 г, 7728 ммоль, 1,211 экв.) в ТГФ. Полученную смесь перемешивали при $0-15^\circ\text{C}$ в течение 1-2 часов. Смесь охлаждали до -10°C и загружали ацетилацетонат железа(III) (Fe(асас)_3 , 113 г, 319 ммоль, 0,05 экв). К смеси медленно добавляли раствор бромистого метилмагния в ТГФ (3260 мл, 9780 ммоль, 1,53 экв.) и поддерживали внутреннюю температуру ниже 15°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при $15-30^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. После завершения реакции сочетания загружали водный раствор хлорида аммония (NH_4Cl , 8,0 л) для гашения реакционной смеси, и во время гашения внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 10°C . В погашенную реакционную смесь загружали метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ, 5,0 л) и полученную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали МТБЕ (2×500 мл). Две фазы объединенного фильтрата и промывочного раствора разделяли и водную фазу экстрагировали МТБЕ ($2 \times 5,0$ л). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле (MeOH , 5,0 л). Затем раствор обрабатывали водным раствором 26-28% гидроксида аммония (NH_4OH , 1,0 л) и полученную смесь перемешивали при $15-40^\circ\text{C}$ в течение 16 часов. Когда реакция снятия защиты с N-TBDMS была завершена, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и загружали *n*-гептан ($2 \times 4,0$ л) для удаления воды в азеотропных

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

Раствор неочищенного метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (соединение 1а, 1640 г) в метаноле (MeOH, 8,0 л) обрабатывали активированным углем (2,0 кг) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали MeOH (2×8,0 л). Объединенный метанольный раствор концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли этилацетат (8,0 л). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части этилацетата (приблизительно 6,0 л) перед введением *n*-гептана (8,0 л). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью этилацетата и *n*-гептана, затем *n*-гептаном и сушили до постоянного веса с получением очищенного метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (соединение 1а, 1325 г, 1640 г теоретическое, 80,8% для очистки перекристаллизацией и 80% в целом) в виде кристаллических порошков от желтого до светло-коричневого цвета. Для соединения 1а: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ 12,10 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,47 (dd, J=3,3, 2,5 Гц, 1H), 6,62 (s, dd, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H) ppm; ¹³C ЯМР (DMCO-d₆, 125 МГц) δ 158,7, 151,3, 151,2, 126,5, 117,6, 99,6, 21,3 ppm; C₇H₇N₃ (MW, 133,15) ЖХМС (EI) m/e 134,1 (M⁺ + H, основной пик).

Пример 12. Альтернативное получение 4-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (соединение 1а)



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

Мутную смесь трет-бутоксид калия (18,31 г, 163 ммоль, 2,12 экв.) в ТГФ (100 мл) охлаждали на ледяной бане перед загрузкой раствора 4,4-диметоксибутаннитрила (соединение 16а, 10,00 г, 77 ммоль) и этилацетата (7,46 г, 85 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (20 мл) в течение 15 минут. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. 2-Ацетил-4,4-

диметоксибутаннитрил, полученный *in situ*, затем обрабатывали ацетатом формамида (65,0 г, 624 ммоль, 8,1 экв.), 1-бутанолом (80 мл) и триэтилортоформиатом (56,2 мл, 337 ммоль, 4,38 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревали до 110-120°C и перемешивали при 110-120°C в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество триэтилортоформиата (26,5 мл, 159 ммоль, 2,06 экв.). Смесь перемешивали при 110°C еще в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество ацетата формамида (31,38 г, 302 ммоль, 3,92 экв.) и триэтилортоформиата (56,5 мл, 115 ммоль, 1,5 экв.) тремя порциями в течение 24 часов. Смесь нагревали еще 24 часа и концентрировали при пониженном давлении до остатка. Остаток обрабатывали водой (150 мл) и MeTHF (210 мл). Полученную смесь пропускали через слой целита (12 г). Две фазы фильтрата разделяли и водную фазу экстрагировали MeTHF (175 мл x 2). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали раствором HCl в IPA (5,5 M, 50,8 г), водой (31 мл) и концентрированной HCl (12 M, 15,6 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавляли концентрированный водный раствор NH₄OH (38,6 г, 28-30%) и смесь концентрировали до остатка, который растирали с ТГФ (170 мл, 2×150 мл). Фильтраты объединяли и концентрировали до остатка, который растворяли в ДХМ (30 мл) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, 120 г), элюируя 0-100% EtOAc в ДХМ, с получением желаемого продукта, 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 1a, 5,1 г, 10,25 г, теоретическое, 49,8% для трех стадий) в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества, которое во всех сравнимых аспектах идентично соединению, полученному по примеру 11.

Стадия 2. 2-Ацетил-4,4-диметоксибутанамид (соединение 20a):

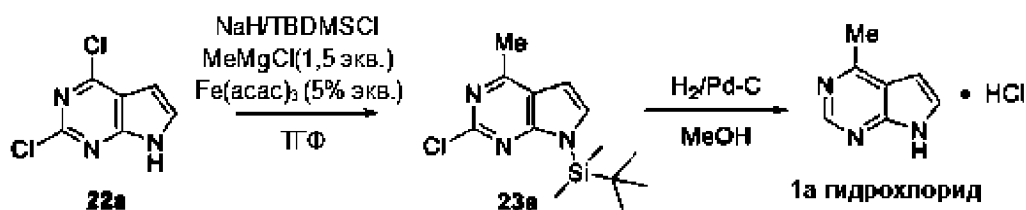
Раствор 3-оксобутанамида (соединение 19a, 5,0 г, 49,5 ммоль) в DMF (15 мл) обрабатывали карбонатом цезия (Cs₂CO₃, 16,11 г, 49,5 ммоль, 1,0 экв) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Затем к смеси добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (8,36 г, 49,5 ммоль, 1,0 экв.) и полученную реакцию смесь нагревали до 80°C в течение 5-8 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем гасили водой (20 мл). Погашенную реакцию смесь затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл), сушили безводным сульфатом натрия (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂) с получением 2-ацетил-4,4-диметоксибутанамида (соединение 20a, 5,8 г, 9,37 г, теоретическое, 61,9%) в виде густого масла, которое содержит некоторое количество остаточного DMF. Для 2-ацетил-4,4-диметоксибутанамида: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 6,70 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,47 (t, 1H), 3,23 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,19, (m, 1H), 2,00 (m 1H); C₈H₁₅NO₄ (MW, 189,21), ЖХМС (EI) m/e 190,2 (M⁺ + H).

Стадия 3. 2-Ацетил-4,4-диметоксибутаннитрил (соединение 17a):

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

DMF (4 мл) обрабатывали цианурхлоридом (соединение 21a, 0,39 г, 2,11 ммоль, 0,5 экв). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (10 мл) и погашенную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл), сушили безводным сульфатом натрия (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂) с получением 2-ацетил-4,4-диметоксибутаннитрила (соединение 17a, 280 мг, 724 мг, теоретическое, 38,7%) в виде густого масла. Для 2-ацетил-4,4-диметоксибутаннитрила: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц, получена смесь кетоновой и енольной форм) δ 10,7 (br, s, ½ Н для енольной формы -ОН), 4,38 (m, 1H), 3,25 (m, 6H для двух OMe и ½ Н для кетоновой формы -СН-), 2,25-2,50 (m, 2H), 2,15 и 2,25 (s, 3H); C₈H₁₃NO₃ (MW, 171,196), ЖХМС (EI) m/e 172,2 (M⁺ + H). 2-Ацетил-4,4-диметоксибутаннитрил (соединение 17a), полученный этим способом, вступает в реакцию с ацетатом формамида с последующей обработкой HCl с получением 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 1a) в соответствии с примером 11, описанным выше.

Пример 13. Получение 4-метил-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)гидрохлорида (гидрохлорид соединения 1a)

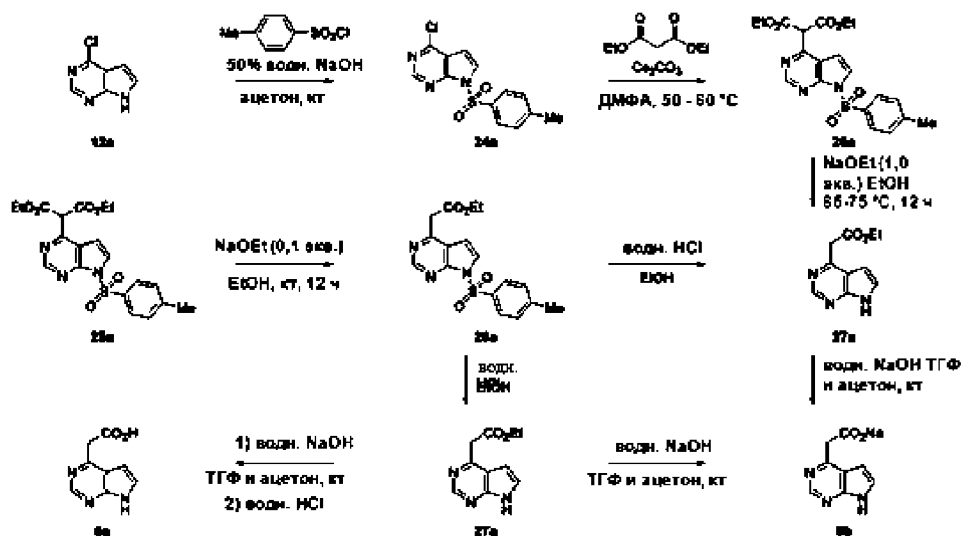


В реактор в атмосфере азота загружали 2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (соединение 22a, 200 г, 1,064 моль) и ТГФ (1,2 л). Содержимое реактора охлаждали до температуры ниже -5°C перед добавлением порциями 60% NaH в минеральном масле (51 г, 1,28 моль, 1,2 экв). Во время добавления NaH внутреннюю температуру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

экстрагировали МТВЕ (1,0 л). Органическую фазу объединяли и последовательно промывали 3% водным раствором лимонной кислоты (2×400 мл) и соевым раствором (600 мл). После сушки над Na_2SO_4 органическую фазу фильтровали и концентрировали досуха. Остаток поглощали петролейным эфиром (2,0 л) и удаляли любые нерастворимые материалы фильтрованием через тонкий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного целевого продукта, 7-(трет-бутилдиметилсилил)-2-хлор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 22а, 300 г), в виде маслянистого остатка, который использовали непосредственно в последующей реакции без дополнительной очистки.

