

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291750 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/4523* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.04

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-N-((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-ИЛ)МЕТИЛ)-2,2-ДИФТОРАЦЕТАМИДА

(31) 62/945,013

(32) 2019.12.06

(33) US

(86) PCT/US2020/063195

(87) WO 2021/113566 2021.06.10

(71) Заявитель:

СЕЛДЖЕН КОРПОРАЙШН (US)

(72) Изобретатель:

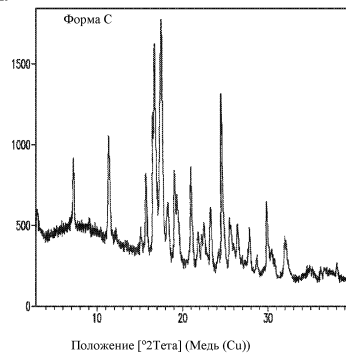
Бочампс Мэри Г., Фейгельсон Грегг,
Хань Цзяньсинь, Хансен Джошуа,
Котхар Мохит А., Уильямс Майкл
Джеймс, Закуто Майкл Дж., Чжань
Вэйхун (US)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении представлены способы получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

Отсчеты



A1

202291750

202291750

A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-N-((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-ИЛ)МЕТИЛ)-2,2-ДИФТОРАЦЕТАМИДА

Родственные заявки

В этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/945013, поданной 6 декабря 2019 года, полное раскрытие которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем документе предлагаются способы получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2- дифторацетамида.

Предпосылки создания изобретения

2-(4-Хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемая соль, таутомер, пролекарство, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф обладают противораковой активностью. Типичные составы соединения, способы применения и способы синтеза соединения раскрыты в патентах США 9499514 В2; 9968596 В2; 9808451 В2; 10052315 В2; 10189808 В2; и 10245258 В2; и публикациях патентов США US-2018-0221361-A1; US-2018-0353496-A1; US-2019-0106405-A1 и US-2019-0175573-A1; и заявке США 16/436819, поданной 10 июня 2019 г.; 16/024581, поданной 29 июня 2018 г.; и 62/787034, поданной 31 декабря 2018 г., раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Существует потребность в более эффективном, коммерчески жизнеспособном, безопасном, менее токсичном и экологически безопасном способе синтеза 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (Соединение 1).

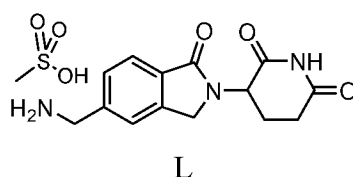
Краткое описание изобретения

В настоящем документе предлагаются эффективные способы получения Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения полиморфной формы Соединения 1. В одном варианте

осуществления в настоящем документе предлагается способ получения полиморфной формы С Соединения 1.

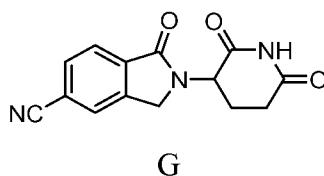
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1, включающий приведение в контакт кислой соли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой (Соединение L1) с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии тионилхлорида (SOCl_2) в растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения 1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1, включающий стадию приведения в контакт Соединения L

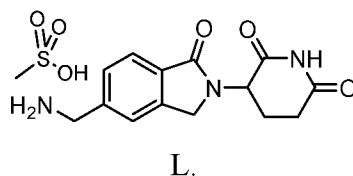


с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения 1.

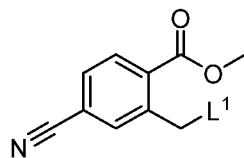
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения L, включающий приведение в контакт Соединения G



с восстанавливающим агентом и метансульфоновой кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения L

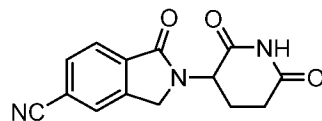


В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения G, включающий приведение в контакт Соединения X



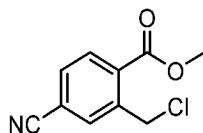
X

где L^1 представляет собой уходящую группу, с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в условиях, подходящих для получения Соединения G



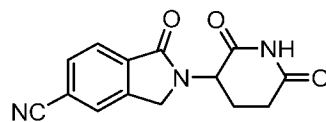
G.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения G, включающий приведение в контакт Соединения D



D

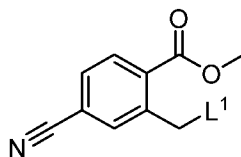
с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в условиях, подходящих для получения Соединения G



G.

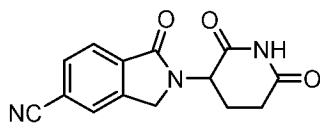
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1, включающий

- а) приведение в контакт Соединения X



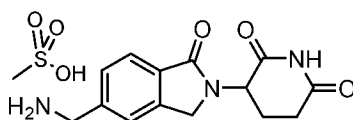
X

где L^1 представляет собой уходящую группу, с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в условиях, подходящих для получения Соединения G



G

b) приведение в контакт Соединения G с восстанавливающим агентом и метансульфоновой кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения L

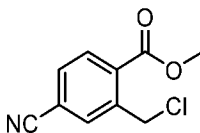


L

и с) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения 1. В одном варианте осуществления L¹ представляет собой галоген или метансульфонат. В одном варианте осуществления L¹ представляет собой хлор или метансульфонат.

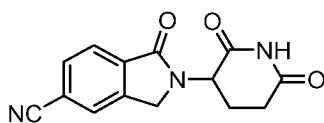
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1, включающий

a) приведение в контакт Соединения D



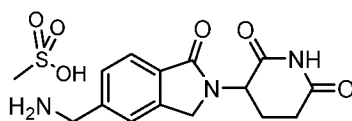
D

с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в условиях, подходящих для получения Соединения G



G

b) приведение в контакт Соединения G с восстанавливающим агентом и метансульфоновой кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения L.



L

и с) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения 1.

Кроме того, в настоящем документе предлагаются химические промежуточные соединения, применимые в способах, обеспеченных в настоящем документе.

Соединение 1 можно применять в способах лечения рака. Также, раскрыто Соединение 1 для применения в способах лечения рака. В одном варианте осуществления рак представляет собой солидную опухоль или гематологическую злокачественную опухоль.

Эти и другие аспекты предмета, описанного в настоящем документе, станут очевидными при обращении к последующему подробному описанию.

Краткое описание чертежей

На фигуре 1 показан график XRPD полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

На фигуре 2 представлено SEM-изображение полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

На фигуре 3 представлена термограмма TGA полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

На фигуре 4 представлена термограмма TGA полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

На фигуре 5 представлена изотерма DVS полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

На фигуре 6 представлен спектр ^1H ЯМР полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

На фигуре 7 представлено сравнение графиков XRPD полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида до и после приложения давления.

Подробное описание изобретения

Определения

Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящем документе, хорошо известны и широко используются в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. В общем, технические принципы одного варианта осуществления могут быть объединены с принципами, раскрытыми в других вариантах осуществления, представленных в данном документе.

Использование артикля «а» или «an» при использовании в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или описании может означать «один», но также согласуется со значением «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более чем один».

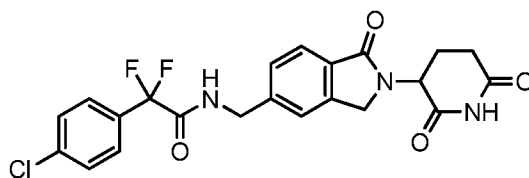
Используемые в настоящем документе термины «содержащий» и «включающий» могут быть использованы взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует интерпретировать в качестве определяющих присутствие заявленных признаков или компонентов, на которые делается ссылка, но не исключающие присутствия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может быть использован вместо терминов «содержащий» и «включающий» для обеспечения более конкретных вариантов осуществления изобретения.

Термин «состоящий из» означает, что предмет имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

Используемый в настоящем документе термин «или» следует интерпретировать как включающий или означающий любой один или любую комбинацию. Таким образом, «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение для данного определения встречается только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий является, некоторым образом, в своей основе взаимоисключающей. Например, «лечение, предупреждение или

контроль» или аналогичные перечисления означают: «лечение; предупреждение; контроль; лечение и предупреждение; лечение и контроль; предупреждение и контроль; лечение, предупреждение и контроль».

Термин «Соединение 1» относится к «2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду», имеющему структуру:



Если специально не указано иное, если соединение может принимать альтернативные таутомерные, региоизомерные и/или стереоизомерные формы, подразумевается, что все альтернативные изомеры входят в объем заявленного предмета изобретения. Например, если соединение может иметь одну из двух таутомерных форм, подразумевается, что в настоящем документе охватываются оба таутомера.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут быть энантимерно чистыми или представлять собой стереоизомерные или диастереомерные смеси. Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «стереоизомерно чистый» означает композицию, которая содержит один стереоизомер соединения и по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистая композиция соединения, имеющего один хиральный центр, будет по существу не содержать противоположного энантиомера соединения. Стереоизомерно чистая композиция соединения, имеющего два хиральных центра, будет по существу не содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит более чем примерно 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 20% по массе других стереоизомеров соединения, более предпочтительно более чем примерно 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 10% по массе других стереоизомеров соединения, еще более предпочтительно более чем примерно 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 5% по массе других стереоизомеров соединения, и наиболее предпочтительно более чем примерно 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 3%

по массе других стереоизомеров соединения. Стереοизомерно чистое соединение, используемое в настоящем документе, содержит более чем примерно 80% по массе одного стереοизомера соединения, более предпочтительно более чем примерно 90% по массе одного стереοизомера соединения, еще более предпочтительно более чем примерно 95% по массе одного стереοизомера соединения и наиболее предпочтительно более чем примерно 97% по массе одного стереοизомера соединения. Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «стереοизомерно обогащенный» означает композицию, которая содержит более чем примерно 60% по массе одного стереοизомера соединения, предпочтительно более чем примерно 70% по массе, более предпочтительно более чем примерно 80% по массе одного стереοизомера соединения. Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «энантиοмерно чистый» означает стереοизомерно чистую композицию соединения, имеющего один хиральный центр. Аналогично, термин «стереοизомерно обогащенный» означает стереοизомерно обогащенную композицию соединения, имеющего один хиральный центр. Используемые в настоящем документе стереοизомерные или диастереοмерные смеси означают композицию, которая содержит более одного стереοизомера соединения. Типичная стереοизомерная смесь соединения содержит примерно 50% по массе одного стереοизомера соединения и примерно 50% по массе других стереοизомеров соединения, или содержит более чем примерно 50% по массе одного стереοизомера соединения и менее чем примерно 50% по массе других стереοизомеров соединения, или содержит более чем примерно 45% по массе одного стереοизомера соединения и менее чем примерно 55% по массе других стереοизомеров соединения, или содержит более чем примерно 40% по массе одного стереοизомера соединения и менее чем примерно 60% по массе других стереοизомеров соединения, или содержит более чем примерно 35% по массе одного стереοизомера соединения и менее чем примерно 65% по массе других стереοизомеров соединения.

Используемый в настоящем документе термин «твердая форма» относится к кристаллической форме или аморфной форме, или их смеси 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В одном варианте осуществления твердая форма относится к полиморфной форме С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

Следует также отметить, что соединения по настоящему изобретению по одному или нескольким из атомов могут содержать неприродные пропорции изотопов

атомов. Например, соединения могут быть помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C), или могут быть изотопно-обогащенными, например, дейтерием (^2H), углеродом-13 (^{13}C) или азотом-15 (^{15}N). Используемый в настоящем документе термин «изотополог» представляет собой изотопно-обогащенное соединение. Термин «изотопно-обогащенный» относится к атому с изотопным составом, отличным от природного изотопного состава этого атома. «Изотопно-обогащенный» также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом с изотопной композицией, отличной от природной изотопной композиции этого атома. Термин «изотопная композиция» относится к количеству каждого изотопа, представленного для данного атома. Радиоактивно-меченые и изотопно-обогащенные соединения подходят в качестве терапевтических средств, например, противораковых терапевтических средств, реагентов для исследований, например, реагентов для анализов связывания, и диагностических средств, например, визуализирующих средств *in vivo*. Подразумевается, что все изотопные варианты Соединения 1, описанные в настоящем документе, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем вариантов осуществления, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления обеспечены изотопологи Соединения 1, например, изотопологи представляют собой обогащенное дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15 Соединение 1. Используемый в настоящем документе термин «дейтерированный» означает соединение, в котором по меньшей мере один водород (H) заменен дейтерием (обозначается буквой D или ^2H), то есть соединение обогащено дейтерием по меньшей мере в одном положении.

Понятно, что независимо от стереоизомерного или изотопного состава каждое соединение, на которое делается ссылка в настоящем документе, может быть представлено в форме любой из фармацевтически приемлемых солей, обсуждаемых в настоящем документе. В равной степени понятно, что изотопный состав может варьироваться независимо от стереоизомерного состава каждого соединения, на которое делается ссылка в настоящем документе. Кроме того, изотопный состав, несмотря на то, что он ограничен теми элементами, которые присутствуют в соответствующем соединении или его соли, в остальном может варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин «способ(ы), обеспеченные в настоящем документе» относится к способам, раскрытым в настоящем документе, которые можно применять для получения Соединения 1, обеспеченного в настоящем документе. Модификации раскрытых в настоящем документе способов (*например*, исходных материалов, реагентов, защитных групп, растворителей, температуры, времени реакции, очистки) также охватываются предлагаемыми вариантами осуществления.

Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «добавление» или подобный термин означает приведение в контакт одного реагирующего вещества, реагента, растворителя, катализатора или т.п. с другим реагирующим веществом, реагентом, растворителем, катализатором и т.п. Реагирующие вещества, реагенты, растворители, катализаторы и т.п. могут быть добавлены индивидуально, одновременно или по отдельности и могут быть добавлены в любом порядке. Они могут быть добавлены в присутствии или отсутствии нагревания и необязательно могут быть добавлены в инертной атмосфере.

Как используется в настоящем документе и если не указано иное, реакция, которая «по существу завершена» или подходит «по существу к завершению», означает, что реакция содержит более чем примерно 80% по процентному выходу, в одном варианте осуществления более чем примерно 90% по процентному выходу, в другом варианте более примерно 95% по процентному выходу и в еще одном варианте более чем примерно 97% по процентному выходу желаемого продукта.

Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термин «уходящая группа» относится к стабильному фрагменту, который может быть отсоединен от молекулы на стадии разрыва связи. В одном варианте осуществления уходящая группа включает, но без ограничения, галоген, такой как фтор, хлор, бром, йод и метансульфонат (альтернативно называемый мезилат).

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту, например, изменяя стабильность активного агента или изменяя абсорбцию субъектом при введении. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество обычно не оказывает значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают, например, воду, NaCl (включая растворы солей), физиологические растворы, полунормальный физиологический раствор, сахарозу, глюкозу,

объемообразующие агенты, буферы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, спирты, масла, желатины, углеводы, такие как амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, красители и т.п. Специалисту в данной области будет понятно, что другие фармацевтические вспомогательные вещества, известные в данной области, можно использовать в настоящем изобретении и включают те, которые перечислены, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe R.C., Shesky P.J., and Quinn M.E., 6th Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). Термины «объемообразующий агент» и «буфер» используются в соответствии с их простым и обычным значением, принятым в данной области.

В том смысле, в котором в настоящем документе используется, и если не указано иное, термин «примерно», когда он используется по отношению к дозам, количествами или массовым процентам ингредиентов в композиции или лекарственной форме, он означает дозу, количество или массовый процент, известный специалистам в данной области, для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного полученному от конкретной дозы, количества или массового процента. В частности, термин «примерно» предусматривает дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5% от конкретной дозы, количества или массового процента.

Используемый в настоящем документе термин «вводить» или «введение» относится к акту физической доставки субъекту вещества в том виде, в котором оно существует вне организма. Введение включает все формы доставки терапевтических агентов, известные в данной области, включая, но без ограничения, местную доставку, введение через слизистую оболочку, инъекции, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную доставку или другие способы физической доставки, описанные в настоящем документе или известные в данной области (*например*, имплантация субъекту устройства для медленного высвобождения, такого как мини-осмотический насос; липосомальные составы; трансбуккальные; подъязычные; небные; десневые; назальные; вагинальные; ректальные; внутриартериальные; внутрибрюшинные; внутрижелудочковые; внутричерепные; или чрескожные).