Смесь неочищенного 7-(трет-бутилдиметилсилил)-2-хлор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 22а, 300 г, 1,064 моль) и 5% палладия на угле (Pd/ C, 30 г) в метаноле (1,8 л) энергично перемешивали под давлением водорода 1 атм при 50-55°C в течение 3 часов. После того, как ИРС методом ВЭЖХ подтвердил завершение реакции, реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали метанолом и фильтрат концентрировали досуха. Остаток суспендировали в этилацетате (EtOAc, 225 мл) и перемешивали при 10-15°C в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали этилацетатом и сушили в вакууме при 40-45°C с получением гидрохлорида 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (гидрохлорид соединения 1а, 151,5 г, 180,5 г теоретического, выход 84% за две стадии) в виде светло-желтых кристаллических порошков. Для гидрохлорида соединения 1а: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ ppm 13,54 (br s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,95 (dd, $J=3,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,13 (s, dd, $J=3,4, 1,5$ Гц, 1H), 2,97 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 125 МГц) δ ppm 154,0, 151,0, 144,0, 131,6, 117,2, 103,1, 17,6; $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3$ (MW, 169,61; $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3$ для свободного основания, MW 133,15) ЖХМС (EI) m/e 134,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$, основной пик).

Пример 14. Получение 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата натрия (5b) и 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (соединение 5а)



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

К суспензии 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 12а, 18,0 г, 117

ммоль) в ацетоне (180 мл) добавляли 50%-ный водный раствор гидроксида натрия (NaOH, 14,07 г, 176 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды до образования прозрачного раствора. К раствору при температуре окружающей среды добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (pTsCl, 25,7 г, 135 ммоль, 1,15 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а твердые вещества промывали ацетоном перед удалением. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток обрабатывали метил-трет-бутиловым эфиром (MTBE, 180 мл) и *n*-гептаном (180 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали *n*-гептаном (180 мл) и сушили в вакуумной печи до постоянного веса с получением желаемого продукта, 4-хлор-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (соединение 24а, 32,1 г, 36,0 г, теоретический, выход 89,2%) в виде грязно-белого порошка, который использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. Для 4-хлор-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина: ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц) δ 8,78 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 2,41 (s, 3H) ppm; C₁₃H₁₀ClN₃O₂S (MW, 307,75), ЖХМС (EI) m/e 308,1 (M⁺ + H).

*Стадия 2. Диэтил-2-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)малонат (соединение 25а):*

Раствор 4-хлор-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (соединение 24а, 7,0 г, 22,75 ммоль) и диэтилмалонат (5,46 г, 34,1 ммоль, 1,5 экв) в безводном DMF (30 мл) обрабатывали твердым карбонатом цезия (Cs₂CO₃, 18,53 г, 56,9 ммоль, 2,5 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 50-60°C и перемешивали при 50-60°C в течение 2-3 часов. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды перед обработкой водой (H₂O, 80 мл). Погашенную реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем при 0-5°C в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (50 мл), затем *n*-гептаном (50 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C до постоянного веса с получением желаемого продукта, диэтил-2-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)малоната (соединение 25а, 6,2 г, 9,81 г, теоретическое, выход 63,2%) в виде грязно-белого порошка, который использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. Для диэтил-2-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)малоната: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,98 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,27 (m, 6H) ppm; C₂₀H₂₁N₃O₆S (MW, 431,46), ЖХМС (EI) m/e 432,3 (M⁺ + H).

*Стадия 3. Этил-2-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)ацетат (соединение 26а):*

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

этоксид натрия в этаноле (NaOEt, 21 вес.%, 0,30 г, 0,927 ммоль, 0,10 экв.) при температуре окружающей среды и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили 0,1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (10 мл) и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2) с получением желаемого продукта, этил-2-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата (соединение 26а, 2,08 г, 3,33 г теоретически, выход 62,6%), в виде грязно-белых порошков, которые использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для этил-2-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,96 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,19 (q, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,25 (t, 3H) ppm; $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (MW, 359,40), ЖХМС (EI) m/e 360,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 4. Этил-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетат (соединение 27а):

Раствор диэтил-2-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)малоната (соединение 25а, 4,0 г, 9,27 ммоль) в этаноле (EtOH, 20 мл) обрабатывали раствором 21% этоксида натрия в этаноле (NaOEt, 21 мас.%, 3,0 г, 9,27 ммоль, 1,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 65-75°C и перемешивали при 65-75°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили 1,0 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2) с получением желаемого продукта, этил-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата (соединение 27а, 1,3 г, 1,9 г, теоретический, выход 68,3%), в виде грязно-белых порошков, которые использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. Для этил-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 11,40 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,23 (q, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,27 (t, 3H) ppm; $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (MW, 205,22), ЖХМС (EI) m/e 206,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

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

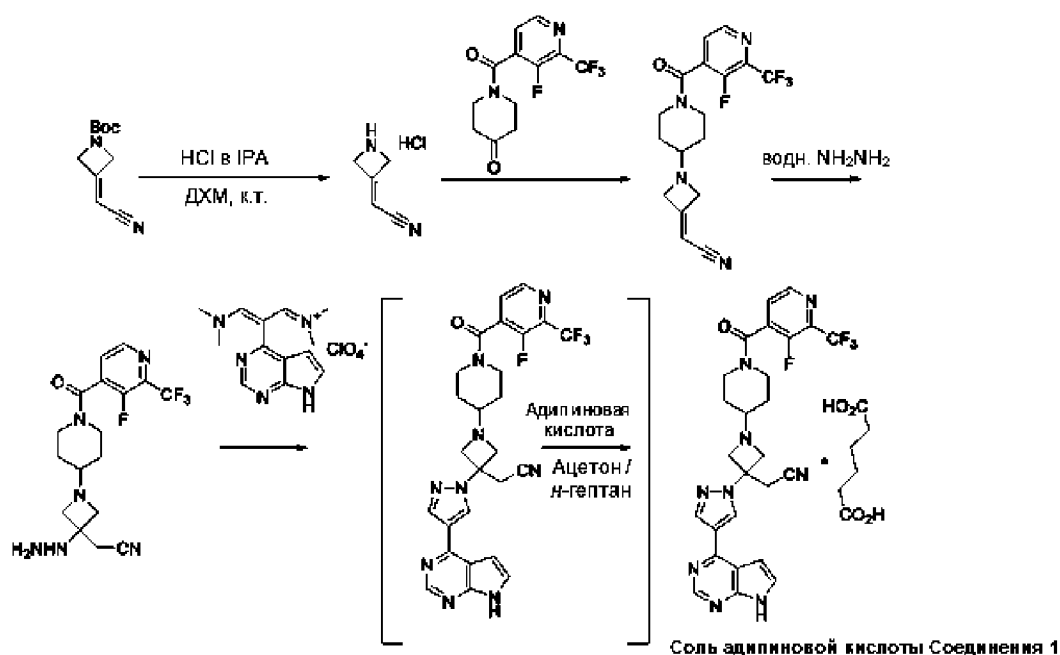
Раствор этил-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата (соединение 27а, 1,2 г, 5,85 ммоль) в ацетоне (10 мл) и ТГФ (10 мл) обрабатывали водным раствором 6 н. гидроксида натрия (6 н. NaOH, 1,462 мл, 8,77 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием и выделенные твердые вещества суспендировали в метаноле (MeOH, 4,0 мл). Затем к полученной суспензии добавляли ацетон (15 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали ацетоном (2×5 мл) и сушили в вакууме с получением желаемого продукта, 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата натрия (соединение 5b, 1,1 г, 1,164 г теоретического, выход 94,5%), в виде грязно-белого порошка, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для натрия 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата: ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 8,36 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,40

(d, 1H), 3,61 (s, 2H) ppm; $C_8H_6N_3NaO_2$ (MW, 199,15; $C_8H_7N_3O_2$ для соответствующей кислоты, MW 177,16), ЖХМС (EI) m/e 178,1 ($M^+ + H$).

Стадия 6. 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)уксусная кислота (соединение 5a):

Раствор этил-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)ацетата (соединение 27a, 1,2 г, 5,85 ммоль) в ацетоне (10 мл) и ТГФ (10 мл) обрабатывали водным раствором 6 н. гидроксида натрия (6 н. NaOH, 1,462 мл, 8,77 ммоль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Затем реакционную смесь обрабатывали раствором 1 н. водной хлористоводородной кислоты (1 н. HCl, 9,0 мл) перед концентрацией при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2) с получением желаемого продукта, 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (соединение 5a, 0,83 г, 1,04 г, теоретически, выход 79,8%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)уксусной кислоты: 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 12,01 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,66 (s, 2H) ppm; $C_8H_7N_3O_2$ (MW, 177,16), ЖХМС (EI) m/e 178,1 ($M^+ + H$).

Пример 15. Получение соли адипиновой кислоты 2-(3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила



Стадия 1. Гидрохлорид 2-(азетидин-3-илиден)ацетонитрила:

В колбу объемом 0,5 л, снабженную впускным отверстием для азота, термопарой и механической мешалкой, добавляли трет-бутил-3-(цианометилен)азетидин-1-карбоксилат (30 г, 154,46 ммоль) и метиленхлорид (300 мл) при температуре окружающей среды. Затем раствор обрабатывали раствором 5 М хлористого водорода (HCl) в растворе изопропанола (294,2 мл, 1,54 моль, 10 экв.) при температуре окружающей среды и

полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. После завершения реакции по данным ВЭЖХ к суспензии добавляли трет-бутилметиловый эфир (ТВМЕ, 150 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали *n*-гептаном (2 x 100 мл) и сушили на фильтрационной воронке при температуре окружающей среды в течение 3 часов с получением гидрохлорида 2-(азетидин-3-илиден)ацетонитрила (13,7 г, 20,2 г, теоретическое, 67,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,99 (s, 2H), 5,94 (p, J=2,5 Гц, 1H), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,77-4,71 (m, 2H) ppm; ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 155,65, 114,54, 94,78, 55,26, 54,63 ppm; C₅H₇ClN₂ (MW 130,58; C₅H₆N₂ для свободного основания, MW 94,11), ЖХМС (EI) m/e 95 (M⁺ + H).

Стадия 2. 2-(1-(1-(3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-илиден)ацетонитрил:

В колбу объемом 0,25 л, снабженную впускным отверстием для азота, термопарой и магнитной мешалкой, добавляли гидрохлорид 2-(азетидин-3-илиден)ацетонитрила (4,5 г, 34,46 ммоль), 1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-она (10 г, 34,46 ммоль, 1,0 экв.) и метиленхлорида (100 мл) при температуре окружающей среды, а затем полученную смесь обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (14,6 г, 68,93 ммоль, 2,0 экв.) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, а затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (NaHCO₃) (50 мл). Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂, 0-10% этилацетата в гексане с градиентным элюированием) с получением 2-(1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-илиден)ацетонитрила (9,5 г, 12,7 г, теоретическое, 74,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,54 (t, J=4,6 Гц, 1H), 5,29 (p, J=2,4 Гц, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,56 (tt, J=7,4, 3,5 Гц, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,43-1,31 (m, 1H) ppm; ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 161,34, 160,73, 152,62 (d, J=269,1 Гц), 145,75 (d, J=6,1 Гц), 136,73 (qd, J=36,1, 12,0 Гц), 134,56 (d, J=16,9 Гц), 126,89, 120,58 (qd, J=275,0, 4,9 Гц), 115,11, 92,04, 62,05, 60,57 (2C), 44,47, 39,42, 29,38, 28,47 ppm; C₁₇H₁₆F₄N₄O (MW 368,33), ЖХМС (EI) m/e 369 (M⁺ + H).

Стадия 3. 2-(1-(1-(3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)-3-гидразинилазетидин-3-ил)ацетонитрил:

В колбу в атмосфере азота загружали 2-(1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-илиден)ацетонитрил (1,2 г, 3,26 ммоль, 1,0 экв.) и ацетонитрил (10 мл). Гидразингидрат (0,40 г, 6,84 ммоль, 2,1 экв.) медленно добавляли к реакционной смеси в течение 30 минут, поддерживая температуру

реакции ниже 25°C. Реакцию завершали после перемешивания при температуре окружающей среды в течение 5 часов. По завершении реакционный растворитель выпаривали в вакууме. Оставшуюся реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой отделяли и собирали. Водный слой экстрагировали другой порцией ДХМ (10 мл) и собирали органический слой. Объединенный органический слой выпаривали в вакууме. Неочищенный целевой продукт, 2-(1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)-3-гидразинилазетидин-3-ил)ацетонитрил (0,52 г, 37%), получали в виде светло-желтого геля, который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,66 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,89 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,52-3,20 (m, 4H), 3,11-2,94 (m, 5H), 2,90 (s, 2H), 2,38 (dt, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,35-1,01 (m, 2H) ppm; ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 101 МГц) δ 160,20, 152,13 (153,45, 150,81), 146,22 (146,25, 146,19), 134,70 (134,79, 134,62), 127,53, 120,60 (121,99, 121,94, 119,28, 119,26), 118,98, 61,41, 58,75, 55,83, 44,20, 28,84, 28,08, 24,28 ppm, только видимые пики; C₁₇H₂₀F₄N₆O (MW 400,38), ЖХМС (EI) m/e 401,3 (M⁺ + H), 423,3 (M⁺+Na).

Стадия 4. 2-(3-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-тиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил:

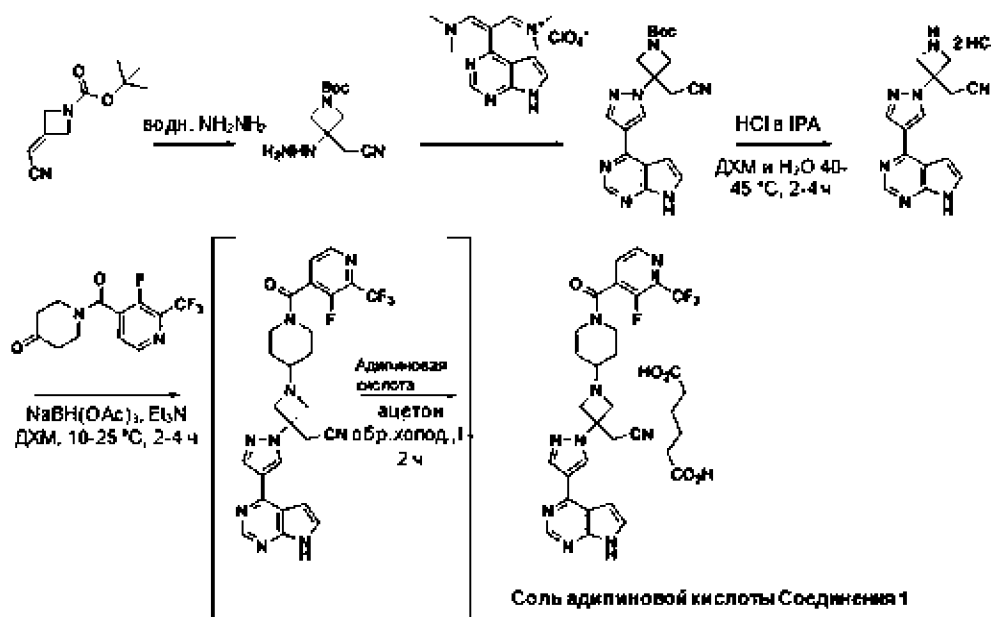
К раствору 2-(1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)-3-гидразинилазетидин-3-ил)ацетонитрила (0,606 г, 1,51 ммоль, 1,30 экв.) в этаноле (3 мл) добавляли перхлорат винамидиния (0,40 г, 1,16 ммоль) одной порцией. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. По завершении реакционный растворитель выпаривали в вакууме. Оставшуюся реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой отделяли и собирали. Водный слой экстрагировали другой порцией ДХМ (10 мл) и объединенный органический слой выпаривали в вакууме. Неочищенный целевой продукт, 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил (0,58 г, 95%) получали в виде желтого геля, который непосредственно использовали на следующей стадии образования соли без дополнительной очистки. Свободное основание, полученное этим способом синтеза, во всех сравнимых аспектах идентично соединению, полученному ранее описанными способами синтеза (см., например, публикацию США №: 2011/0224190, описание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,17 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=3,6, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=3,6, 1,7 Гц, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,78 (d, J=7,9 Гц, 2H), 3,61 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J=13,2, 9,5, 3,1 Гц, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 2H) ppm; ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 160,28, (153,51, 150,86), 152,20, 150,94, 149,62, (146,30, 146,25), 139,48, (134,78, 134,61), (135,04, 134,92, 134,72, 134,60, 134,38, 134,26, 134,03, 133,92), 129,22, 127,62, 126,84, 121,99, 122,04, (124,77,

122,02, 119,19, 116,52), 117,39, 113,00, 99,99, 61,47, 60,49, 57,05, 44,23, 28,62, 27,88, 27,19 ppm; C₂₆H₂₃F₄N₉O (MW, 553,51), ЖХМС (EI) m/e 554,1 (M⁺ + H).

Стадия 5. Соль адипиновой кислоты 2-(3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила:

В колбу объемом 0,5 л, снабженную механической мешалкой, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, добавляли раствор неочищенного 2-(3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (31,38 г, 56,7 ммоль) в ацетоне (220 мл) и адипиновой кислоте (8,7 г, 59,53 ммоль, 1,05 экв.) при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником с получением раствора. К реакционной смеси постепенно добавляли n-гептан (220 мл) при 40-50°C в течение одного часа. Полученную смесь постепенно охлаждали до температуры окружающей среды в течение одного часа и перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительных 16 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали n-гептаном (2 x 60 мл) и сушили в вакууме при 50°C с продувкой азотом до постоянной массы с получением соли адипиновой кислоты 2-(3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (34,0 г, 39,7 г теоретическое, 85,6% для двух стадий) в виде твердого вещества от белого до грязно-белого. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 12,05 (brs, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,69 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=3,6, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=3,6, 1,7 Гц, 1H), δ 4,11 (dt, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 3,77 (d, J=7,8 Гц, 2H), 3,60 (t, J=7,8 Гц, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (dt, J=14,4, 4,6 Гц, 1H), 3,28 (t, J=10,4 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J=13,2, 9,6, 3,2 Гц, 1H), 2,58 (tt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 2,28-2,17 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,67 (d, J=11,0 Гц, 1H), 1,59-1,46 (m, 4H), 1,37-1,21 (m, 2H) ppm; ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 174,38, 160,29, (153,52, 150,87), 152,20, 150,94, 149,63, (146,30, 146,25), 139,48, (134,79, 134,62), (135,08, 134,97, 134,74, 134,62, 134,38, 134,28, 134,04, 133,93), 129,21, 127,62, 126,84, 122,05, (124,75, 122,02, 119,29, 116,54), 117,39, 113,01, 99,99, 61,47, 60,50, 57,06, 44,24, 33,42, 30,70, 28,63, 27,89, 27,20, 24,07 ppm; C₃₂H₃₃F₄N₉O₅ (MW 699,66; C₂₆H₂₃F₄N₉O для свободного основания, MW, 553,51), ЖХМС (EI) m/e 554,0 (M⁺ + H).