«Противораковые агенты» относятся к антиметаболитам (например, к 5-фторурацилу, метотрексату, флударабину), агентам против образования микротрубочек (например, к алкалоидам барвинка, таким как винкристин, винбластин; к таксанам, таким как паклитаксел, доцетаксел), алкилирующим агентам (например, к

циклофосфамиду, мелфалану, кармустину, нитрозомочевинам, таким как бисхлорэтилнитрозомочевина и гидроксимочевина), агентам на основе платины (например, к цисплатину, карбоплатину, оксалиплатину, JM-216 или сатраплатину, CI-973), антрациклинам (например, к доксорубицину, даунорубицину), противоопухолевым антибиотикам (например, к митомицину, идарубицину, адриамицину, дауномицину), ингибиторам топоизомеразы (например, к этопозиду, камптотецинам), агентам против ангиогенеза (например, к Sutent®, сунитиниба малату и бевацизумабу) или к любым другим цитотоксическим агентам (к эстрамустин фосфату, преднимустину), к гормонам или агонистам, антагонистам, частичным агонистам или частичным антагонистам гормонов, ингибиторам киназы, ингибиторам контрольных точек и радиационному лечению.

«Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения эффекта, ради которого его вводят (*например*, для лечения заболевания или уменьшения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния). Таким образом, введение «количества» соединения, описанного в настоящем документе, субъекту относится к введению «количества, эффективного» для достижения желаемого терапевтического результата. Таким образом, «терапевтически эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, для целей настоящего документа определяется такими соображениями, которые известны в данной области. Термин «терапевтически эффективное количество» композиции, описанной в настоящем документе, относится к количеству композиции, которое при введении является достаточным для лечения одного или нескольких симптомов заболевания, описанного в настоящем документе (*например*, рака, например, AML, MDS, MPN или солидных опухолей). Введение соединения, описанного в настоящем документе, может быть определено в соответствии с такими факторами, как, например, болезненное состояние, возраст, пол и вес индивидуума. Терапевтически эффективное количество также относится к любым токсическим или вредным эффектам Соединения 1, которые перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

В том смысле, в котором в настоящем документе используется, и если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «терапия» относятся к устранению или уменьшению интенсивности заболевания или нарушения, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к минимизации распространения или увеличения тяжести заболевания или нарушения в результате введения одного или нескольких

профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к введению соединения, представленного в настоящем документе, с другим дополнительным активным агентом или без него после появления симптомов конкретного заболевания.

В том смысле, в котором в настоящем документе используется, и если не указано иное, термины «предупреждать», «предупреждение» и «профилактика» относятся к предупреждению начала, рецидива или распространения заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к лечению с использованием или введением представленного в настоящем документе соединения с другим дополнительным активным соединением или без него до начала симптомов, в частности, пациентам с риском возникновения заболеваний или нарушений, предусмотренных в настоящем документе. Эти термины включают ингибирование или ослабление симптома конкретного заболевания. В частности, в определенных вариантах осуществления пациенты с заболеванием в семейном анамнезе являются кандидатами на превентивные схемы приема. Кроме того, пациенты, в анамнезе которых присутствуют рецидивирующие симптомы, также являются возможными кандидатами на превентивное лечение. В этом отношении термин «превентивное лечение» можно использовать взаимозаменяемо с термином «профилактическое лечение».

В том смысле, в котором в настоящем документе используется, и если не указано иное, термины «вести», «контролировать» и «ведение» относятся к предупреждению или замедлению развития, распространения или ухудшения заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов. Зачастую положительное воздействие, которое пациент получает от профилактического и/или терапевтического средства, не приводит к излечению заболевания или нарушения. В этом отношении термин «ведение» включает лечение пациента, который страдал конкретным заболеванием, в попытке предупредить или свести к минимуму рецидив заболевания, или удлинить время, в течение которого он остается в состоянии ремиссии.

Используемый в настоящем документе термин «опухоль» относится к любому росту и пролиферации неопластических клеток, злокачественных или доброкачественных, а также к любым предраковым и раковым клеткам и тканям. Термин «неопластический», используемый в данном документе, относится к любой форме нерегулируемого или неуправляемого роста клеток, злокачественной или

доброкачественной, которая приводит к аномальному росту ткани. Таким образом, «неопластические клетки» включают злокачественные и доброкачественные клетки, имеющие нерегулируемый или неуправляемый рост клеток.

Используемый в настоящем документе термин «гематологическая злокачественная опухоль» относится к раку кроветворной и иммунной систем организма – костного мозга и лимфатической ткани. К таким видам рака относятся лейкозы, лимфомы (неходжкинская лимфома), болезнь Ходжкина (также называемая лимфомой Ходжкина) и миелома. В одном варианте осуществления миелома представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой, например, острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточный лейкоз взрослых, хронический лимфолейкоз (CLL), волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные нарушения или миелопролиферативное новообразование (MPN), хронический миелогенный лейкоз (CML), миелодиспластический синдром (MDS), лейкоз, вызванный лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV 1), мастоцитоз или острый В-клеточный лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой, например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), В-клеточную иммунобластную лимфому, малую нерасщепленную клеточную лимфому, лейкоз/лимфому, вызванную лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV-1), Т-клеточную лимфому взрослых, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), лимфому Ходжкина (HL), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому, связанную со СПИДом, фолликулярную лимфому, малую лимфоцитарную лимфому, крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами, трансформированную лимфому, первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфома, лимфома маргинальной зоны селезенки, трансформацию Рихтера, узловую лимфому маргинальной зоны или ALK-позитивную В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой индолентную лимфому, включая, например, DLBCL, фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML. В другом варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

Используемые в настоящем документе аббревиатуры любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, соответствуют общепринятому использованию, принятым аббревиатурам или правилам Комиссии IUPAC IUB по биохимической номенклатуре (см. *Biochem.* 1972, 11:942-944).

Если существует расхождение между изображенной структурой и названием такой структуры, изображенная структура должна рассматриваться более значимой. Кроме того, если стереохимия структуры или ее части не указана, например, сплошными или пунктирными линиями, структура или ее часть должна быть интерпретирована как включающая все ее стереоизомеры.

Полиморфная форма С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида

Полиморфная форма С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, обеспеченная в настоящем документе, характеризуется одним или несколькими пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах два-тета приблизительно 7,4, 11,5, 15,8, 16,7, 16,9, 17,7, 18,4, 19,2, 19,5, 21,1, 23,4, 24,7 и 29,9 градусов 2θ , как показано на фиг. 1. В одном варианте осуществления полиморфная форма С имеет один, два, три или четыре характеристических пика порошковой рентгеновской дифракции при углах два-тета приблизительно 16,7, 16,9, 17,7 и 24,7 градусов 2θ . В другом варианте осуществления полиморфная форма С имеет один, два, три, четыре, пять, шесть или семь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как указано в таблице 1. В другом варианте осуществления полиморфная форма С имеет один, два или три характеристических пика порошковой рентгеновской дифракции, как указано далее в таблице 1.

Таблица 1. Пики рентгеновской дифракции для формы С Соединения 1

No.	Pos. [$^{\circ}2\theta$]	d- расстояние [\AA]	Отн. инт. [%]
1	7.36	12.0091	32.0
2	9.14	9.6750	8.3
3	11.51	7.6855	44.7
4	12.22	7.2420	4.9
5	15.17	5.8398	8.4

No.	Pos. [°2Theta]	d- расстояние [Å]	Отн.инт. [%]
6	15.82	5.6011	31.8
7	16.68	5.3140	57.1
8	16.92	5.2392	86.8
9	17.72	5.0057	100.0
10	18.39	4.8242	21.9
11	19.18	4.6268	36.4
12	19.45	4.5649	27.1
13	21.11	4.2077	40.4
14	21.82	4.0724	12.4
15	22.28	3.9902	12.0
16	22.57	3.9398	17.6
17	23.36	3.8082	24.7
18	24.26	3.6695	7.1
19	24.71	3.6026	72.5
20	25.74	3.4615	16.9
21	26.03	3.4231	9.7
22	26.51	3.3627	17.7
23	27.88	3.1998	18.0
24	28.70	3.1104	6.9
25	29.91	2.9871	30.5
26	30.43	2.9375	10.7
27	30.83	2.9006	5.8
28	32.01	2.7960	16.6
29	37.94	2.3718	5.5

В одном варианте осуществления полиморфная форма С имеет картину SEM, показанную на ФИГ. 2. В одном варианте осуществления полиморфная форма С имеет термогравиметрическую (TGA) термограмму, по существу соответствующую репрезентативной термограмме TGA, показанной на ФИГ. 3. В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма С не показывает потерю массы в TGA.

В одном варианте осуществления полиморфная форма С имеет термограмму DSC, по существу как показано на ФИГ. 4. В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма С характеризуется графиком DSC, содержащим событие плавления с начальной температурой 232°C и теплотой плавления 126 Дж/г.

В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма С характеризуется с помощью анализа методом динамической сорбции паров. На ФИГ. 5 показан репрезентативный график изотермы динамической сорбции паров (DVS). В некоторых вариантах осуществления, когда относительная влажность («RH») увеличивается от примерно 0% до примерно 90% RH, полиморфная форма С демонстрирует поглощение воды примерно 0,6% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма С содержит менее 0,1% воды, как определено в кулонометрическом титраторе по методу Карла Фишера (KF), снабженного печью для обработки образцов, настроенной на 225°C.

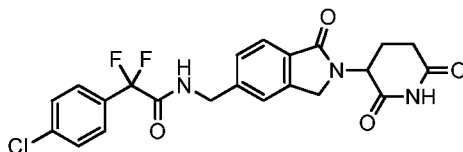
В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма С не демонстрирует значительной деградации или наличия остаточного растворителя по данным ¹H ЯМР (ФИГ. 6).

В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма С Соединения 1 характеризуется своим профилем устойчивости при сжатии. В некоторых вариантах осуществления форма С является устойчивой, *например*, ее рентгенограмма XRPD остается практически неизменной с более широкими дифракционными пиками при приложении давления 2000 psi (фунтов на квадратный дюйм) в течение примерно 1 минуты (ФИГ. 7).

В еще одном варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, обеспечивают получение полиморфной формы С, которая является по существу чистой. В некоторых вариантах осуществления по существу чистая полиморфная форма С по существу не содержит других твердых форм, *например*, аморфной формы. В некоторых вариантах осуществления чистота по существу чистой полиморфной формы С составляет более 95%, более 96%, более 97%, более 98%, более 98,5%, более 99%, более 99,5%, более 99,8% или более 99,9%.

Способы получения

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1

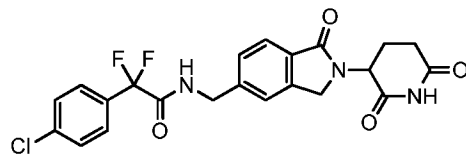


Соединение 1

включающий приведение в контакт кислой соли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой (Соединение М) с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии тионилхлорида (SOCl₂) в растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения 1. В одном варианте осуществления Соединение М представляет собой метансульфонат, гидрохлорид, сульфат, фосфат или ацетатную соль 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой. В одном варианте осуществления растворителем является N-метилпирролидон (NMP). В одном варианте осуществления Соединение М представляет собой метансульфонат 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой.

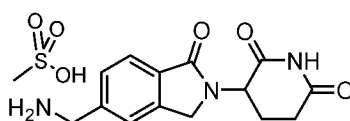
В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ получения Соединения 1, включающий приведение в контакт Соединения L1 с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии основания и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (ТЗР) в растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения 1. В одном варианте осуществления основание представляет собой N-метилморфолин (NMM). В одном варианте осуществления растворителем является диметилформамид (DMF).

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



Соединение 1

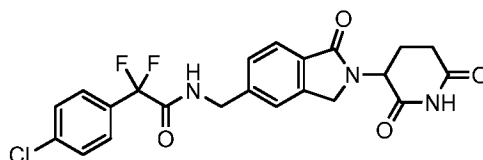
включающий приведение в контакт Соединения L



L

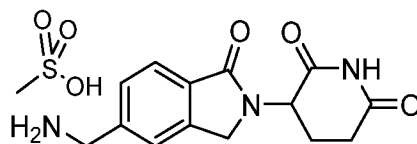
с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии SOCl_2 в растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения 1. В одном варианте осуществления растворителем является NMP.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



Соединение 1

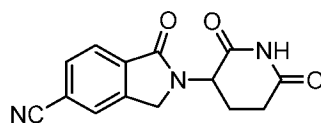
включающий приведение в контакт Соединения L



L

с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии основания и ТЗР в растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения 1. В одном варианте осуществления основание представляет собой NMM. В одном варианте осуществления растворителем является DMF. В одном варианте приведение в контакт проводят при температуре от примерно 35°C до примерно 40°C . В одном варианте приведение в контакт проводят в течение по меньшей мере 12 часов.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения M, включающий приведение в контакт Соединения G

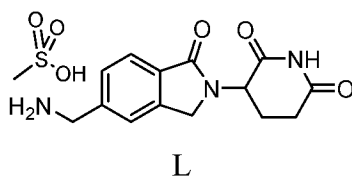


G

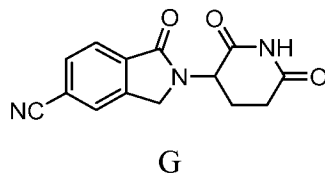
с восстанавливающим агентом в растворителе с последующим приведением в контакт с кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения M. В одном варианте осуществления кислота представляет собой метансульфовую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту или уксусную кислоту. В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой 5% или 10% палладий на угле. В одном варианте осуществления растворитель включает один или несколько растворителей, выбранных из NMP, 1-пропанола,

изопропилового спирта, этанола, тетрагидрофурана (THF) и необязательно воды. В одном варианте осуществления растворитель включает один или несколько из NMP, 1-пропанола, изопропилового спирта, этанола и THF. В одном варианте осуществления растворитель включает изопропиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель включает изопропиловый спирт и воду. В одном варианте осуществления растворитель включает изопропиловый спирт и воду соотношении 1:4, 1:3, 1:2 или 1:1 по объему. В одном варианте осуществления растворитель содержит 1-пропанол. В одном варианте осуществления растворитель содержит 1-пропанол и воду в соотношении 1:4, 1:3, 1:2 или 1:1 по объему. В одном варианте осуществления растворитель включает NMP, 1-пропанол и изопропиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель включает NMP, этанол и THF.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения L



включающий приведение в контакт Соединения G



с восстанавливающим агентом в растворителе с последующим приведением в контакт с метансульфокислотой в условиях, подходящих для получения Соединения L. В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой 5% или 10% палладий на угле. В одном варианте осуществления растворитель содержит 1-пропанол. В одном варианте осуществления растворитель содержит изопропиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель содержит 1-пропанол и воду. В одном варианте осуществления растворитель содержит изопропиловый спирт и воду. В одном варианте осуществления растворитель содержит изопропиловый спирт и воду в объемном соотношении 1:4, 1:3, 1:2 или 1:1. В одном варианте осуществления растворитель содержит 1-пропанол и воду в соотношении 1:4, 1:3, 1:2 или 1:1 по объему. В одном варианте осуществления растворителем является вода, 1-пропанол и

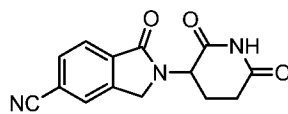
изопропиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель включает NMP, 1-пропанол, изопропиловый спирт, этанол и THF. В одном варианте осуществления приведение в контакт с восстанавливающим агентом проводят при давлении H_2 от 35 до 45 psi. В одном варианте осуществления контактирование проводят при температуре от примерно 25°C до примерно 35°C в течение по меньшей мере 7 ч.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с сульфатом 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты, включающий приведение в контакт Соединения G с восстанавливающим агентом в растворителе с последующим приведением в контакт с серной кислотой в условиях, подходящих для получения 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидина-2,6-диона с сульфатом 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты. В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой 10% палладий на угле. В одном варианте осуществления растворитель включает NMP, 1-пропанол и изопропиловый спирт.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с гидрохлоридом 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты, включающий приведение в контакт Соединения G с восстанавливающим агентом в растворителе с последующим приведением в контакт с хлористоводородной кислотой в условиях, подходящих для получения 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с гидрохлоридом 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты. В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой 5% или 10% палладий на угле. В одном варианте осуществления растворитель включает NMP, этанол и THF.