Пример 16. Альтернативное получение соли адипиновой кислоты 2-(3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила



Стадия 1. трет-Бутил-3-(цианометил)-3-гидразинилазетидин-1-карбоксилат:

В реакционный сосуд в атмосфере азота загружали трет-бутил-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат-3-илиден)ацетонитрил (2,0 г, 10,3 ммоль, 1,0 экв.) и ацетонитрил (10 мл). Гидразингидрат (1,26 г, 21,6 ммоль, 2,1 экв.) медленно добавляли к реакционной смеси в течение 20 минут, поддерживая температуру реакции ниже 25°C. Реакцию завершали после перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа. По завершении реакционный растворитель выпаривали в вакууме. Оставшуюся реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой отделяли и собирали. Водный слой экстрагировали другой порцией ДХМ (10 мл) и объединенный органический слой выпаривали в вакууме. Неочищенный целевой продукт, трет-бутил-3-(цианометил)-3-гидразинилазетидин-1-карбоксилат (INCB125078, 2,40 г, 95%), получали в виде белого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. For INCB125078: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 3,80 (q, $J=9,4$ Гц, 4H), 3,17 (br, 3H), 2,90 (s, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm; ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц) δ 156,40, 117,19, 80,34, 57,09, 56,07, 28,46, 24,82 ppm; $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (MW 226,28), ЖХМС (EI) m/e 227,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

*Стадия 2. трет-Бутил-3-(4-(7Н-тирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-тиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат:*

К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-гидразинилазетидин-1-карбоксилата (2,40 г, 10,59 ммоль, 1,30 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли перхлорат винамидиния (перхлорат INCB122809, 2,80 г, 8,15 ммоль) одной порцией. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. По завершении к реакционной смеси добавляли *n*-гептан (10 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды еще 1 час. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали *n*-гептаном (10 мл). После сушки в течение ночи путем пропускания воздуха через влажный осадок получают неочищенный целевой продукт, трет-бутил-3-(4-(7Н-

пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат (3,10 г, 95%) получали в виде коричневого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 10,54 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,44 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J=9,7$ Гц, 2H), 4,30 (d, $J=9,7$ Гц, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm; ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц) δ 156,00, 152,55, 151,37, 150,40, 140,94, 128,55, 126,06, 123,05, 115,41, 114,34, 100,67, 81,33, 59,00, 56,99, 28,42, 28,25 ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ (MW 379,42), ЖХМС (EI) m/e 380,4 (M^+ + H).

Стадия 3. Дигидрохлоридная соль 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила:

В колбу объемом 0,5 л, снабженную впускным отверстием для азота, термопарой, дополнительной воронкой и механической мешалкой, добавляли трет-бутил-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат (15 г, 39,5 ммоль), воду (7,5 мл, 416 ммоль) и дихлорметан (75 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре для получения суспензии. К суспензии добавляли раствор 5 М хлористого водорода (HCl) в изопропанол (55 мл, 275 ммоль, 7,0 экв) в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь затем медленно нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3-4 часов. После завершения реакции по данным ВЭЖХ к реакционной суспензии добавляли трет-бутилметилэфир (ТВМЕ, 45 мл). Смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение одного часа. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали трет-бутилметилэфиром (ТВМЕ, 45 мл) и сушили в вакууме при 50°C с продувкой азотом до постоянной массы с получением дигидрохлоридной соли 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (13,6 г, теоретическое 13,9 г, 98%) в виде твердого вещества от грязно-белого до светло-желтого. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,78 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,93 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 4,74 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,74 (s, 2H) ppm; ^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O) δ 151,35, 143,75, 143,33, 141,33, 132,03, 131,97, 115,90, 114,54, 113,85, 103,18, 59,72, 54,45 (2C), 27,02 ppm; $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_7$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_7$ для свободного основания, MW 279,30), ЖХМС (EI) m/e 280 (M^+ + H).

Стадия 4. 2-(3-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил:

В колбу объемом 0,5 л, снабженную впускным отверстием для азота, термопарой, дополнительной воронкой и механической мешалкой, добавляли дигидрохлоридную соль 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (20 г, 56,78 ммоль), дихлорметан (200 мл) и триэтиламин (TEA, 16,62 мл, 119,2 ммоль, 2,1 экв) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, после чего к смеси добавляли 1-(3-фтор-2-

(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-он (17,15 г, 57,91 ммоль, 1,02 экв.). Затем смесь обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (25,34 г, 113,6 ммоль, 2,0 экв.) в течение 5 минут при температуре окружающей среды (ниже 26°C). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. После завершения реакции по данным ВЭЖХ реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (200 мл). Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали метиленхлоридом (200 мл). Объединенную органическую фазу промывали 4% раствором соли (100 мл) с последующей заменой растворителя с метиленхлорида на ацетон путем перегонки. Полученный раствор целевого неочищенного продукта в ацетоне непосредственно использовали для последующего образования соли адипата. Небольшую часть раствора очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , 0-10% MeOH в градиентном элюировании EtOAc) с получением аналитически чистого 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила в виде грязно-белого твердого вещества. 2-(3-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил, полученный этим способом синтеза, во всех сравнимых аспектах идентичен соединению, полученному в примере 15, и описанным ранее способам синтеза (см., например, публикацию США №: 2011/0224190, описание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,17 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=3,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=3,6, 1,7$ Гц, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,78 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,61 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,09 (ddd, $J=13,2, 9,5, 3,1$ Гц, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 2H) ppm; ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 160,28, (153,51, 150,86), 152,20, 150,94, 149,62, (146,30, 146,25), 139,48, (134,78, 134,61), (135,04, 134,92, 134,72, 134,60, 134,38, 134,26, 134,03, 133,92), 129,22, 127,62, 126,84, 121,99, 122,04, (124,77, 122,02, 119,19, 116,52), 117,39, 113,00, 99,99, 61,47, 60,49, 57,05, 44,23, 28,62, 27,88, 27,19 ppm; $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}$ (MW, 553,51), ЖХМС (EI) m/e 554,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 5. Соль адипиновой кислоты 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила:

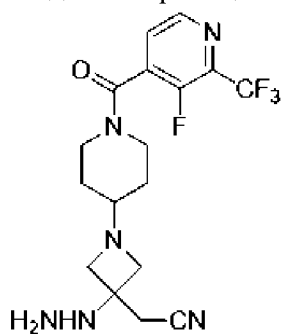
В колбу объемом 0,5 л, снабженную механической мешалкой, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, добавляли раствор неочищенного 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (31,38 г, 56,7 ммоль) в ацетоне (220 мл) и адипиновой кислоте (8,7 г, 59,53 ммоль, 1,05 экв.) при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником с получением раствора. К реакционной смеси постепенно добавляли н-гептан (220 мл) при 40-50°C в течение одного часа. Полученную

смесь постепенно охлаждали до температуры окружающей среды в течение одного часа и перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительных 16 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали н-гептаном (2 x 60 мл) и сушили в вакууме при 50°C с продувкой азотом до постоянной массы с получением соли адипиновой кислоты 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (34,0 г, 39,7 г теоретическое, 85,6% для двух стадий) в виде твердого вещества от белого до грязно-белого. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 12,05 (brs, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,69 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=3,6, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=3,6, 1,7 Гц, 1H), δ 4,11 (dt, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 3,77 (d, J=7,8 Гц, 2H), 3,60 (t, J=7,8 Гц, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (dt, J=14,4, 4,6 Гц, 1H), 3,28 (t, J=10,4 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J=13,2, 9,6, 3,2 Гц, 1H), 2,58 (tt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 2,28-2,17 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,67 (d, J=11,0 Гц, 1H), 1,59-1,46 (m, 4H), 1,37-1,21 (m, 2H) ppm; ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 174,38, 160,29, (153,52, 150,87), 152,20, 150,94, 149,63, (146,30, 146,25), 139,48, (134,79, 134,62), (135,08, 134,97, 134,74, 134,62, 134,38, 134,28, 134,04, 133,93), 129,21, 127,62, 126,84, 122,05, (124,75, 122,02, 119,29, 116,54), 117,39, 113,01, 99,99, 61,47, 60,50, 57,06, 44,24, 33,42, 30,70, 28,63, 27,89, 27,20, 24,07 ppm; C₃₂H₃₃F₄N₉O₅ (MW 699,66; C₂₆H₂₃F₄N₉O для свободного основания, MW, 553,51), ЖХМС (EI) m/e 554,0 (M⁺ + H).

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

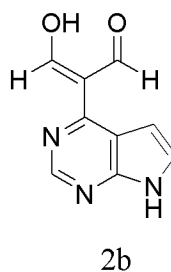
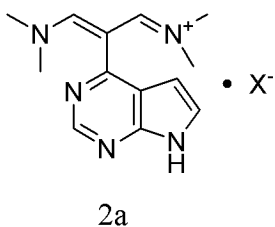
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения итацитиниба или его соли, включающий:
введение в реакцию соединения по формуле 3:



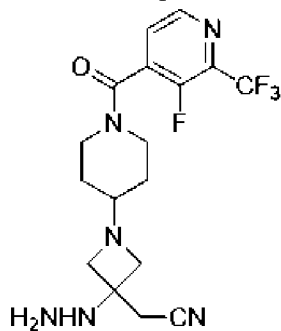
3,

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



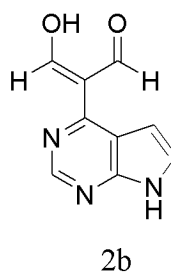
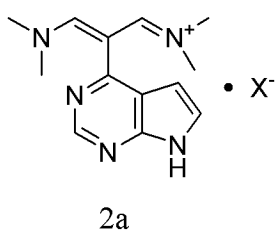
где X⁻ представляет собой противоион.

2. Способ получения итацитиниба или его соли, включающий:
введение в реакцию соединения по формуле 3:



3,

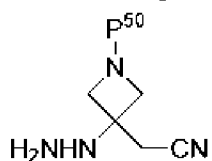
или его соли с реагентом, выбранным из (i) соли по формуле 2a и (ii) соединения по формуле 2b:



где X^- представляет собой противоион.

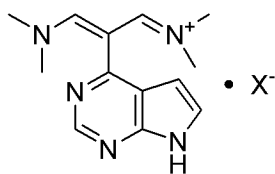
3. Способ получения итацитиниба или его соли, включающий:

введение в реакцию соединения по формуле 50:

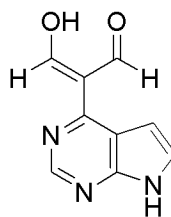


50

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

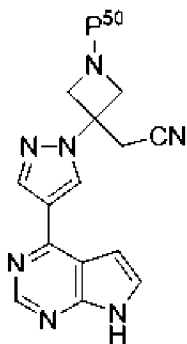


2a



2b

с образованием соединения по формуле 51:

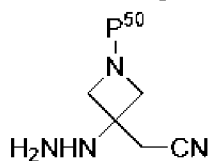


51

где X^- представляет собой противоион; и P^{50} представляет собой аминозащитную группу.

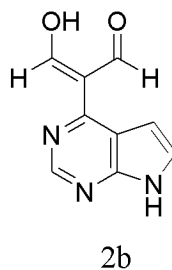
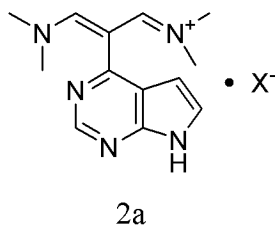
4. Способ получения итацитиниба или его соли, включающий:

введение в реакцию соединения по формуле 50:

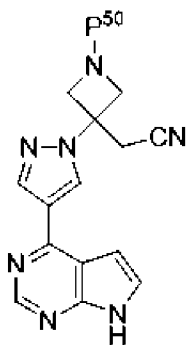


50

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



с образованием соединения по формуле 51:



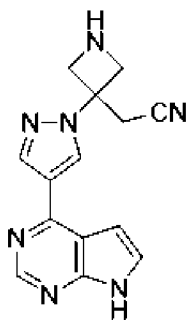
где X^- представляет собой противоион; и P^{50} представляет собой аминозащитную группу.

5. Способ по п. 3 или п. 4, где P^{50} выбран из $R^{50}-O-C(O)-$, где R^{50} представляет собой C_{1-6} алкил.

6. Способ по п. 5, где R^{50} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.

7. Способ по п. 3 или п. 4, где P^{50} представляет собой *трет*-бутил- $O-C(O)-$.

8. Способ по любому из пп. 3-7, дополнительно включающий удаление защитной группы соединения по формуле 51 с образованием соединения по формуле 52:



52

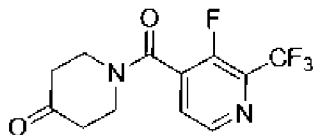
или его соль.

9. Способ по п. 8, где удаление защитной группы соединения по формуле 51 включает обработку соединения по формуле 51 с помощью HCl.

10. Способ по п. 8 или п. 9, где соединение по формуле 52 или его соль представляет собой дихлоридную соль соединения по формуле 52.

11. Способ по любому из пп. 8-10, дополнительно включающий введение в

реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением по формуле 53:



53

в присутствии связующего вещества и основания с образованием итацитиниба.

12. Способ по п. 11, где связующее вещество представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

13. Способ по п. 11 или п. 12, где основание представляет собой триэтиламин.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где X^- выбран из Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- и ClO_4^- .

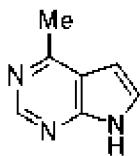
15. Способ по любому из пп. 1-13, где X^- представляет собой Cl^- .

16. Способ по любому из пп. 1-15, где реагент представляет собой соль по формуле 2а.

17. Способ по любому из пп. 1-15, где реагент представляет собой соединение по формуле 2b.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где соль по формуле 2а или соединение по формуле 2b получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 1а:



1а,

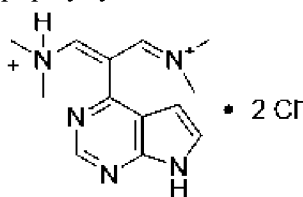
или его соли с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформаида.

19. Способ по п. 18, где реагент Вильсмейера получают способом, включающим введение в реакцию диметилформаида с хлорирующим веществом.

20. Способ по п. 19, где хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора и трифосгена.

21. Способ по п. 19, где хлорирующее вещество представляет собой оксалилхлорид.

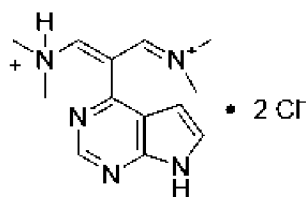
22. Способ по любому из пп. 18-21, где продукт реакции с реагентом Вильсмейера имеет формулу 2d:



2d.

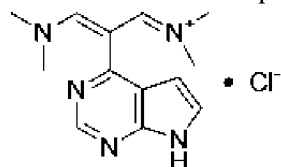
23. Способ по п. 22, дополнительно включающий введение в реакцию соли по

формуле 2d:



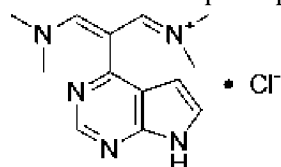
2d

с основанием с образованием соли по формуле 2с:



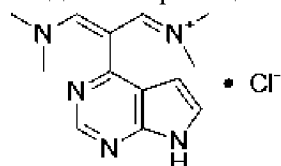
2с.

24. Способ по любому из пп. 18-21, где в результате введения в реакцию с реагентом Вильсмейера образуется соль по формуле 2с:



2с.

25. Способ по п. 23 или п. 24, дополнительно включающий: введение в реакцию соли по формуле 2с:



2с,

с солью по формуле M^+X^- с образованием соли по формуле 2а⁻, где:

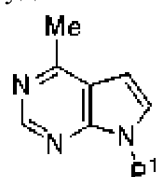
M^+ представляет собой противокатион; и

X^- представляет собой противоанион, отличный от Cl⁻.

26. Способ по любому из пп. 23-25, где соединение по формуле 2b получают способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2a или соли по формуле 2с с основанием с образованием соединения по формуле 2b.

27. Способ по любому из пп. 18-26, где соединение по формуле 1a или его соль получают способом, включающим:

удаление защитной группы соединения по формуле 1aP:



1aP

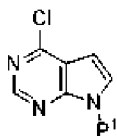
где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

28. Способ по п. 27, где P¹ выбран из (R¹)₃Si, где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил.

29. Способ по п. 28, где R¹ представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил.

30. Способ по любому из пп. 27-29, где соединение по формуле 1aP или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2P:



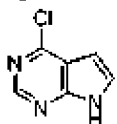
2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

31. Способ по п. 30, где соединение по формуле 2P получают способом, включающим:

присоединение защитной группы к соединению по формуле 12a:



12a

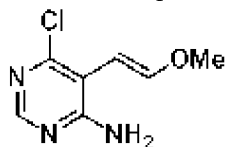
с образованием соединения по формуле 2P.

32. Способ по п. 31, где присоединение защитной группы включает введение в реакцию соединения по формуле 12a с гидридом щелочного металла и P¹-Y, где Y представляет собой галоген.

33. Способ по п. 32, где P¹-Y представляет собой (R¹)₃Si-Y, где Y представляет собой галоген и R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил.

34. Способ по любому из пп. 31-33, где соединение по формуле 12a получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 11a:

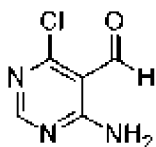


11a

или его соли с сильной кислотой.

35. Способ по п. 34, где соединение по формуле 11a или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 10a:

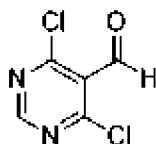


10a

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

36. Способ по п. 35, где соединение по формуле 10a или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 9a:

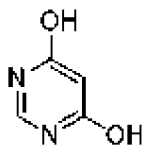


9a

с аммиаком.

37. Способ по п. 36, где соединение по формуле 9a получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 8a:



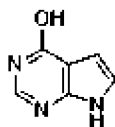
8a

с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформамида.

38. Способ по п. 37, где реагент Вильсмейера получают способом, включающим введение в реакцию диметилформамида с хлорирующим веществом.

39. Способ по любому из пп. 31-33, где соединение по формуле 12a получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 15a:

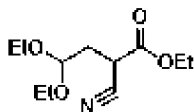


15a

с хлорирующим веществом.

40. Способ по п. 39, где соединение по формуле 15a получают способом, включающим:

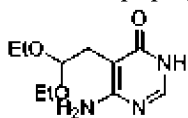
введение в реакцию соединения по формуле 14a:



14a

с ацетатом формамина и гидроксидом щелочного металла с образованием

соединения по формуле 14аа:

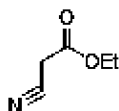


14аа; и

введение в реакцию соединения по формуле 14аа с сильной кислотой.

41. Способ по п. 40, где соединение по формуле 14а получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 13а:

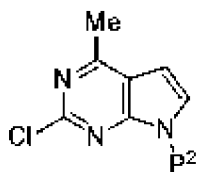


13а

с бромацетальдегида диэтилацеталем и натрия трет-амилоксидом.

42. Способ по любому из пп. 18-26, где соединение по формуле 1а или его соль получают способом, включающим:

восстановление соединения по формуле 23Р:



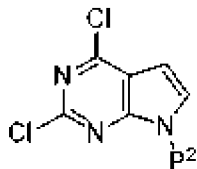
23Р

где P² представляет собой аминозащитную группу.

43. Способ по п. 42, где восстановление соединения по формулы 23Р выполняют с помощью способа, включающего введение в реакцию соединения по формуле 23Р с водородом в присутствии катализатора.

44. Способ по п. 42 или п. 43, где соединение по формуле 23Р получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 22Р:



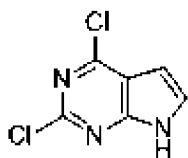
22Р

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра,

где P² представляет собой аминозащитную группу.

45. Способ по п. 44, где соединение по формуле 22Р получают способом, включающим:

присоединение защитной группы к соединению по формуле 22а:



22a,

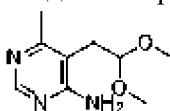
с образованием соединения по формуле 22P.

46. Способ по п. 45, где присоединение защитной группы включает введение в реакцию соединения по формуле 22a с гидридом щелочного металла и P^2-Y , где Y представляет собой галоген.

47. Способ по п. 46, где P^2 представляет собой $(R^1)_3Si$, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.

48. Способ по любому из пп. 18-26, где соединение по формуле 1a или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 18a:

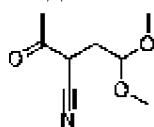


18a

с кислотой с образованием соединения по формуле 1a.

49. Способ по п. 48, где соединение по формуле 18a или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 17a:

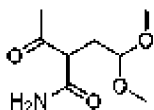


17a

с ацетатом формамидина и триэтилортоформиатом с образованием соединения по формуле 17a.

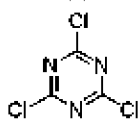
50. Способ по п. 49, где соединение по формуле 17a или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 20a:



20a

с соединением по формуле 21a:

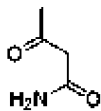


21a

с образованием соединения по формуле 17a.

51. Способ по п. 50, где соединение по формуле 20a или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 19a:



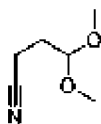
19a

с бром-1,1-диметоксиэтаном и основанием с образованием соединения по формуле 20a.

52. Способ по п. 51, где основание представляет собой карбонат щелочного металла.