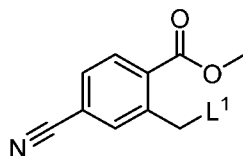
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с фосфатом 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты, включающий приведение в контакт Соединения G с восстанавливающим агентом в растворителе с последующим приведением в контакт с фосфорной кислотой в условиях, подходящих для получения 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона с фосфоратом 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты. В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой 10% палладий на угле. В одном варианте осуществления растворитель включает NMP и этанол.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения G



G

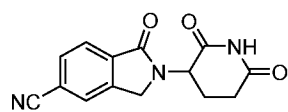
включающий приведение в контакт Соединения X



X

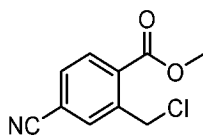
где L¹ представляет собой уходящую группу, с гидроклоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии соли с последующим растворителем и основанием в условиях, подходящих для получения Соединения G. В одном варианте осуществления L¹ представляет собой галоген или метансульфонат. В одном варианте осуществления L¹ представляет собой хлор или метансульфонат. В одном варианте осуществления соль представляет собой бромид калия или йодид калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA). В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил и воду. В одном варианте приведение в контакт проводят при температуре от примерно 75°C до примерно 80°C в течение примерно 16 часов.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ получения Соединения G



G

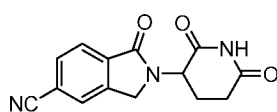
включающий приведение в контакт Соединения D



D

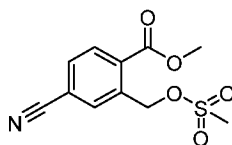
с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии соли, с последующим растворителем и основанием в условиях, подходящих для получения Соединения G. В одном варианте осуществления солью является бромид калия или йодид калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой DIPEA. В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил и воду. В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от примерно 75°C до примерно 80°C в течение примерно 16 часов.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения G.



G

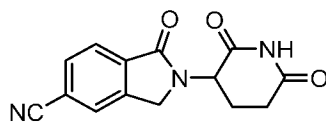
включающий приведение в контакт Соединения D1



D1

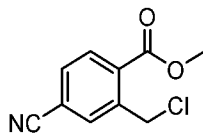
с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии соли, с последующим растворителем и основанием в условиях, подходящих для получения Соединения G. В одном варианте осуществления солью является бромид калия или йодид калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой DIPEA. В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил и воду. В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от примерно 75°C до примерно 80°C в течение примерно 16 часов.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения G



G

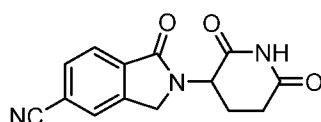
включающий приведение в контакт Соединения D



D

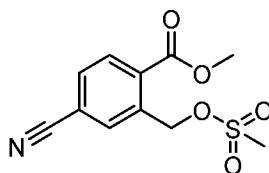
с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии основания, с последующим растворителем и солью с получением реакционной смеси в условиях, подходящих для получения Соединения G. В одном варианте осуществления соль представляет собой бромид калия или йодид калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой DIPEA. В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил и воду. В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил. В одном варианте приведение в контакт проводят при температуре от примерно 75°C до примерно 80°C в течение примерно 16 часов. В некоторых вариантах осуществления реакционную смесь приводят в контакт с уксусной кислотой.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения G.



G

включающий приведение в контакт Соединения D

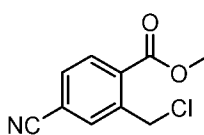


D1

с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии основания, с последующим растворителем и солью с получением реакционной смеси в условиях,

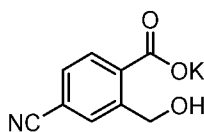
подходящих для получения Соединения G. В одном варианте осуществления соль представляет собой бромид калия или йодид калия. В одном варианте осуществления основание представляет собой DIPEA. В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил и воду. В одном варианте осуществления растворитель включает ацетонитрил. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от примерно 75°C до примерно 80°C в течение примерно 16 часов. В некоторых вариантах осуществления реакционную смесь приводят в контакт с уксусной кислотой.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения D



D

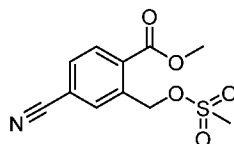
включающий приведение в контакт Соединения A



A

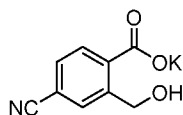
с 1) диметилсульфатом в растворителе; 2) основанием; 3) метансульфонилхлоридом (MsCl) и 4) хлоридом лития (LiCl) в условиях, подходящих для получения Соединения D. В одном варианте осуществления растворителем является диметилацетамид (DMAc). В одном варианте осуществления основание представляет собой NMM. В одном варианте осуществления способ включает приведение в контакт Соединения A с диметилсульфатом в растворителе при температуре примерно 10°C в течение около 3 часов с получением суспензии. В одном варианте осуществления суспензию приводят в контакт с основанием, а затем с метансульфонилхлоридом при температуре от примерно 10°C до примерно 15°C в течение от примерно 30 минут до примерно 60 минут. В одном варианте осуществления суспензия дополнительно контактирует с хлоридом лития.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ получения Соединения D1



D1

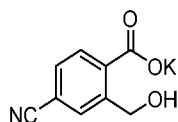
включающий приведение в контакт Соединения А



А

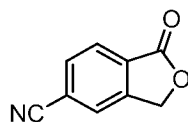
с 1) диметилсульфатом в растворителе; 2) основанием; и 3) ангидридом метансульфоновой кислоты (Ms_2O) в условиях, подходящих для получения Соединения D1. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой DMAc. В одном варианте осуществления основание представляет собой NMM. В одном варианте осуществления способ включает приведение в контакт Соединения А в растворителе при температуре примерно 20-25°C с диметилсульфатом с получением суспензии. В одном варианте осуществления суспензию приводят в контакт с основанием, а затем с Ms_2O в DMAc при температуре примерно 20-25°C.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ получения Соединения А



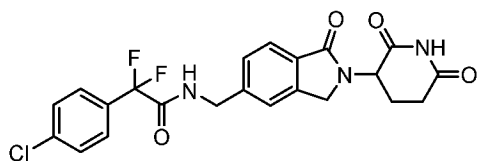
А

включающий приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила



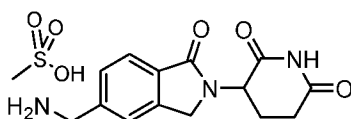
с основанием в растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения А. В одном варианте осуществления основание представляет собой гидроксид калия. В одном варианте осуществления растворитель включает изопропиловый спирт и воду. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от примерно 35°C до примерно 40°C в течение примерно 2 часов.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



Соединение 1

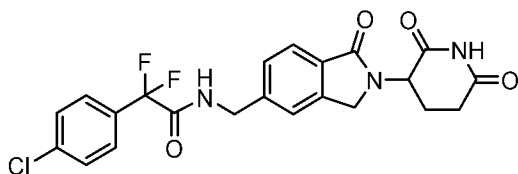
включающий приведение в контакт Соединения L



L

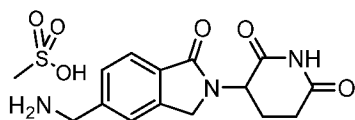
с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии NMP и SOCl_2 в условиях, подходящих для получения Соединения 1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



Соединение 1

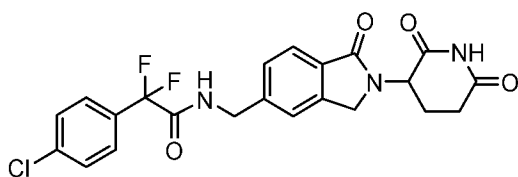
включающий приведение в контакт Соединения L



L

с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии DMF, NMM и ТЗР в условиях, подходящих для получения Соединения 1.

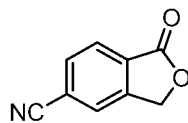
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



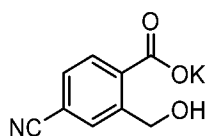
Соединение 1

включающий

а) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

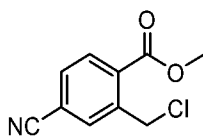


с первым основанием в первом растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения А



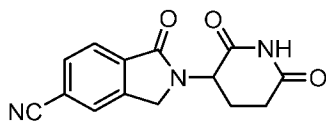
А

б) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом во втором растворителе, 2) вторым основанием, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



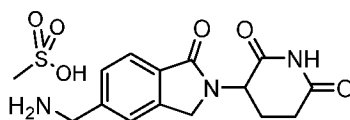
D

с) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии соли с последующим ii) третьим растворителем и iii) третьим основанием в условиях, подходящих для получения Соединения G,



G

д) приведение в контакт Соединения G с восстанавливающим агентом в четвертом растворителе с последующей метансульфоновой кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения L



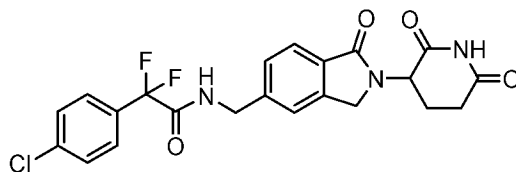
L

и

е) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии SOCl_2 в пятом растворителе в условиях, подходящих для получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

В одном варианте осуществления первое основание представляет собой гидроксид калия. В одном варианте осуществления первый растворитель представляет собой изопропиловый спирт. В одном варианте второе основание представляет собой NMM. В одном варианте осуществления второй растворитель представляет собой DMAc. В одном варианте третье основание представляет собой DIPEA. В одном варианте третий растворитель представляет собой ацетонитрил и воду. В одном варианте осуществления третьим растворителем является ацетонитрил. В одном варианте осуществления четвертый растворитель представляет собой пропанол и воду. В одном варианте осуществления пятый растворитель представляет собой NMP.

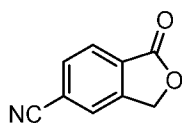
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



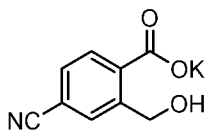
Соединение 1

включающий

а) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

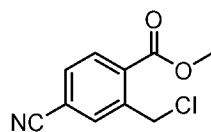


с первым основанием в первом растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения А



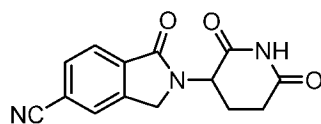
А

б) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом во втором растворителе, 2) вторым основанием, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



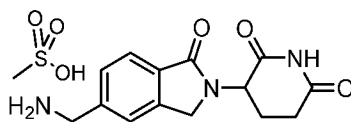
D

с) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии соли с последующим ii) третьим растворителем и iii) третьим основанием в условиях, подходящих для получения Соединения G,



G

д) приведение в контакт Соединения G с восстанавливающим агентом в четвертом растворителе с последующей метансульфоновой кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения L



L

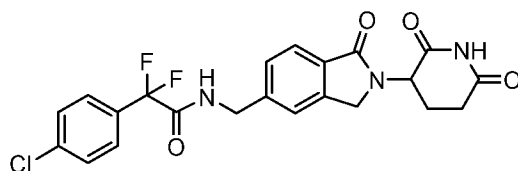
и

е) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии ТЗР в пятом растворителе и четвертом основании в условиях, подходящих для получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

В одном варианте осуществления первое основание представляет собой гидроксид калия. В одном варианте осуществления первый растворитель представляет собой изопропиловый спирт. В одном варианте второе основание представляет собой NMM. В одном варианте осуществления второй растворитель представляет собой DMAc. В одном варианте осуществления третье основание представляет собой DIPEA. В одном варианте осуществления третий растворитель представляет собой ацетонитрил и воду. В одном варианте осуществления третьим растворителем является

ацетонитрил. В одном варианте осуществления четвертый растворитель представляет собой пропанол, воду и изопропиловый спирт. В одном варианте осуществления пятый растворитель представляет собой DMF. В одном варианте осуществления четвертое основание представляет собой NMM.

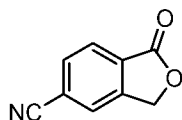
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



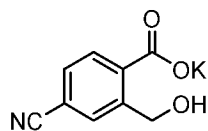
Соединение 1

включающий

а) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

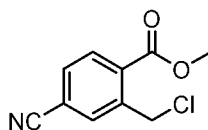


с гидроксидом калия в изопропиловом спирте в условиях, подходящих для получения Соединения А



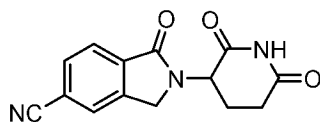
А

б) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом в DMAc, 2) NMM, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



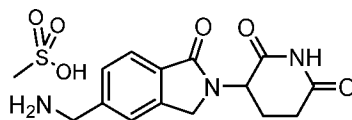
D

с) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии бромида калия или йодида калия с последующим ii) ацетонитрилом и водой или только ацетонитрилом, и iii) DIPEA в условиях, подходящих для получения Соединения G



G

d) приведение в контакт Соединения G с восстанавливающим агентом в воде и пропанолe с последующей метансульфоновой кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения L

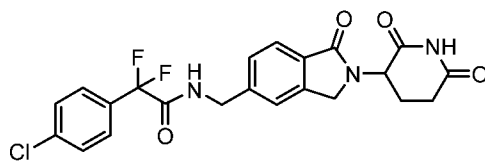


L

и

е) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии SOCl_2 в NMP в условиях, подходящих для получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

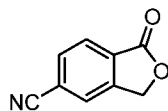
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



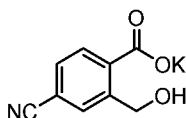
Соединение 1

включающий

а) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

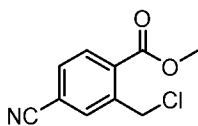


с гидроксидом калия в изопропиловом спирте в условиях, подходящих для получения Соединения А



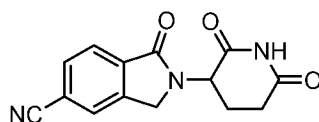
А

б) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом в DMAc, 2) NMM, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



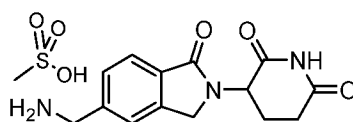
D

с) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-дионом в присутствии бромиды калия или йодида калия с последующим ii) раствором, содержащим ацетонитрил и воду, iii) DIPEA и iv) уксусной кислотой, в условиях, подходящих для получения Соединения G,



G

д) приведение в контакт Соединения G с 10 масс.% Pd/C, метансульфоново́й кислотой и растворителем, содержащим воду и 1-пропанол, в условиях, подходящих для обеспечения Соединения L

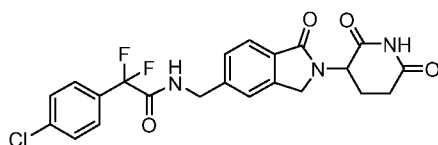


L

и

е) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии DMF, NMM и ТЗР в условиях, подходящих для получения Соединения 1.

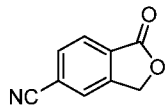
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения Соединения 1



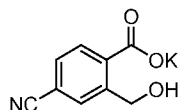
Соединение 1

включающий

а) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

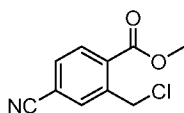


с гидроксидом калия в изопропиловом спирте в условиях, подходящих для получения Соединения А



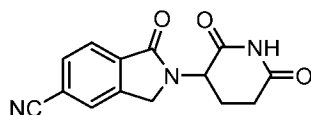
А

б) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом в DMAc, 2) NMM, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



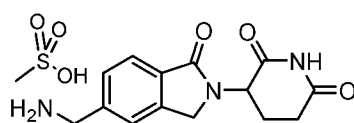
D

с) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии бромида калия или йодида калия с последующим ii) растворителем, содержащим ацетонитрил и воду, iii) DIPEA, и iv) уксусной кислотой, в условиях, подходящих для получения Соединения G,



G

д) приведение в контакт Соединения G с 10 масс.% Pd/C, метансульфонокислотой и растворителем, содержащим воду, 1-пропанол и изопропиловый спирт, в условиях, подходящих для получения Соединения L



L

и

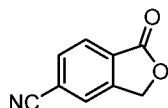
е) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии DMF, NMM и ТЗР в условиях, подходящих для получения Соединения 1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения полиморфной формы С Соединения 1, включающий приведение в контакт Соединения 1, полученного в способах, обеспеченных в настоящем документе, с муравьиной кислотой и водой при температуре от примерно 55°C до примерно 65°C в течение по меньшей мере 16 часов с получением полиморфной формы С Соединения 1. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает охлаждение реакционной смеси до температуры от примерно 15°C до примерно 25°C.

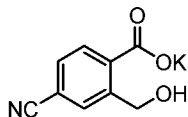
В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ получения полиморфной формы С Соединения 1, включающий приведение в контакт Соединения 1, полученного в способах, обеспеченных в настоящем документе, с ацетоном с получением смеси, нагревание смеси в атмосфере азота до температуры от примерно 70°C до примерно 75°C при перемешивании, охлаждение смеси до комнатной температуры и фильтрацию смеси с получением осадка. Осадок промывали ацетоном и сушили с получением формы С Соединения 1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ получения полиморфной формы С Соединения 1, включающий

а) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

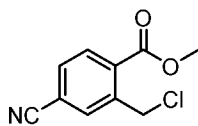


с гидроксидом калия в изопропиловом спирте в условиях, подходящих для получения Соединения А



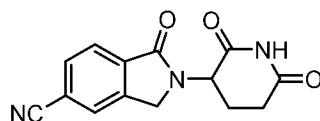
А

б) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом в DMAc, 2) NMM, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



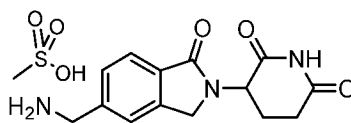
D

с) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии бромида калия или йодида калия с последующим ii) растворителем, содержащим ацетонитрил, воду и уксусную кислоту, и iii) DIPEA в подходящих условиях с получением Соединения G,



G

d) приведение в контакт Соединения G с 10 масс.% Pd/C, метансульфоной кислотой и растворителем, содержащим воду и 1-пропанол, в условиях, подходящих для получения Соединения L



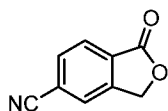
L

e) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии DMF, NMM и ТЗР в условиях, подходящих для получения Соединения 1, и

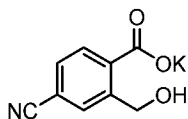
f) приведение в контакт Соединения 1 с муравьиной кислотой и водой с получением полиморфной формы С Соединения 1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ получения полиморфной формы С Соединения 1, включающий

a) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

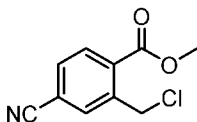


с гидроксидом калия в изопропиловом спирте в условиях, подходящих для получения Соединения А



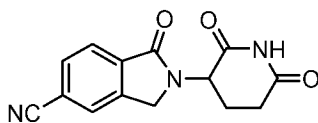
A

b) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом в DMAc, 2) NMM, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



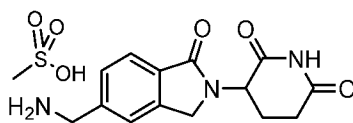
D

с) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии бромида калия или йодида калия с последующим ii) растворителем, содержащим ацетонитрил и воду, iii) DIPEA и iv) уксусной кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения G,



G

d) приведение в контакт Соединения G с 10 масс.% Pd/C, метансульфоновой кислотой и растворителем, содержащим воду и 1-пропанол, в условиях, подходящих для получения Соединения L



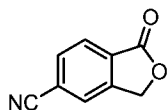
L

e) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии DMF, NMM и ТЗР в условиях, подходящих для получения Соединения 1, и

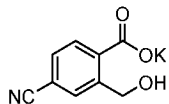
f) приведение в контакт Соединения 1 с муравьиной кислотой и водой с получением полиморфной формы С Соединения 1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен способ получения полиморфной формы С Соединения 1, включающий

a) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

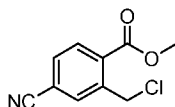


с гидроксидом калия в изопропиловом спирте в условиях, подходящих для получения Соединения А



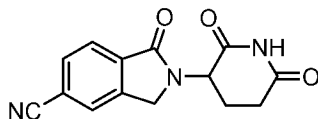
А

b) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом в DMAc, 2) NMM, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D.



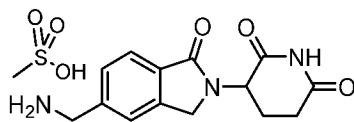
D

c) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии бромиды калия или йодида калия с последующим ii) растворителем, содержащим ацетонитрил и воду, iii) DIPEA и iv) уксусной кислотой, в условиях, подходящих для получения Соединения G,



G

d) приведение в контакт Соединения G с 10 масс.% Pd/C, метансульфоной кислотой и растворителем, включающим воду, 1-пропанол и изопропиловый спирт, в условиях, подходящих для получения Соединения L



L

и

е) приведение в контакт Соединения 1 с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии DMF, NMM и ТЗР в условиях, подходящих для получения Соединения 1, и

ф) приведение в контакт Соединения 1 с муравьиной кислотой и водой при температуре от примерно 55°C до примерно 65°C в течение по меньшей мере примерно 16 часов с получением полиморфной формы С Соединения 1.

В одном варианте осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают повышенный выход полиморфной формы С Соединения 1 по сравнению со способами, известными в данной области. В одном варианте осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают от примерно 2-х до примерно 9-кратное повышение выхода полиморфной формы С Соединения 1 по сравнению со способами, известными в данной области. В одном варианте осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают более чем в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 раз более высокий выход полиморфной формы С Соединения 1 по сравнению со способами, известными в данной области. В одном варианте осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают примерно в 9 раз более высокий выход полиморфной формы С Соединения 1 по сравнению со способами, известными в данной области.

В одном варианте осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают получение полиморфной формы С Соединения 1 с общим выходом примерно 40% или более. В одном варианте осуществления описанные в настоящем документе способы обеспечивают получение полиморфной формы С Соединения 1 с общим выходом около 45% или более. В одном варианте осуществления описанные в настоящем документе способы обеспечивают получение полиморфной формы С Соединения 1 с общим выходом примерно 50% или более. В одном варианте осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают получение полиморфной формы С Соединения 1 с общим выходом от примерно 45% до примерно 55%. В одном варианте осуществления описанные в настоящем документе способы обеспечивают получение полиморфной формы С Соединения 1 с общим выходом примерно 53%.

В одном варианте осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают повышение выхода Соединения 1 по сравнению со способами, известными в данной области. В одном варианте осуществления выход Соединения 1 в способах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 50% до

примерно 55%, тогда как выход в способах, известных в данной области, составляет примерно 6%. В одном варианте осуществления выход Соединения 1 в способах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 53%.

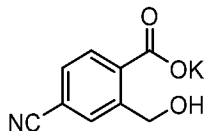
В одном варианте осуществления способы в настоящем документе обеспечивают получение полиморфной формы С Соединения 1, имеющей чистоту от примерно 99% до примерно 100%. В одном варианте осуществления описанные в настоящем документе способы обеспечивают получение полиморфной формы С Соединения 1, имеющей чистоту примерно 99,9%. В одном варианте осуществления описанные в настоящем документе способы обеспечивают получение полиморфной формы С Соединения 1, не имеющей обнаруживаемых примесей.

В одном варианте осуществления усовершенствование способов, обеспеченных в настоящем документе, по сравнению со способами, известными в данной области, включает использование недорогого исходного материала, например, 5-цианофталида. В одном варианте осуществления усовершенствование способов, обеспеченных в настоящем документе, по сравнению со способами, известными в данной области, включает повышение безопасности. В одном варианте осуществления обеспеченный в настоящем документе способ устраняет потенциально небезопасную радикальную реакцию с использованием N-бромсукцинимидом. В одном варианте осуществления усовершенствование способов, обеспеченных в настоящем документе, по сравнению со способами, известными в данной области, включает повышение эффективности. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, приводят к повышению выхода. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, являются упрощенными, например, хроматография на силикагеле не используется на протяжении всего процесса. В одном варианте осуществления усовершенствование способов, обеспеченных в настоящем документе, по сравнению со способами, известными в данной области, включает менее токсичные и безвредные для окружающей среды условия реакции. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, устраняют высокотоксичный реагент KCN в ранее описанном процессе, тем самым избегая отходов, содержащих токсичный цианид.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены химические промежуточные соединения, применимые в способах, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе

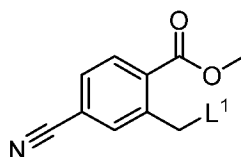
обеспечены химические промежуточные соединения, используемые в синтезе Соединения 1.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается Соединение А



А.

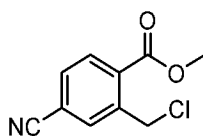
В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается Соединение X



X,

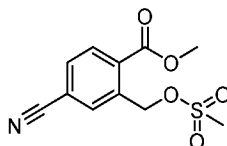
где L^1 представляет собой уходящую группу. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой галоген или метансульфонат. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой хлор или метансульфонат.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается Соединение D



D.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предлагается Соединение D1



D1.

Схемы синтеза

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 получают, как показано на схемах 1 или 2, представленных ниже, а также в примерах, изложенных в разделе

«Примеры». Следует отметить, что специалист в данной области может модифицировать методики, представленные в иллюстративных схемах и примерах, для получения желаемого продукта.

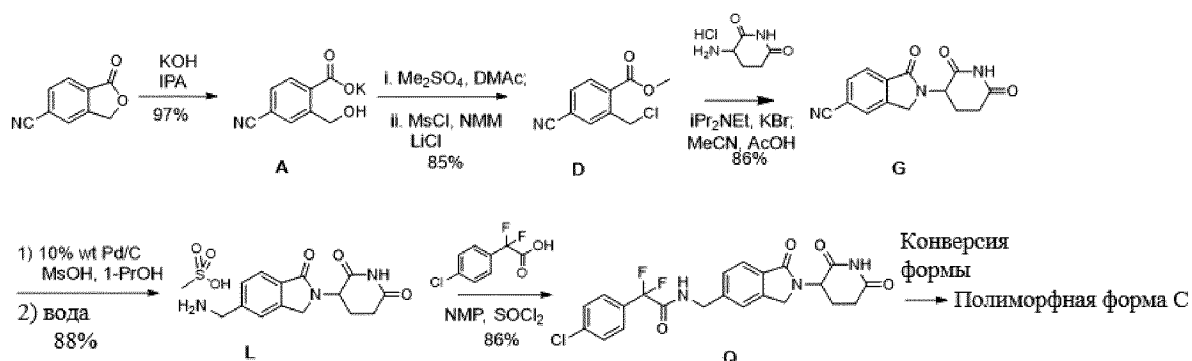


Схема 1

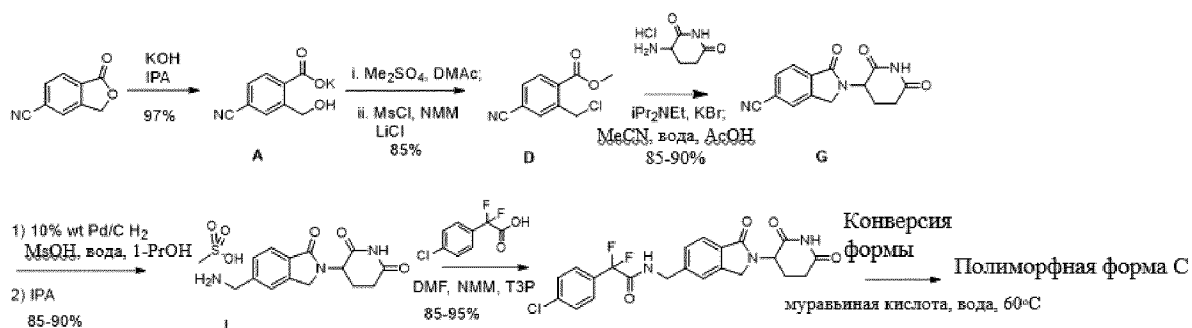


Схема 2

Способы применения

Соединение 1, описанное в настоящем документе, можно применять в способах лечения рака. В настоящем документе описано Соединение 1 для применения в способах лечения рака. Иллюстративные способы лечения рака, включающие введение Соединения 1, описаны в публикации США № US 2019/003018 A1.

Далее в настоящем документе представлены варианты осуществления, которые включают все возможные комбинации конкретных вариантов осуществления, изложенных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы ингибирования прогрессирования заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, облегчения симптомов, связанных с опухолью, ингибирования факторов, секретируемых опухолью, замедления появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, уменьшения возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или

уменьшения тяжести вторичных эффектов заболевания, остановки роста опухоли и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения общей выживаемости у онкологического пациента, или одного или нескольких из них, включающие введение пациенту эффективного количества Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах ингибирования прогрессирования заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, облегчения симптомов, связанных с опухолью, ингибирования факторов, секретируемых опухолью, замедления появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, уменьшения возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или уменьшения тяжести вторичных эффектов заболевания, остановки роста опухоли и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения общей выживаемости у онкологического пациента или одного или нескольких из них, включающих введение пациенту эффективного количества Соединения 1.

В настоящем документе также обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения любого заболевания, представленного в настоящем документе, с помощью Соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль или гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак не зависит от интерлейкина-3 (IL-3). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является метастатической. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является резистентной к лекарственным средствам.

В некоторых вариантах осуществления рак относится к заболеванию кожных тканей, органов, крови и сосудов. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, включая, но без ограничения, рак мочевого пузыря, кости, крови, головного мозга, молочной железы, шейки матки, грудной клетки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, головы, почки, печени, лимфатических узлов, легкого, полости рта, шеи, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, прямой кишки, желудка, яичка, горла и матки. Конкретные виды рака включают, но без ограничения, запущенные злокачественные новообразования, амилоидоз, нейробластома, менингиома, гемангиоперицитому,

множественные метастазы в головной мозг, мультиформы глиобластомы, глиобластома, глиому ствола головного мозга, злокачественную опухоль головного мозга с плохим прогнозом, злокачественную глиому, рецидивирующую злокачественную глиому, анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, нейроэндокринную опухоль, аденокарциному прямой кишки, колоректальный рак, в том числе 3 и 4 стадии, неоперабельную колоректальную карциному, метастатическую гепатоцеллюлярную карциному, саркому Капоши, кариотипный острый миелобластный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому низкой степени злокачественности, злокачественную меланому, злокачественную мезотелиому, синдром злокачественной мезотелиомы плевры, перитонеальную карциному, папиллярную серозную карциному, гинекологическую саркому, саркому мягких тканей, склеродермию, кожный васкулит, гистиоцитоз клеток Лангерганса, лейомиосаркому, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, гормонорезистентный рак предстательной железы, резецированную саркому мягких тканей высокого риска, нерезектабельную гепатоцеллюлярную карциному, макроглобулинемию Вальденстрема, вялотекущую миелому, индолентную миелому, рак фаллопиевых труб, андрогеннезависимый рак предстательной железы, андрогензависимый неметастатический рак предстательной железы IV стадии, гормононечувствительный рак предстательной железы, нечувствительный к химиотерапии рак предстательной железы, карциному, включая папиллярную карциному щитовидной железы, фолликулярную карциному щитовидной железы и медуллярную карциному щитовидной железы, и лейомиому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, лимфому, болезнь Ходжкина или миелому. В одном варианте осуществления миелома представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой, например, острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточный лейкоз взрослых, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные нарушения или миелопролиферативное новообразование (MPN), хронический миелогенный лейкоз (CML), миелодиспластический синдром (MDS), лейкоз, вызванный лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV 1), мастоцитоз или острый В-клеточный лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах

осуществления лимфома представляет собой, например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), В-клеточную иммунобластную лимфому, лимфому Беркитта, лейкоз/лимфому, вызванную лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV-1), Т-клеточную лимфому взрослых, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), лимфому Ходжкина (HL), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфома, связанную со СПИДом, фолликулярную лимфому, малую лимфоцитарную лимфому, крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами, трансформированную лимфому, первичную средостенную (тимусную) крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, трансформацию Рихтера, узловую лимфому маргинальной зоны или ALK-позитивную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой индолентную лимфому, включая, например, DLBCL, фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны. В другом варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML. В другом варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения рака, включающие введение Соединения 1 в комбинации с одним или несколькими вторыми активными агентами и необязательно в комбинации с радиотерапией, переливаниями крови или хирургической операцией. В другом варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения рака, включающих введение Соединения 1 в комбинации с одним или несколькими вторыми активными агентами и необязательно в комбинации с радиотерапией, переливаниями крови или хирургической операцией. В другом варианте осуществления второй активный агент представляет собой противораковый агент. В другом варианте осуществления второй активный агент выбран из ингибитора JAK, ингибитора FLT3, ингибитора mTOR, ингибитора сплайсосомы, ингибитора BET, ингибитора SMG1, ингибиторов ERK, ингибитора LSD1, миметика ВНЗ, ингибитора топоизомеразы и ингибитора RTK.