53. Способ по п. 49, где соединение по формуле 17a или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 16a:



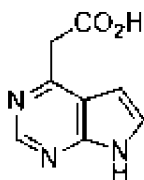
16a

с этилацетатом и основанием с образованием соединения по формуле 17a.

54. Способ по п. 53, где основание представляет собой алкоксид щелочного металла.

55. Способ по любому из пп. 2 и 4-17, где соль по формуле 2a или соединение по формуле 2b получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 5a:



5a,

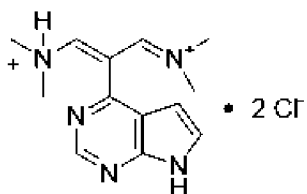
или его соли с реагентом Вильсмейера, образованным из диметилформаида.

56. Способ по п. 55, где реагент Вильсмейера получают способом, включающим введение в реакцию диметилформаида с хлорирующим веществом.

57. Способ по п. 56, где хлорирующее вещество выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора и трифосгена.

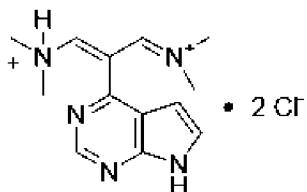
58. Способ по п. 56, где хлорирующее вещество представляет собой оксалилхлорид.

59. Способ по любому из пп. 55-58, где продукт реакции с реагентом Вильсмейера имеет формулу 2d:



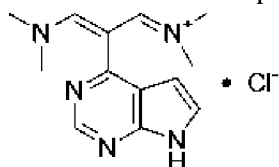
2d.

60. Способ по п. 59, дополнительно включающий введение в реакцию соли по формуле 2d:



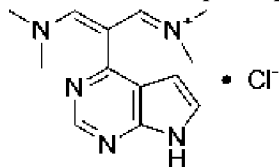
2d

с основанием с образованием соли по формуле 2с:



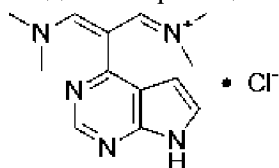
2с.

61. Способ по любому из пп. 55-58, где в результате введения в реакцию с реагентом Вильсмейера образуется соединение по формуле 2с:



2с.

62. Способ по п. 60 или п. 61, дополнительно включающий введение в реакцию соли по формуле 2с:



2с,

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

M^+ представляет собой противокатион; и

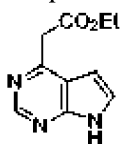
X^- представляет собой противоион, отличный от Cl^- .

63. Способ по любому из пп. 60-62, где соединение по формуле 2b получают способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2a или соли по формуле 2с с основанием с образованием соединения по формуле 2b.

64. Способ по любому из пп. 55-63, где соединение по формуле 5a или его соль

получают способом, включающим:

гидролизование соединения по формуле 27a:



27a

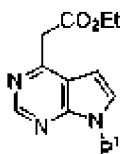
в воде в присутствии основания.

65. Способ по п. 64, где основание, присутствующее для гидролиза соединения по формуле 27a, представляет собой гидроксид натрия; и соединение по формуле 5a или его соль представляет собой натриевую соль соединения по формуле 5a.

66. Способ по п. 65, дополнительно включающий введение в реакцию натриевой соли соединения по формуле 5a с сильной кислотой.

67. Способ по любому из пп. 64-66, где соединение по формуле 27a получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 26P:



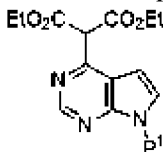
26P

с сильной кислотой АЗ, где P¹ представляет собой аминокзащитную группу.

68. Способ по п. 67, где P¹ представляет собой п-толуолсульфонил.

69. Способ по п. 67 или п. 68, где соединение по формуле 26P получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 25P:

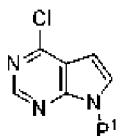


25P

с алкоксидом щелочного металла с образованием соединения по формуле 26P, где P¹ представляет собой аминокзащитную группу.

70. Способ по п. 69, где соединение по формуле 25P получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2P:



2P

с диэтилмалонатом и основанием, где P¹ представляет собой аминокзащитную

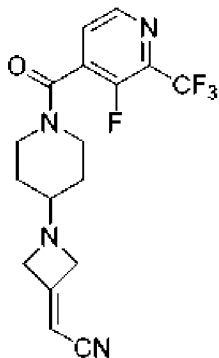
группу.

71. Способ по любому из пп. 1-70, где итацитиниб или его соль представляют собой итацитиниба адипинат.

72. Способ по п. 71, где итацитиниба адипат получают способом, включающим введение в реакцию итацитиниба с по меньшей мере одним эквивалентом адипиновой кислоты.

73. Способ по любому из пп. 1, 2 и 5-72, где соединение по формуле 3 или его соль получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле A1:

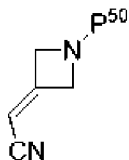


A1

с гидразином.

74. Способ по п. 73, где соединение по формуле 50 или его соль получают способом, включающим:

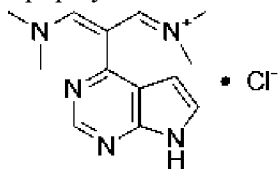
введение в реакцию соединения по формуле 54:



54

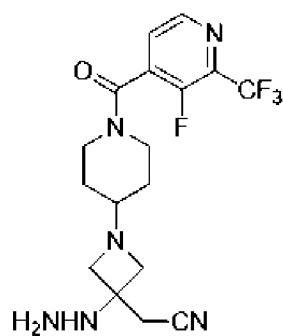
с гидразином с образованием соединения по формуле 50 или его соли.

75. Способ получения итацитиниба или его соли, включающий введение в реакцию соли по формуле 2с:



2с,

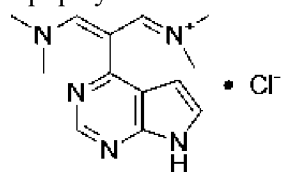
с соединением по формуле 3:



3,

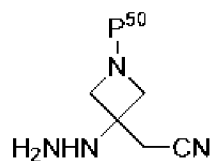
или его солью, с образованием итацитиниба или его соли.

76. Способ получения итацитиниба или его соли, включающий введение в реакцию соли по формуле 2с:



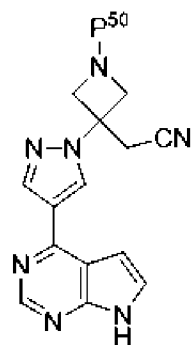
2с,

с соединением по формуле 50:



50

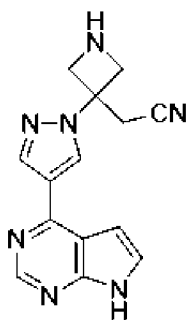
или его солью, с образованием соединения по формуле 51:



51

или его соли, где P⁵⁰ представляет собой аминозащитную группу;

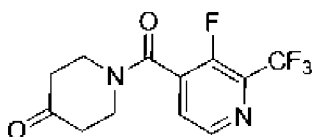
удаление защитной группы соединения по формуле 51 с образованием соединения по формуле 52:



52

или его соли; и

введение в реакцию соединения по формуле 52 или его соли с соединением по формуле 53:



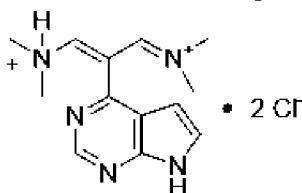
53

в присутствии связующего вещества и основания с образованием итацитиниба или его соли.

77. Способ по п. 75 или п. 76, дополнительно включающий введение в реакцию итацитиниба с по меньшей мере одним эквивалентом адипиновой кислоты.

78. Способ по пп. 75-77, где итацитиниб или его соль представляют собой итацитиниба адипинат.

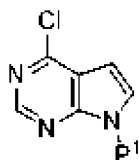
79. Способ по любому из пп. 75-78, где соль по формуле 2с получают способом, включающим введение в реакцию соли по формуле 2d:



2d

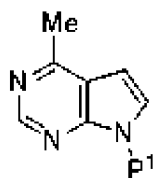
с основанием с образованием соли по формуле 2с.

80. Способ по п. 79, где соль по формуле 2d получают способом, включающим: введение в реакцию соединения по формуле 2P:



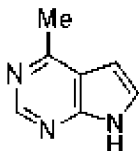
2P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения по формуле 1aP:



1aP

удаление защитной группы соединения по формуле 1aP с образованием соединения по формуле 1a:



1a

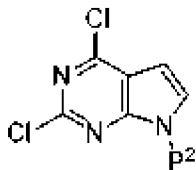
или его соли; и

введение в реакцию соединения по формуле 1a или его соли с реагентом Вильсмейера, полученным из диметилформаида и хлорирующего агента, с образованием соли по формуле 2d;

где P¹ представляет собой аминозащитную группу.

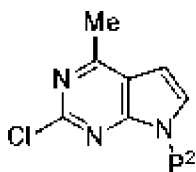
81. Способ по п. 79, где соль по формуле 2d получают способом, включающим:

введение в реакцию соединения по формуле 22P:



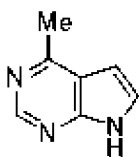
22P

с MeMgBr в присутствии катализатора Гриньяра с образованием соединения по формуле 23P:



23P;

восстановление соединения по формуле 23P с образованием соединения по формуле 1a:



1a

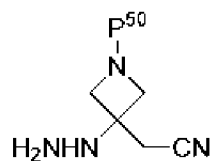
или его соли; и

введение в реакцию соединения по формуле 1a или его соли с реагентом

Вильсмейера, полученным из диметилформаида и хлорирующего агента, с образованием соли по формуле 2d;

где P^2 представляет собой аминозащитную группу.

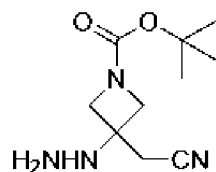
82. Соединение по формуле 50, имеющее формулу:



50

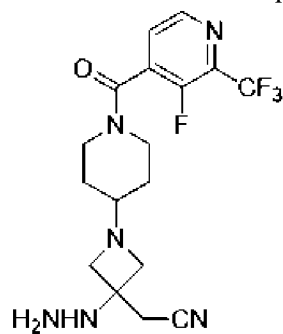
или его соль, где P^{50} представляет собой аминозащитную группу.

83. Соединение по п. 82, имеющее формулу:



или его соль.

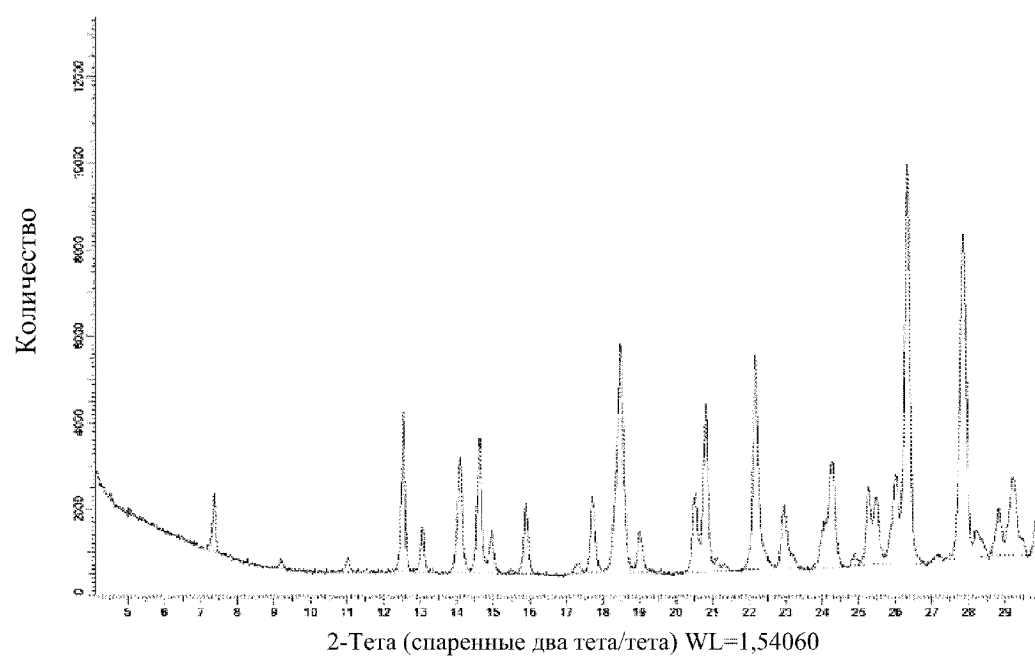
84. Соединение по формуле 3, имеющее формулу:



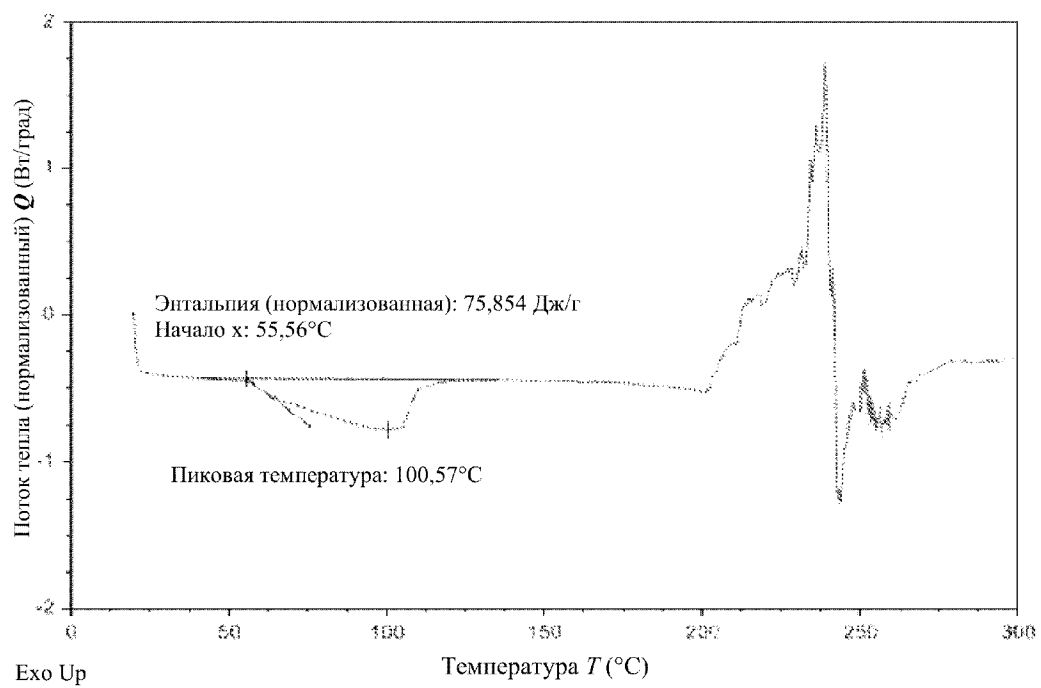
3

или его соль.