Фармацевтические композиции и пути введения

Соединение 1, полученное с помощью способов, обеспеченных в настоящем документе, можно применять для изготовления фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество Соединения 1 и фармацевтически приемлемого

вспомогательного вещества, носителя или наполнителя. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, подходит для перорального, парентерального введения, введения через слизистую оболочку, чрескожного или местного введения.

ПРИМЕРЫ

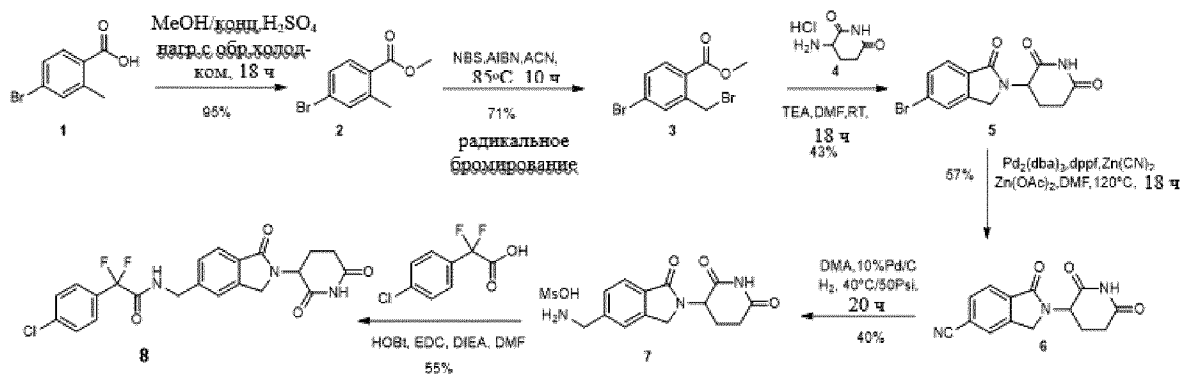
В описаниях и примерах использовали следующие сокращения:

ACN или MeCN:	Ацетонитрил
AcOH:	Уксусная кислота
AIBN:	Азо-изобутиронитрил
DAST:	Диэтиламиносеры трифторид
DEA или DIPEA или <i>i</i> Pr ₂ NEt:	N,N-диизопропилэтиламин
DMA или DMAc:	Диметилацетамид
DMF:	Диметилформаид
DMS:	Диметилсульфат
DPPF:	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC:	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
HOBT:	Гидроксibenзотриазол
HPLC:	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA или <i>i</i> -PrOH:	Изопропиловый спирт
MeOH:	Метанол
Me ₂ SO ₄ :	Диметилсульфат
MsCl:	Метансульфонилхлорид
Ms ₂ O:	Метансульфоновый ангидрид
MsOH:	Метансульфоновая кислота
NBS:	N-Бромсукцинимид
NMM:	N-метилморфолин
Pd ₂ (dba) ₃ :	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
1-PrOH:	1-Пропиловый спирт
T3P:	Ангидрид пропилфосфоновой кислоты
TEA:	Триэтиламин
RT:	Комнатная температура
Zn(OAc) ₂ :	Ацетат цинка

Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не ограничения.

Пример 1 (Эталонный пример): Синтез 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида

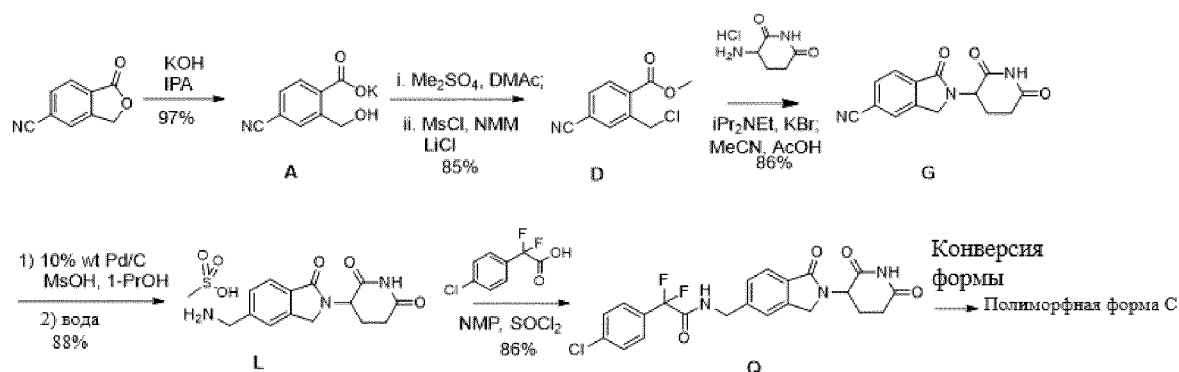
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в патенте США 9499514 В2, в соответствии со следующей схемой реакции:



Общий выход указанного в заголовке соединения в этом способе составил примерно 6,4%.

Пример 2: Синтез 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида

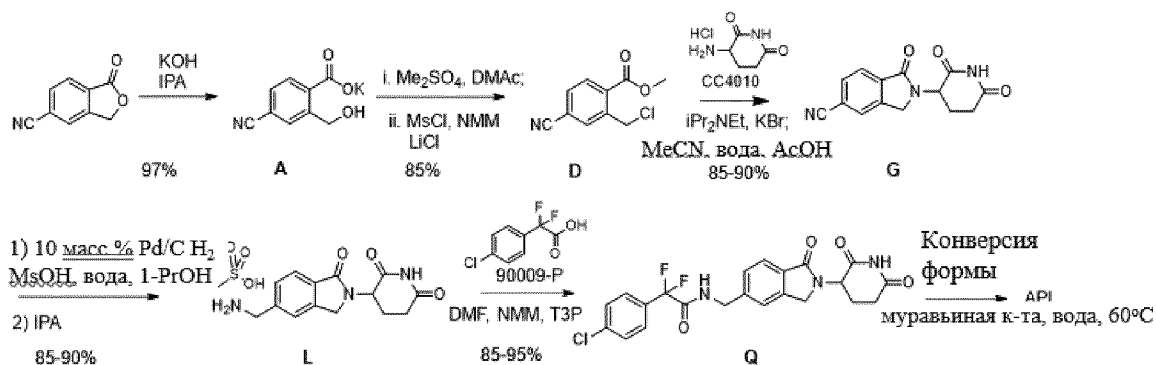
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со следующей схемой реакции:



Общий выход указанного в заголовке соединения в этом способе составил примерно 53%. Чистота по HPLC полиморфной формы С, полученной в этом процессе, составила >99,9%. В конечном продукте не было обнаружено каких-либо детектируемых примесей.

Пример 3: Синтез 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида

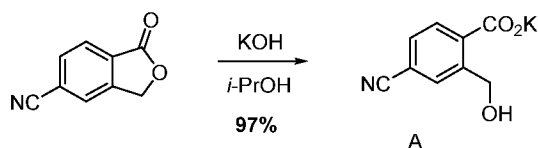
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со следующей схемой реакции:



Общий выход указанного в заголовке соединения в этом способе составил примерно 53%. Чистота по HPLC полиморфной формы С, полученной в этом способе, составила >99,9%. В конечном продукте не было обнаружено каких-либо детектируемых примесей.

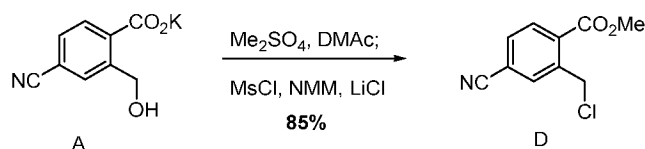
Стадии синтеза описаны ниже:

Стадия 1: Синтез 4-циано-2-(гидрокси-метил)бензоата калия



Суспензию лактона (100,0 г) в *i*-PrOH (990 мл) и воде (10 мл) перемешивали в реакторе при температуре окружающей среды. Гидроксид калия (43,6 г в виде 86,9 масс.% гранул, 1,08 экв.) загружали в виде твердого вещества. Полученную суспензию нагревали до $T_i = 35-40^\circ\text{C}$ и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. Суспензию охлаждали до $20-25^\circ\text{C}$, а затем фильтровали. Осадок промывали смесью *i*-PrOH и воды. Осадок сушили при $20-25^\circ\text{C}$ в вакууме с продувкой N_2 . Фактический выход составил 97%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 4.50 (d, $J=6$ Гц, 2H), 7.34 (t, $J=6$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (d, $J=9$ Гц, 1H).

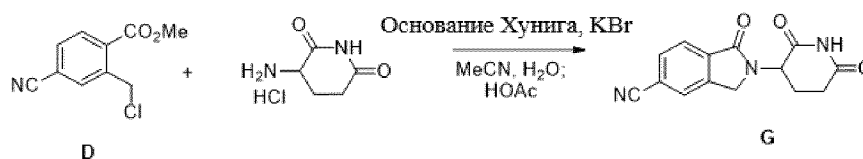
Стадия 2: Синтез метил 2-(хлорметил)-4-цианобензоата



Калиевую соль А (50,0 г) суспендировали в DMAc (500 мл) при 10°C в трехгорлой колбе с верхним перемешиванием. Добавляли Me_2SO_4 (33,7 г, 25,3 мл, 1,05

экв.) в течение 30–60 минут при 10°C. Полученную суспензию выдерживали при этой температуре в течение 3 ч. Затем к суспензии добавляли NMM (2,0 экв.) с последующим медленным добавлением MsCl в течение 30 минут, поддерживая температуру при 10-15°C. Полученную суспензию выдерживали при этой температуре в течение 30 минут. Одной порцией добавляли LiCl (1,0 экв.) в виде твердого вещества. Полученную суспензию нагревали до 35-40°C в течение 1-2 ч. Суспензию охлаждали до 20-25°C в течение 30-60 минут. К реакционной суспензии добавляли H₂O (200 мл) в течение 20 минут, поддерживая температуру при 25-30°C. Затем полученный раствор засеивали желаемым продуктом. Через 20-30 минут возобновляли добавление H₂O (500 мл) в течение 2 ч. После 1-2 ч выдержки суспензию фильтровали. Осадок промывали смесью 3:2 H₂O:DMAc (200 мл), затем H₂O (100 мл). Полученное твердое вещество сушили при 20-25°C в вакууме с продувкой N₂. Фактический выход составил 85%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) 3.97 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 7.69 (dd, *J* = 3, 9 Гц, 1H), 7.90 (d, *J* = 3 Гц, 1H), 8.06 (d, *J* = 9 Гц, 1H).

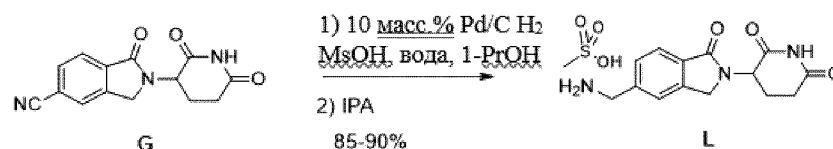
Стадия 3: Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила



В реактор объемом 100 мл загружали **D** (7,00 г), гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (6,05 г) и бромид калия (3,97 г) с последующим ацетонитрилом (56 мл), водой (3,5 мл) и диизопропилэтиламином (13,1 мл). В системе, включая реактор и трубы, создавали инертную атмосферу путем осторожной продувки азотом, нагревали до 75-80°C и выдерживали (16 часов). Затем реакционную смесь охлаждали до 20°C в течение 1 ч. Загружали ледяную уксусную кислоту (0,48 мл), затем выдерживали (1 ч). Затем к смеси добавляли воду (59,5 мл) в течение 2 часов, а затем смесь выдерживали (1 ч). По окончании процесса выдержки реакционную смесь фильтровали и влажный осадок затем промывали смесью (1:1) ацетонитрил:вода (14 г), затем промывали водой (14 г). Полученный влажный осадок затем сушили в вакуумной печи при 20°C с продувкой азотом с получением **G** (7,00 г) в виде светлого/голубого/фиолетового твердого вещества. Фактический выход составил 75-90%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11.03 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.80, 0.90 Гц, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.80 Гц, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.26, 5.10 Гц, 1H), 4.49 (q, *J* = 18 Гц, 2H),

2.92 (ddd, $J = 17.5, 13.5, 5.4$ Гц, 1H), 2.60 (br d, $J = 17.7$ Гц, 1H), 2.48-2.349 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H); Аналитически вычислено для $C_{14}H_{11}N_3O_3$: C, 62.45; H, 4.12; N, 15.61; O, 17.83. Найдено: C, 62.17; H, 4.02; N, 15.57.

Стадия 4: Синтез 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона метансульфоновой кислоты



К суспензии 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила (G, 20 г, 74,3 ммоль), 5% Pd/C (1,5 г, 7,5 масс.%), воды (100 мл) и н-пропанола (44 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (10,8 г, 112 ммоль). Смесь перемешивали под давлением H_2 35-45 psi (фунтов на квадратный дюйм) при 25-35°C в течение по меньшей мере 7 ч и затем фильтровали через целит при 25-35°C. Твердое вещество промывали н-пропанолом и водой (1:4 по объему, 20 мл). Объединенный фильтрат дважды экстрагировали анизолом (120 мл). К полученному водному слою добавляли IPA (280 мл) и затравку при 30°C, после чего добавляли дополнительное количество IPA (180 мл). Партию охлаждали до 0-10°C, фильтровали и промывали смесью IPA и воды (30 мл, 4:1 по объему), затем IPA (40 мл). Твердое вещество сушили в вакууме при 40°C с получением 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дионметансульфоновой кислоты (L) в виде белого твердого вещества (22,8 г, выход 83%). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.41 (br dd, $J=13.07, 4.36$ Гц, 1 H) 2.54 - 2.68 (m, 1 H) 2.80 - 3.04 (m, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.41 (dd, $J=26.60, 18.20$ Гц, 2 H) 5.13 (dd, $J=13.25, 5.00$ Гц, 1 H) 7.60 (d, $J=7.89$ Гц, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.79 (d, $J=7.79$ Гц, 1 H) 8.24 (br s, 3 H) 11.00 (br s, 1 H). MS (ESI) m/z 274 $[M+1]^+$.

Альтернативная стадия 4: 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

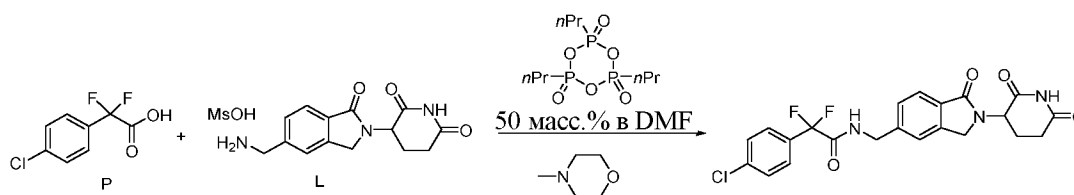
Метансульфоновая кислота

К суспензии 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила (50 г, 186 ммоль), 10% палладия на угле, 50% увлажнен водой (5,0 г) и 1-PrOH (500 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (26,8 г, 279 ммоль) с последующими двумя промываниями 1-PrOH (по 10 мл каждое). К полученной суспензии добавляли 1-PrOH (480 мл). Смесь перемешивали под давлением H_2 35-45 psi (фунтов на квадратный дюйм) при температуре 35-45°C в течение по меньшей мере 5 часов, а затем охлаждали

до 20–30°C с последующим добавлением воды (700 мл) и перемешиванием при 20–30°C в течение по меньшей мере 1 ч. К этой смеси добавляли Si-Thiol (11,8 г, Silicycle, 40–63 мкм, загрузка: 1,30 ммоль/г) и полученную смесь перемешивали при 20–30°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали через целит (10 г) и отфильтрованные твердые вещества дважды промывали смесью 1-PrOH:вода (1:1 по объему, 50 мл). Процесс повторяли 4 раза, затем фильтраты объединяли в одну партию в виде реакционной смеси в масштабе 200 г для последующего процесса.

Объединенные фильтраты (масштаб 200 г) отгоняли под вакуумом до объема партии 200–240 мл с последующей непрерывной отгонкой под вакуумом при загрузке 1-PrOH до тех пор, пока содержание воды в партии не достигло 20–30 масс.%. Полученную реакционную смесь охлаждали до 20–25°C в течение 1 ч и выдерживали при 20–25°C в течение по меньшей мере 2 часов. Смесь фильтровали, промывали смесью 1-PrOH:вода (200 мл, 4:1 по объему) и 1-PrOH (300 мл), и сушили в вакууме при температуре 40–50°C с получением 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона метансульфоновой кислоты в виде белого твердого вещества (237 г, выход 88%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.41 (br dd, J=13.07, 4.36 Гц, 1 H) 2.54 - 2.68 (m, 1 H) 2.80 - 3.04 (m, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.41 (dd, J=26.60, 18.20 Гц, 2 H) 5.13 (dd, J=13.25, 5.00 Гц, 1 H) 7.60 (d, J=7.89 Гц, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.79 (d, J=7.79 Гц, 1 H) 8.24 (br s, 3 H) 11.00 (br s, 1 H). MS (ESI) m/z 274 [M+1]⁺.

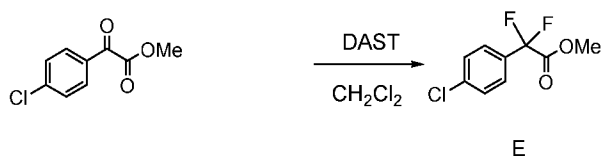
Стадия 5: Синтез 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



В трехгорлую круглодонную колбу с рубашкой загружали **L** (55 г), 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (33,8 г), DMF (495 мл) и N-метилморфолин (49,6 мл). Затем в суспензию загружали ангидрид 1-пропилфосфоновой кислоты (174 мл в виде 50 масс.% раствора в DMF), поддерживая внутреннюю температуру ниже 40°C. После завершения добавления реакционную смесь нагревали при 35–40°C не менее 12 часов. Добавляли дополнительное количество DMF (27,5 мл) с последующей водой (144 мл), поддерживая внутреннюю температуру при 15–20°C. В смесь вносили

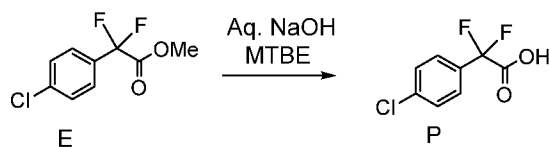
затравку 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида и выдерживали в течение 2 ч при 20°C. Дополнительное количество воды (401 мл) загружали в течение 5 ч. Затем смесь фильтровали и влажный осадок промывали 60 масс.% DMF в воде (55 г) с последующим промыванием водой. Влажный осадок затем сушили в вакуумной печи при 22°C с продувкой азотом с получением белого порошка (65,5 г). Типичные фактические выходы составили 85-95%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO -d₆) δ ppm 2.00 (dtd, *J*=12.61, 5.25, 5.25, 2.21 Гц, 1 H) 2.38 (qd, *J*=13.22, 4.43 Гц, 1 H) 2.56 - 2.65 (m, 1 H) 2.91 (ddd, *J*=17.47, 13.66, 5.34 Гц, 1 H) 4.24 - 4.49 (m, 4 H) 5.10 (dd, *J*=13.28, 5.19 Гц, 1 H) 7.37 (d, *J*=7.78 Гц, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 4 H) 7.68 (d, *J*=7.78 Гц, 1 H) 9.68 (t, *J*=6.10 Гц, 1 H) 10.58 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462 [M+1]⁺; аналитически вычислено для C₂₂H₁₈ClF₂N₃O₄: C, 57.21; H, 3.93; Cl, 7.68; F, 8.23; N, 9.10; O, 13.86. Найдено: C, 56.96; H, 3.80; N, 9.14.

Стадия 5А: Синтез метил-2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторацетата



В реактор загружали метил-2-(4-хлорфенил)-2-оксоацетат, DCM и диэтиламиносеры трифторид (DAST). Смесь перемешивали при 22-32°C в течение 6-20 часов. По окончании реакции смесь охлаждали до 0-10°C и загружали воду. Партию перемешивали в течение 30-60 мин и разделяли слои. Органический слой один раз промывали раствором Na₂CO₃, а затем дважды водой. Органический слой концентрировали в 1-1,5 раза при температуре ниже 45°C и пониженном давлении. Затем загружали МТВЕ (2-3 X) и проверяли остаточный уровень DCM (целевой NMT 10%). Раствор наливали в бочку для использования на следующей стадии.

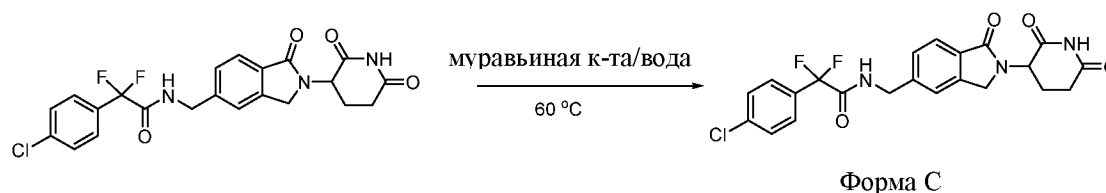
Стадия 5В: Синтез 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты



В реактор загружали метил 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторацетат (E) и МТВЕ. К партии медленно добавляли водный раствор NaOH (8% масс./масс.) для контроля температуры партии при 20-30°C. Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 2-4 ч. По

окончании реакции партию разделяли. Водный слой концентрировали в 2-4 раза в вакууме при температуре партии < 50°C до тех пор, пока уровень MeOH не оказался ниже или равным 0,3% по результатам тестирования. Партию загружали МТВЕ и охлаждали до 0-10°C. По каплям добавляли концентрированную HCl, поддерживая температуру партии ниже 25°C, пока значение pH партии не достигло 1-2. Партию разделяли и органический слой промывали водой. Органический слой концентрировали в условиях пониженного уровня вакуума при 55°C. Добавляли гептан и партию концентрировали. Повторяли добавление гептана и перегонку до тех пор, пока уровень МТВЕ в партии не составил менее 0,5%. Добавляли дополнительное количество гептана и партию перемешивали при 55-65°C в течение 0,5-2 ч до растворения всего твердого вещества. Партию охлаждали до 10-20°C в течение по меньшей мере 2 ч и выдерживали при этой температуре в течение 1-3 ч. Партию фильтровали и сушили в печи с получением соединения Р. Фактический выход составил 75-85%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.48 (d, J=8.4 Гц, 2 H) 9.05 (широкий, 1 H); MS (ESI в режиме положительных ионов) m/z 205 [M-1]⁺.

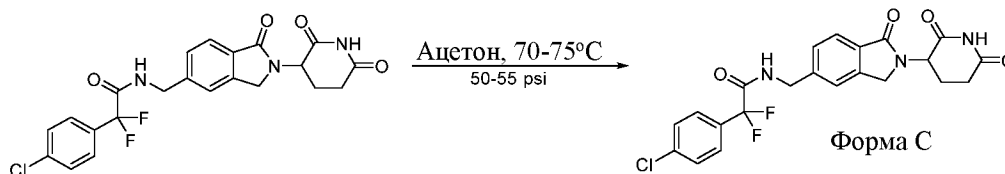
Стадия 6: Синтез формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2, 2-дифторацетамида



К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила (25 г, 54,1 ммоль) в муравьиной кислоте (262 мл) добавляли воду (50 мл) и затравку (0,5 г). Партию перемешивали в течение 15 мин и добавляли воду (212 мл) в течение 1 ч. Партию нагревали до 55-65°C и перемешивали при 55-65°C в течение по меньшей мере 16 ч с последующим охлаждением до 15-25°C. Смесь фильтровали и промывали смесью муравьиной кислоты и воды (1:1 по объему, 50 мл), затем дважды водой (50 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C с получением 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида в виде белого твердого вещества (23 г, выход 93%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.98-2.04 (m, 1 H) 2.33-2.46 (m, 1 H) 2.58 - 2.64 (m, 1 H), 2.86-2.98 (m, 1 H), 4.29 (d, J= 18.0 Гц, 1 H), 4.43 (d, J=18 Гц, 1 H), 4.46 (d, J=5.4 Гц, 2 H), 5.12 (dd, J= 4.8, 13.0 Гц,

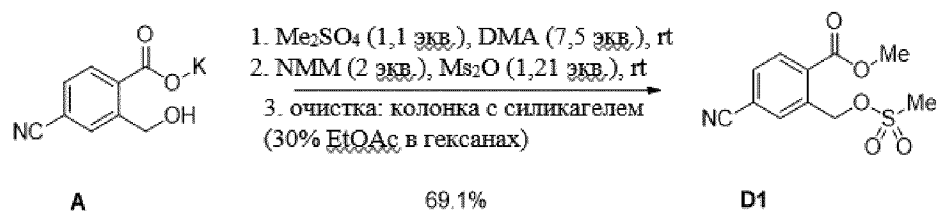
1H), 7.37 (d, $J=7.8$ Гц, 1 H), 7.40 (s, 1 H) 7.58 - 7.64 (s, 4 H), 7.68 (d, $J=7.8$ Гц, 1 H), 9.70 (t, $J=6.0$ Гц, 1 H) 11.01 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 462 $[M+1]^+$.

Пример 4: Синтез формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



Соединение Q (6,5 г) добавляли к ацетону (195 мл) в реакторе. Реактор герметизировали азотом до 30-35 фунтов на кв. дюйм. Реакционную смесь нагревали до 70-75°C при перемешивании. Затем давление регулировали азотом до 50-55 фунтов на кв. дюйм. Смесь перемешивали при 70-75°C в течение минимум 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры (20-25°C). Давление сбрасывали и смесь фильтровали. Осадок промывали ацетоном. Полученное твердое вещество сушили в печи с получением формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида в виде твердого вещества от белого до почти белого цвета (5,9 г, выход 90%). XRPD-анализ подтвердил, что продукт представляет собой форму С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

Пример 5: Синтез метил 4-циано-2-(((метилсульфонил)окси)метил)бензоата



Соединение А (6,89 г, 32,0 ммоль, 1 экв.) суспендировали в DMA (50 мл) при 20-25°C на водяной бане и по каплям добавляли Me_2SO_4 (4,44 г, 35,2 ммоль, 1,1 экв.) в течение 20 мин. Полученную суспензию выдерживали при этой температуре в течение 3 ч. К суспензии добавляли NMM (7,04 мл, 64,0 ммоль, 2 экв.) с последующим медленным добавлением раствора Ms_2O (6,74 г, 38,72 ммоль, 1,21 экв.) в DMA (15 мл) в течение 20 мин при 20-25°C на водяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду, поддерживая температуру $<20^\circ\text{C}$, до получения гомогенного раствора. Добавляли дополнительное количество воды до образования суспензии, которую фильтровали. Твердое вещество

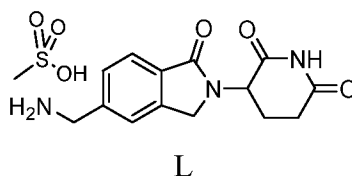
промывали водой, растворяли в DCM и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрирование обеспечили получение неочищенного продукта, который очищали в системе CombiFlash (сухая загрузка, элюент: 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения D (5,95 г, 69,1%) в виде белого твердого вещества.

Предполагается, что описанные выше варианты осуществления являются только иллюстративными, и специалисты в данной области узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и методик. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Способ получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, включающий приведение в контакт Соединения М с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии основания и ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты в растворителе в условиях, подходящих для получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, где Соединение М выбрано из метансульфоната, гидрохлорида, сульфата, фосфата и ацетатной соли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

2. Способ по п. 1, включающий приведение в контакт Соединения L

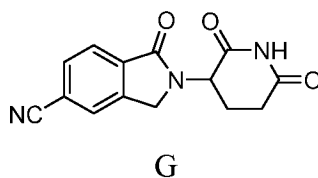


с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии основания и ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты в растворителе в условиях, подходящих для получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

3. Способ по п. 1, где основанием является N-метилморфолин.

4. Способ по п. 1, в котором растворителем является диметилформамид.

5. Способ по п. 1, дополнительно включающий приведение в контакт Соединения G



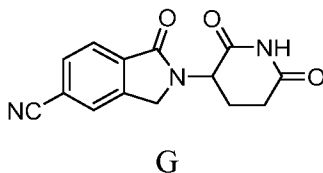
с восстанавливающим агентом в растворителе с последующим приведением в контакт с кислотой, выбранной из метансульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты,

серной кислоты, фосфорной кислоты или уксусной кислоты, в условиях, подходящих для получения Соединения М.

6. Способ по п. 5, в котором восстанавливающий агент представляет собой 5% или 10% палладий на угле.

7. Способ по п. 5, в котором растворитель включает один или несколько из N-метилпирролидона, 1-пропанола, изопропилового спирта, этанола и тетрагидрофурана.

8. Способ по п. 1, дополнительно включающий приведение в контакт Соединения G



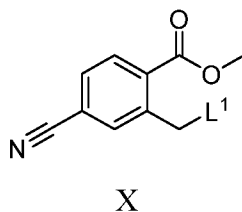
с восстанавливающим агентом в растворителе с последующим приведением в контакт с метансульфоновой кислотой в условиях, подходящих для получения Соединения L.

9. Способ по п. 8, в котором восстанавливающий агент содержит 10% палладий на угле.

10. Способ по п. 8, в котором растворитель включает воду и 1-пропанол.

11. Способ по п. 8, в котором растворитель включает воду и изопропанол.

12. Способ по п. 8, дополнительно включающий приведение в контакт Соединения X

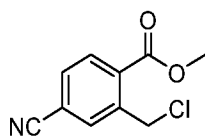


где L¹ представляет собой уходящую группу;

с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии соли с последующим растворителем и основанием в условиях, подходящих для получения Соединения G.

13. Способ по п. 12, в котором L¹ представляет собой галоген или метансульфонат.

14. Способ по п. 8, дополнительно включающий приведение в контакт Соединения D



D

с гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии соли с последующим растворителем и основанием в условиях, подходящих для получения Соединения G.

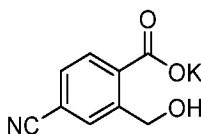
15. Способ по любому из пп. 12-14, в котором соль представляет собой бромид калия или йодид калия.

16. Способ по любому из пп. 12-14, в котором основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

17. Способ по любому из пп. 12-14, в котором растворитель включает ацетонитрил.