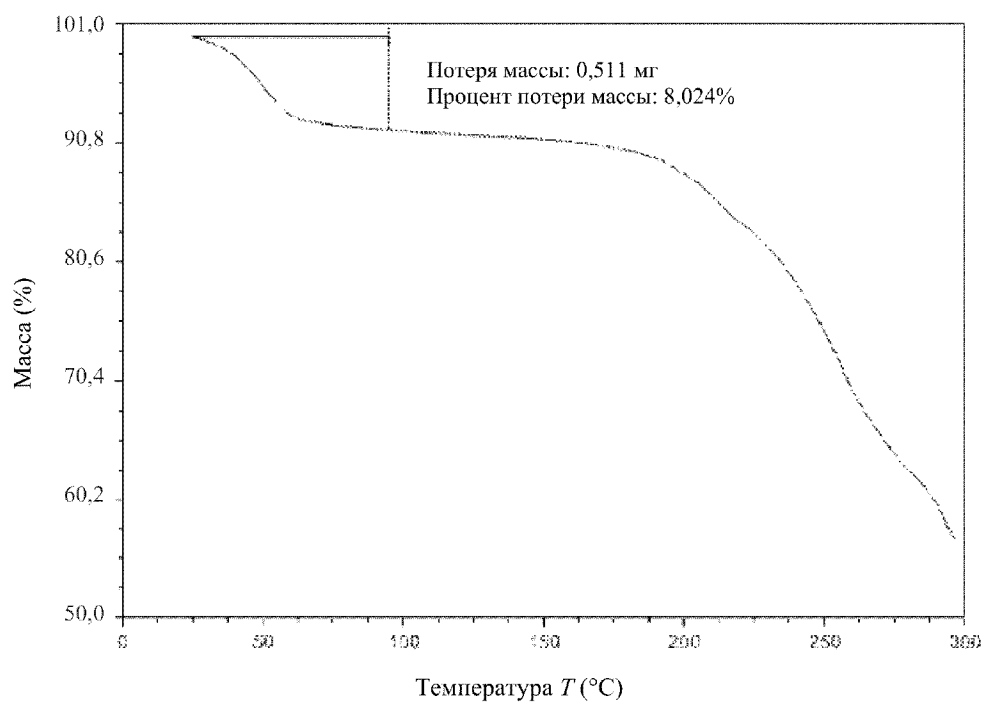
По доверенности



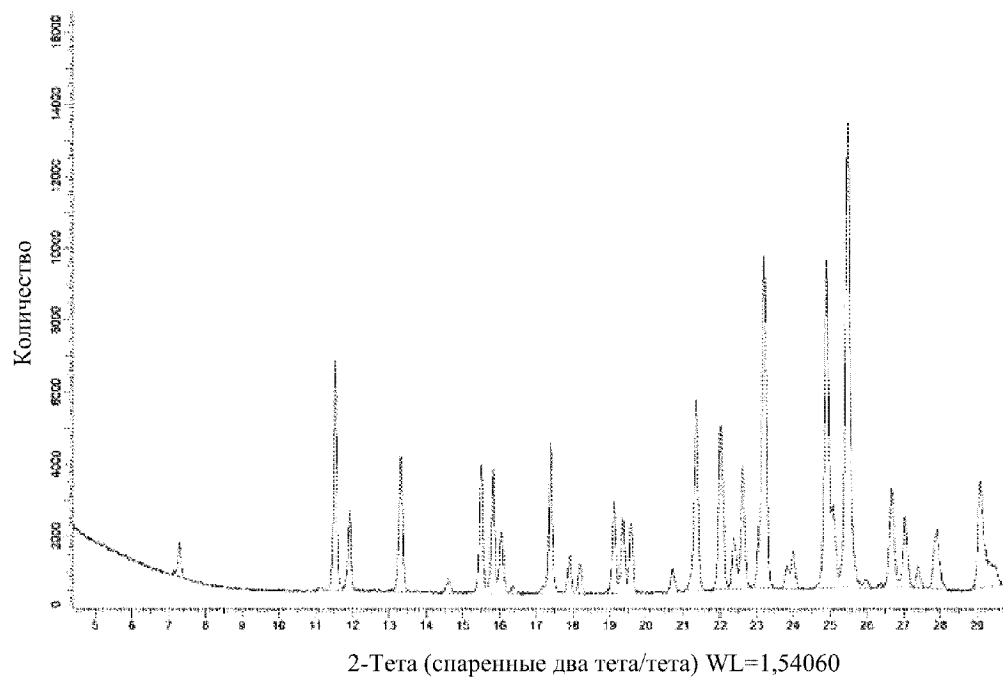
Фиг. 1



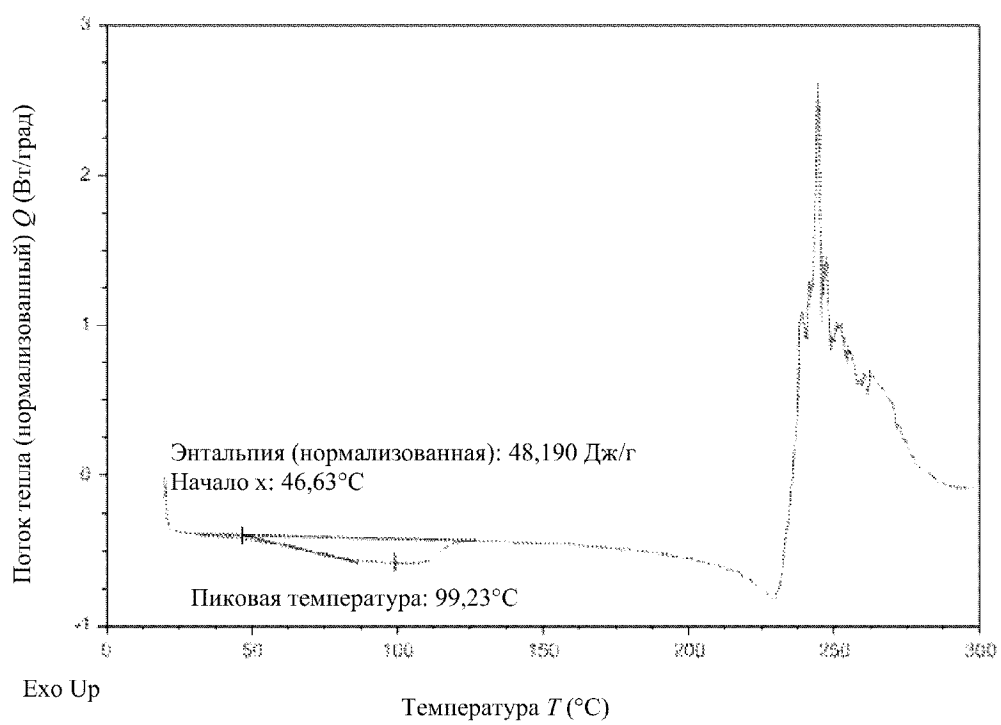
Фиг. 2



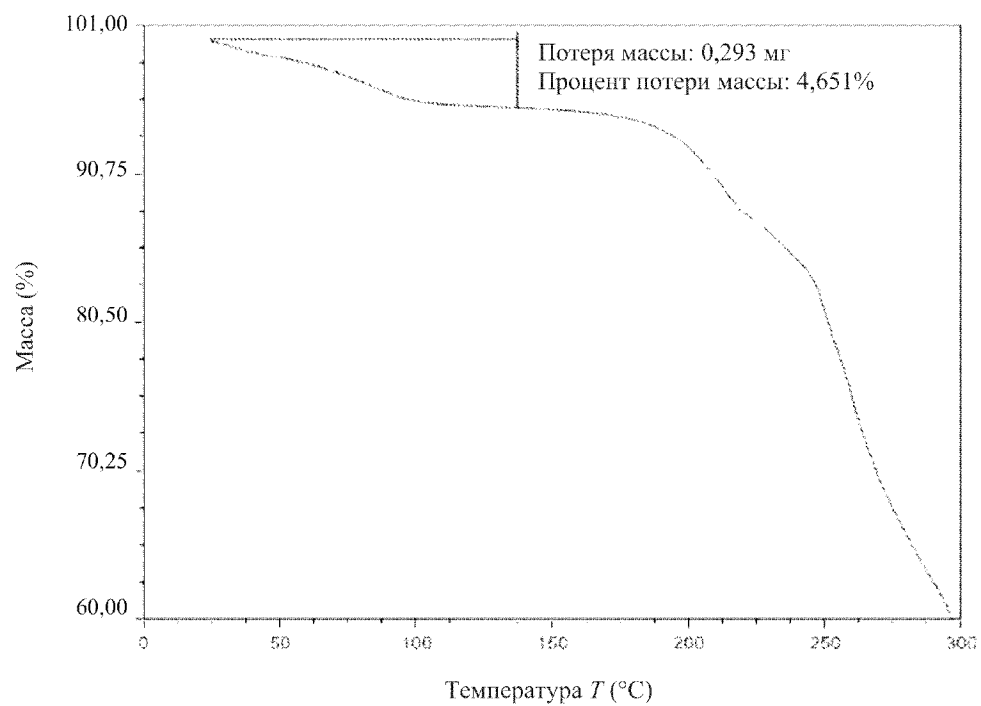
Фиг. 3



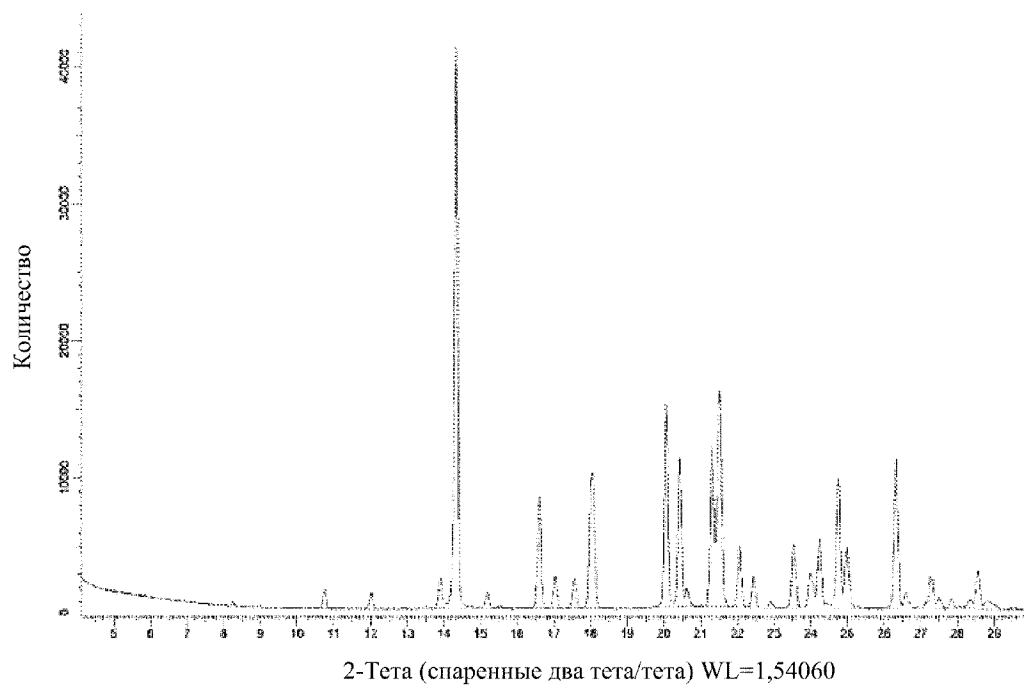
Фиг. 4



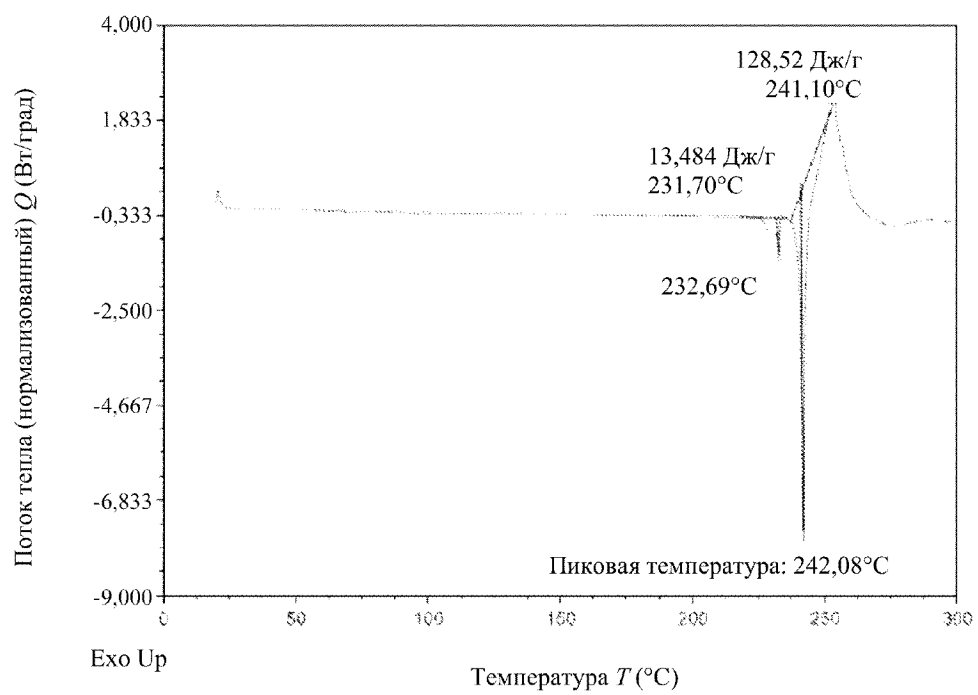
Фиг. 5



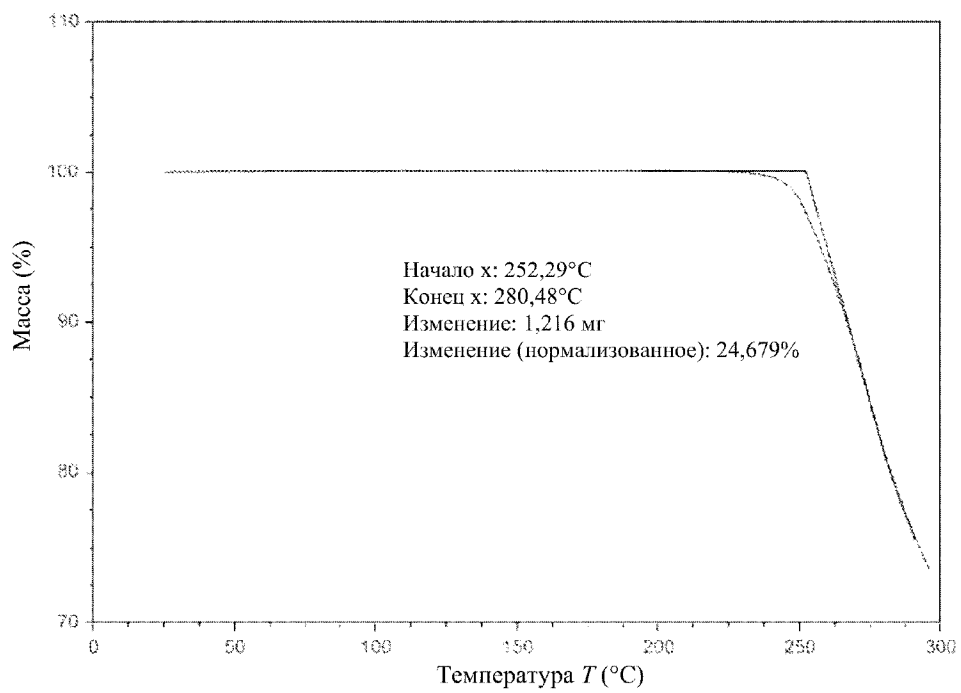
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9