18. Способ по любому из пп. 12-14, в котором растворитель включает ацетонитрил и воду.

19. Способ по любому из пп. 12-18, дополнительно включающий приведение в контакт Соединения A



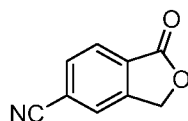
A

с 1) диметилсульфатом в растворителе; 2) основанием; 2) метансульфонилхлоридом; и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D.

20. Способ по п. 14, в котором основанием является N-метилморфолин.

21. Способ по п. 14, в котором растворителем является диметилацетамид.

22. Способ по п. 19, дополнительно включающий приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

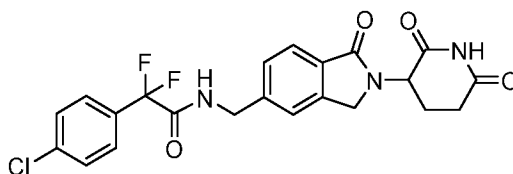


с основанием в растворителе в условиях, подходящих для получения Соединения A.

23. Способ по п. 22, в котором основание представляет собой гидроксид калия.

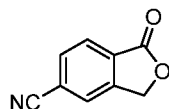
24. Способ по п. 22, в котором растворителем является изопропиловый спирт.

25. Способ получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида

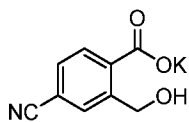


включающий

а) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

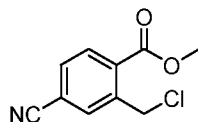


с гидроксидом калия в изопропиловом спирте в условиях, подходящих для получения Соединения A



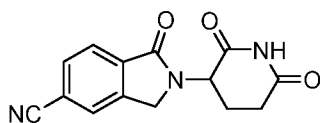
A

b) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом в диметилацетамиде, 2) N-метилморфолином, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



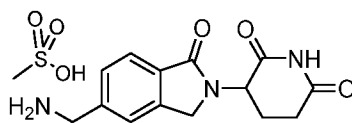
D

c) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии бромида калия с последующим ii) растворителем, содержащим ацетонитрил и воду, и iii) N,N-диизопропилэтиламино в условиях, подходящих для получения Соединения G,



G

d) приведение в контакт Соединения G с 10 масс.% Pd/C, метансульфоновой кислотой и растворителем, содержащим воду и 1-пропанол, в условиях, подходящих для получения Соединения L



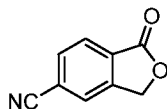
L

и

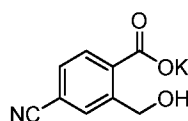
e) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии диметилформаида, N-метилморфолина и ТЗР в условиях, подходящих для получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

26. Способ получения полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, включающий

а) приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила

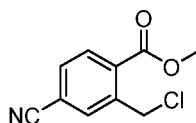


с гидроксидом калия в изопропиловом спирте в условиях, подходящих для получения Соединения А



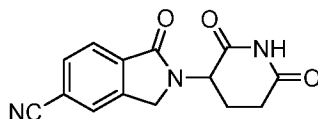
А

б) приведение в контакт Соединения А с 1) диметилсульфатом в диметилацетамиде, 2) N-метилморфолином, 3) метансульфонилхлоридом и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D



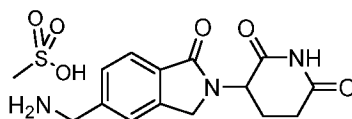
D

с) приведение в контакт Соединения D с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии бромида калия с последующим ii) растворителем, содержащим ацетонитрил и воду, и iii) N,N-диизопропилэтиламином в условиях, подходящих для получения Соединения G,



G

д) приведение в контакт Соединения G с 10 масс.% Pd/C, метансульфоновой кислотой и растворителем, содержащим воду и 1-пропанол, в условиях, подходящих для получения Соединения L



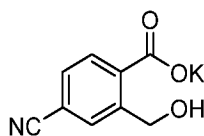
L

и

е) приведение в контакт Соединения L с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии диметилформамида, N-метилморфолина и ТЗР в условиях, подходящих для получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, и

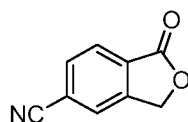
ф) приведение в контакт 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида с муравьиной кислотой и водой при 60°C с получением полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

27. Способ получения Соединения А



А

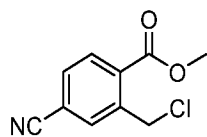
включающий приведение в контакт 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонитрила



с гидроксидом калия и изопропиловым спиртом в условиях, подходящих для получения Соединения А.

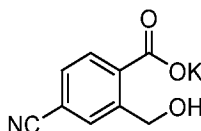
28. Способ по п. 27, в котором контактирование проводят при температуре примерно 35-40°C в течение примерно 2 часов.

29. Способ получения Соединения D



D

включающий приведение в контакт Соединения А



с 1) диметилсульфатом в растворителе; 2) основанием; 3) метансульфонилхлоридом; и 4) хлоридом лития в условиях, подходящих для получения Соединения D.

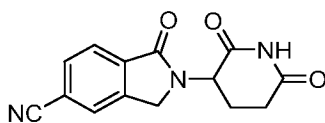
30. Способ по п. 29, в котором приведение в контакт с диметилсульфатом в растворителе проводят при температуре примерно 10°C.

31. Способ по п. 29, в котором реакцию проводят при температуре примерно 35-40°C в течение примерно 1-2 часов.

32. Способ по п. 29, в котором растворителем является диметилацетамид.

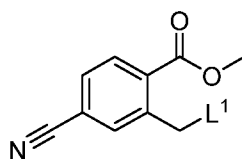
33. Способ по п. 29, в котором основание представляет собой 4-метилморфолин.

34. Способ получения Соединения G



G

включающий приведение в контакт Соединения X



X

где L¹ представляет собой уходящую группу;

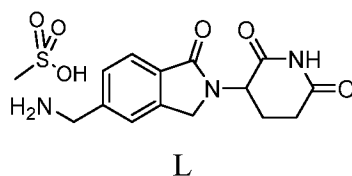
с i) гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии бромида калия с последующим ii) растворителем, содержащим ацетонитрил и воду, и iii) N,N-диизопропилэтиламином в условиях, подходящих для получения Соединения G.

35. Способ по п. 34, в котором L¹ представляет собой хлор.

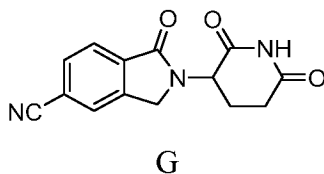
36. Способ по п. 35, в котором основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

37. Способ по п. 35, в котором растворитель содержит ацетонитрил и воду.

38. Способ получения Соединения L



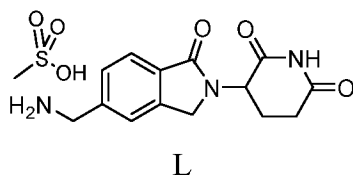
включающий приведение в контакт Соединения G



с 10% сухим палладием на угле, метансульфокислотой, водой и 1-пропанолом в условиях, подходящих для получения Соединения L.

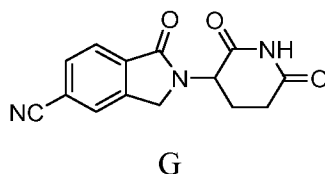
39. Способ получения полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, включающий приведение в контакт 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида с муравьиной кислотой и водой при 60°C с получением полиморфной формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

40. Способ получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, включающий приведение в контакт Соединения L



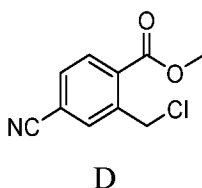
с 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой в присутствии N-метил-2-пирролидона и тионилхлорида в условиях, подходящих для получения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

41. Способ по п. 40, дополнительно включающий приведение в контакт Соединения G



с 10% палладием на угле, метансульфоновой кислотой, 1-пропанолом и водой в условиях, подходящих для получения Соединения L.

42. Способ по п. 41, дополнительно включающий приведение в контакт Соединения D

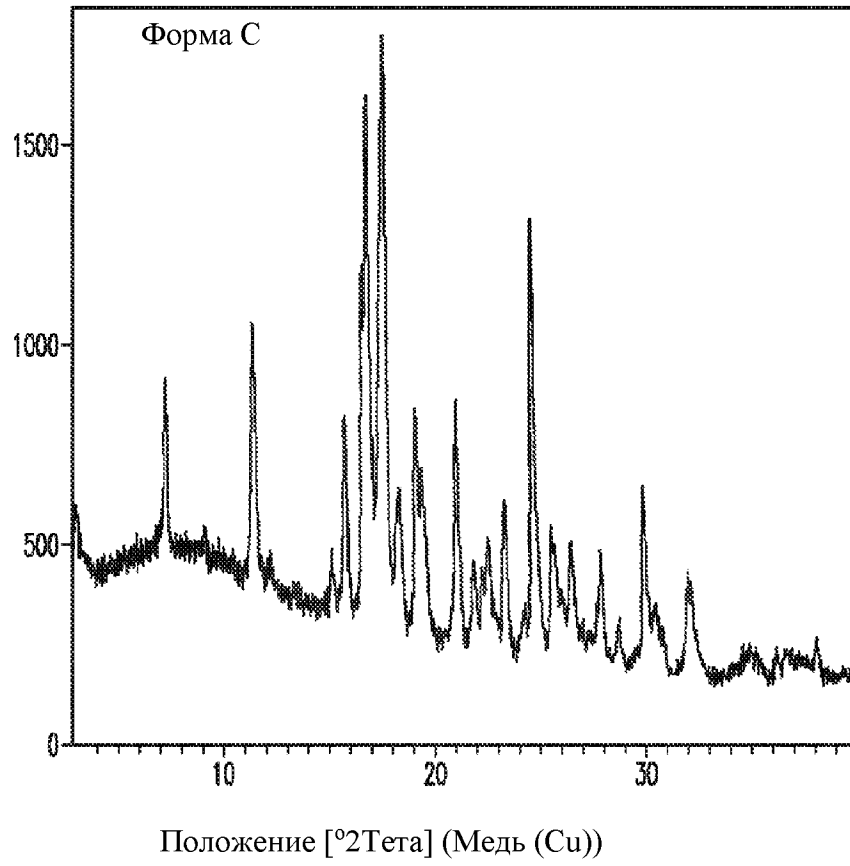


с гидрхлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона в присутствии соли с последующим растворителем и основанием в условиях, подходящих для получения Соединения G.

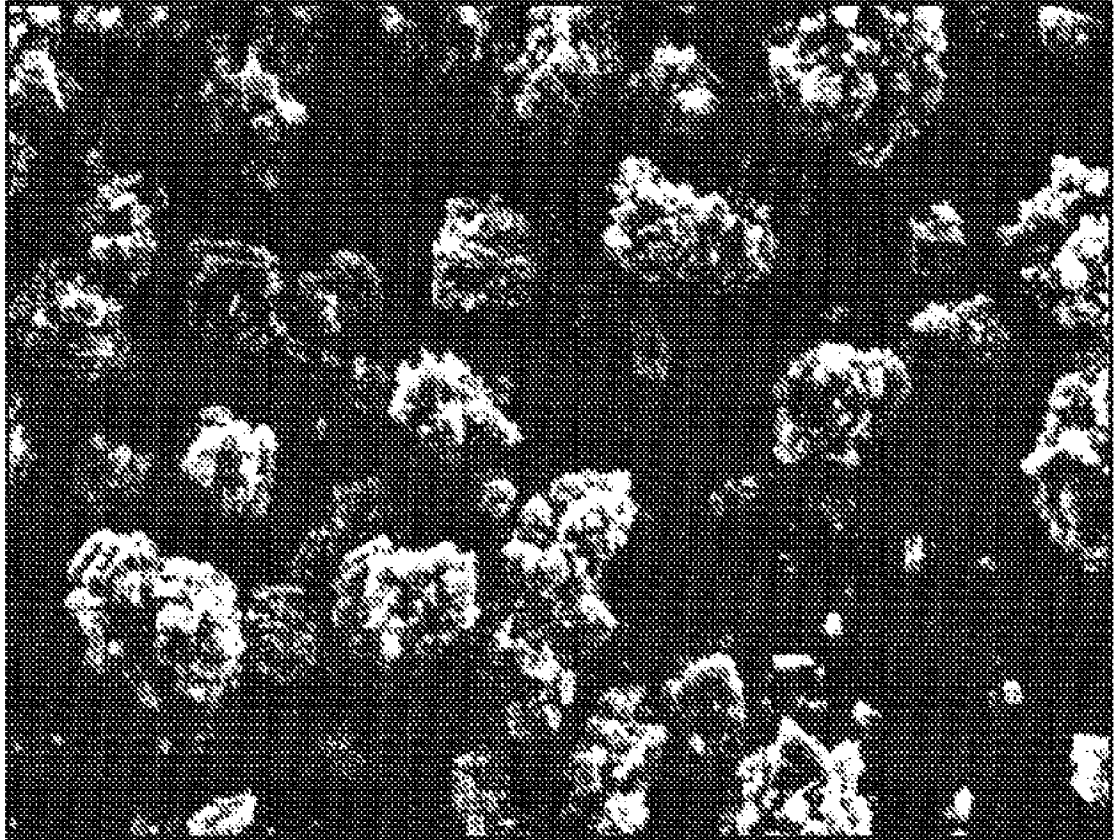
43. Способ по п. 42, в котором соль представляет собой бромид калия или йодид калия.

44. Способ по п. 42, в котором основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.
45. Способ по п. 42, в котором растворитель содержит ацетонитрил.
46. Способ по п. 42, в котором растворитель содержит ацетонитрил и воду.
47. Способ получения формы С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, включающий приведение в контакт 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида с ацетоном с получением смеси, и нагревание смеси в атмосфере азота примерно до 70–75°C при перемешивании.
48. Способ по п. 47, дополнительно включающий охлаждение смеси до комнатной температуры, фильтрацию смеси с получением осадка и сушку осадка.

Отсчеты



ФИГ. 1



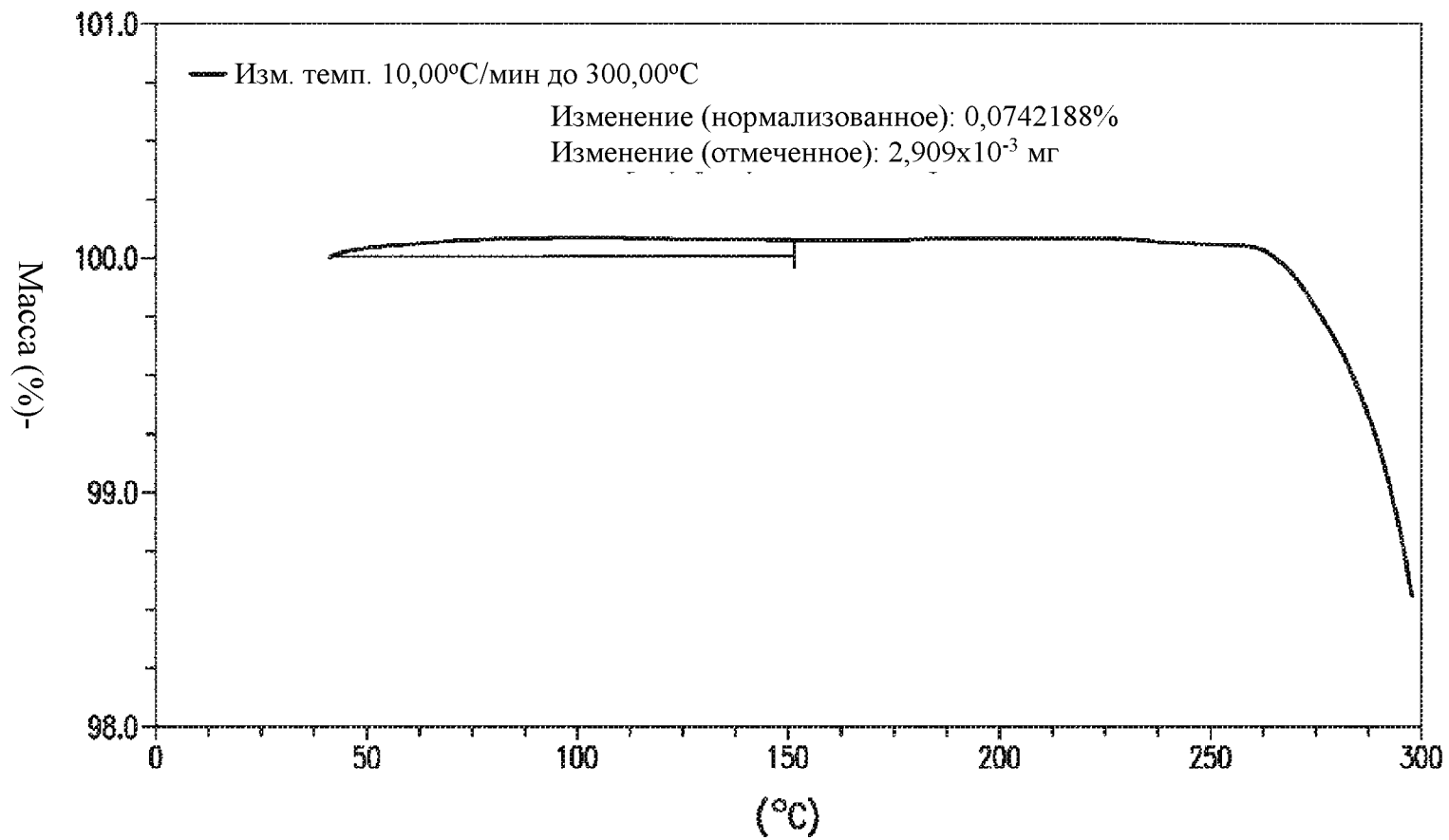
CP-40

25 кВ x300

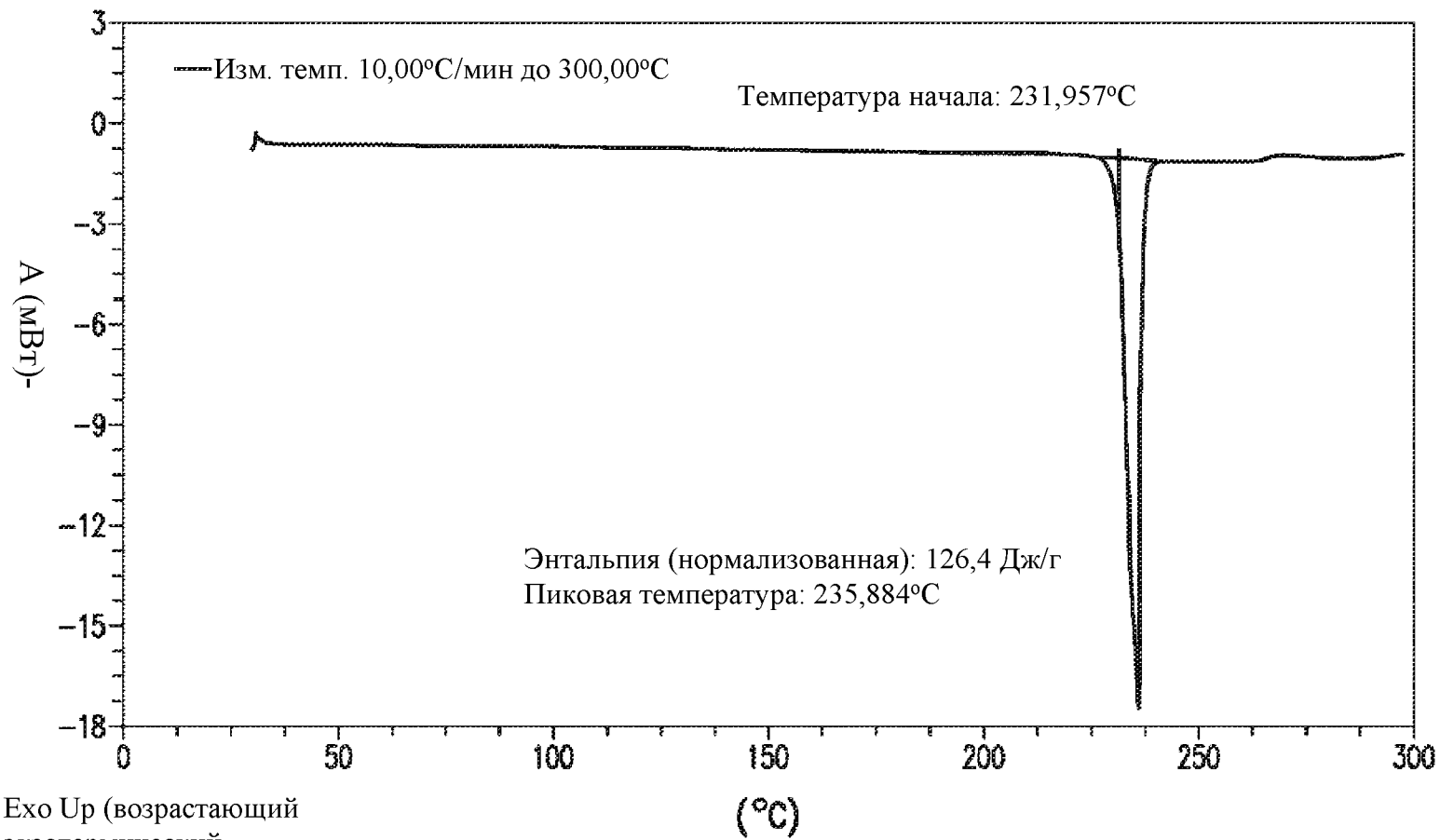
100 мкм

SED
Высокий вак.

ФИГ. 2



ФИГ. 3



47

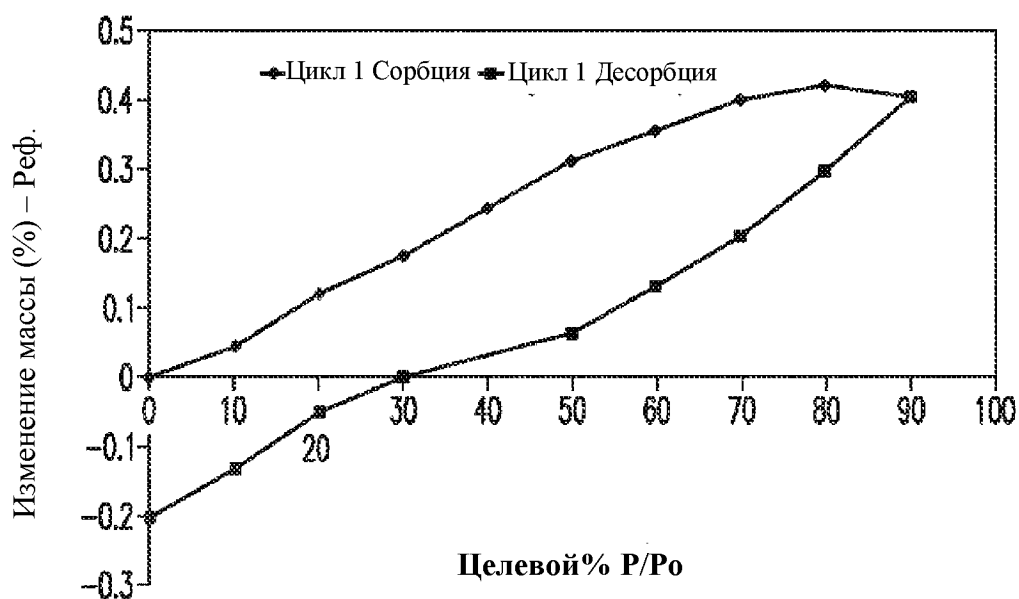
Ехо Up (возрастающий
экзотермический
эффект)

ФИГ. 4

Диаграмма DVS-изотермы

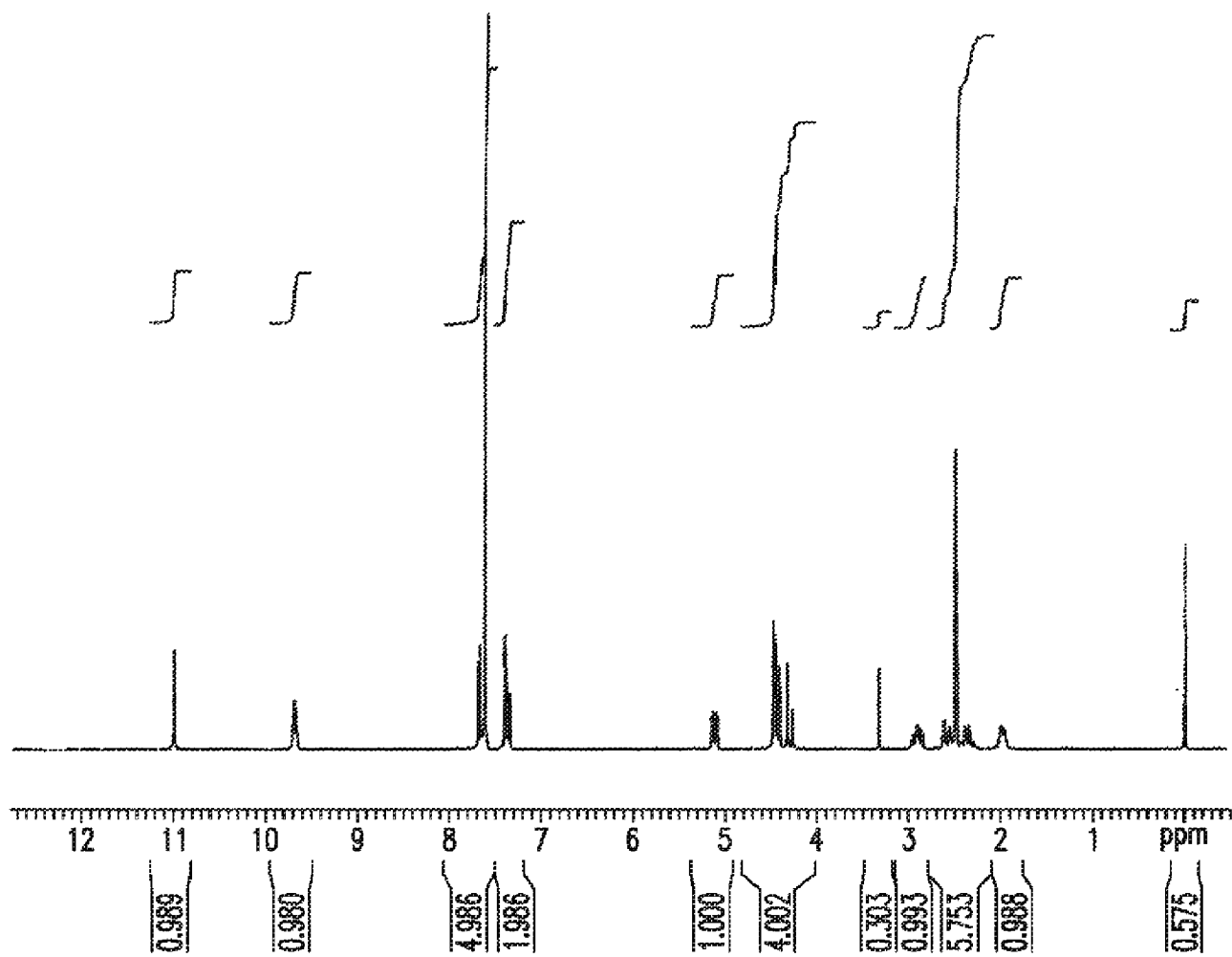
Темп: 25.3°C

MRef: 6.0684

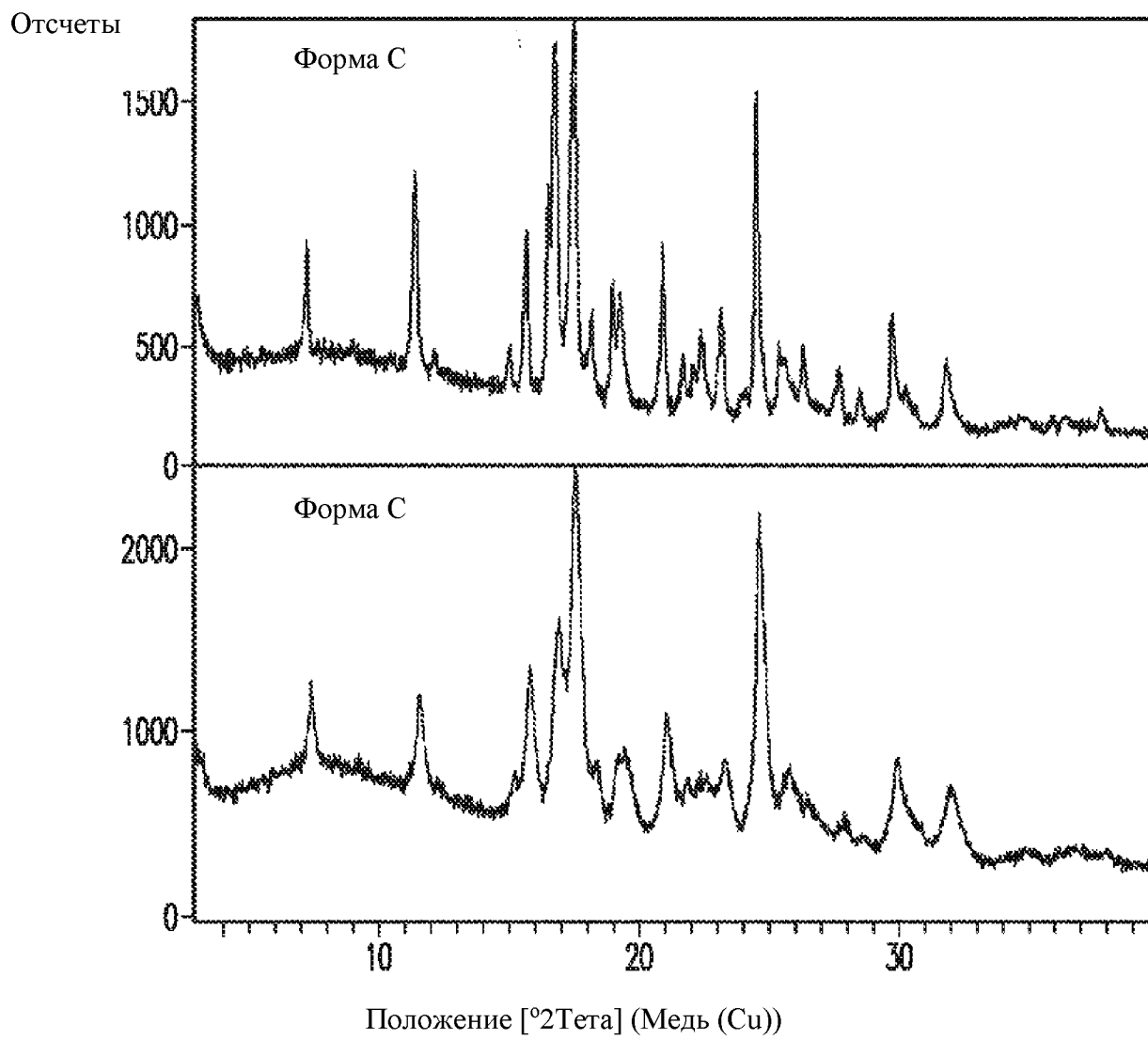


	Целевой % P/Po	Изменение массы (%) – реф.		
		Сорбция	Десорбция	Гистерезис
Цикл 1	0.0	-0.0020	-0.2070	
	10.0	0.0409	-0.1368	-0.1776
	20.0	0.1186	0.0547	-0.1734
	30.0	0.1730	0.0049	-0.1780
	40.0	0.2409	0.0395	-0.2805
	50.0	0.3114	0.0606	-0.2508
	60.0	0.3559	0.1305	-0.2254
	70.0	0.4014	0.2027	-0.1987
	80.0	0.4235	0.2983	-0.1252
	90.0	0.4087	0.4087	

ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7