

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391056 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.08

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.06

(54) СПОСОБ РАЦЕМИЗАЦИИ И ВЫДЕЛЕНИЯ АТРОПОИЗОМЕРОВ 7-ХЛОР-6-ФТОР-1-(2-ИЗОПРОПИЛ-4-МЕТИЛПИРИДИН-3-ИЛ)ПИРИДО[2,3-d]ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)ДИОНА

(31) 63/088,848; 63/162,278

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.07; 2021.03.17

Бивер Мэттью Г., Корбетт Майкл Т.,
Фан Юаньцин, Форд Дэвид Д.,
Парсонс Эндрю Т., Ст-Пьер
Габриэль, Телмесени Рим (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/053859

(87) WO 2022/076623 2022.04.14

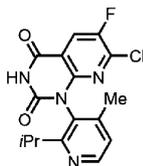
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлен способ, включающий нагревание композиции, содержащей (P)-соединение А или его соль и растворитель, до температуры, составляющей 250-350°C, с образованием рацемизированного соединения А. Также представлен способ выделения (P)-соединения А из композиции, содержащей (P)-соединение А и тартрат, как описано в данном документе. В данном документе дополнительно представлен способ выделения тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции, содержащей тартрат, (P)-соединение А и органический растворитель.



A1

202391056

202391056

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577696EA/042

СПОСОБ РАЦЕМИЗАЦИИ И ВЫДЕЛЕНИЯ АТРОПОИЗОМЕРОВ 7-ХЛОР-6-ФТОР-1-(2-ИЗОПРОПИЛ-4-МЕТИЛПИРИДИН-3-ИЛ)ПИРИДО[2,3-D]ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США №63/088848, поданной 7 октября 2020 г., и предварительной заявки на патент США №63/162278, поданной 17 марта 2021 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Гомолог вирусного онкогена саркомы крыс 2 Кирстен (KRAS) является наиболее часто мутирующим онкогеном рака человека и кодирует гуанозинтрифосфатазу (GTPase), которая циклически переключается между активным состоянием, при связывании с гуанозинтрифосфатом (GTP), и неактивным состоянием, при связывании с гуанозиндифосфатом (GDP), для регуляции сигнальной трансдукции. См., например, Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. “RAS proteins and their regulators in human disease” в Cell 2017;170:17-33.

[3] Мутации KRAS часто связаны с устойчивостью к таргетным терапиям и неблагоприятными исходами у пациентов с раком, однако ни один селективный ингибитор KRAS не был одобрен, несмотря на более чем три десятилетия научных работ вплоть до недавнего времени. См., например, Nadal E, Chen G, Prensner JR, et al. “KRAS-G12C mutation is associated with poor outcome in surgically resected lung adenocarcinoma” в J Thorac Oncol 2014;9:1513-22; Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, et al. “KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer” в Clin Cancer Res 2007;13:2890-6; Fiala O, Buchler T, Mohelnikova-Duchonova B, et al. “G12V and G12A KRAS mutations are associated with poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab” в Tumour Biol 2016;37:6823-30; Lievre A, Bachet J-B, Le Corre D, et al. “KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer” в Cancer Res 2006;66:3992-5; McCormick F. “K-Ras protein as a drug target” в J Mol Med (Berl) 2016;94:253-8; Jones RP, Sutton PA, Evans JP, et al. “Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer” в Br J Cancer 2017;116:923-9; Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. “Drugging the undruggable RAS: mission possible?” в Nat Rev Drug Discov 2014;13:828-51; Ostrem JML, Shokat KM. “Direct small molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design” в Nat Rev Drug Discov 2016;15:771-85; Suzawa K, Offin M, Lu D, et al. “Activation of KRAS mediates resistance to targeted therapy in MET exon 14-mutant non-small cell lung cancer” в Clin Cancer Res 2019;25:1248-60; Clarke PA, Roe T, Swabey K, et al. “Dissecting mechanisms of resistance to targeted drug combination therapy in human colorectal

cancer” в *Oncogene* 2019;38:5076-90; and Del Re M, Rofi E, Restante G, et al. “Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC” в *Oncotarget* 2017;9:6630-43.

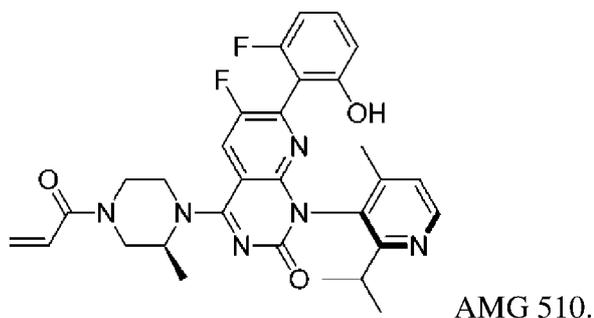
[4] Мутация KRAS p.G12C встречается приблизительно в 13% случаев немелкоклеточного рака легких (NSCLC) и в 1-3% случаев колоректального рака и других солидных видах рака. См., например, Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. “Drugging the undruggable RAS: mission possible?” в *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:828-51; Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, et al. “The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma” в *Cancer Genet* 2016;209:195-8; Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. “Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer” в *Pathol Res Pract* 2009;205:858-62; and Ouerhani S, Elgaai ABA. “The mutational spectrum of HRAS, KRAS, NRAS and FGFR3 genes in bladder cancer” в *Cancer Biomark* 2011-2012;10:259-66.

[5] Мутация глицина в цистеин в положении 12 благоприятствует активной форме белка KRAS, что приводит к преимущественно GTP-связанному онкобелку KRAS и усиленной пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. См., например, Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. “K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions” в *Nature* 2013;503:548-51, и Kargbo RB. “Inhibitors of G12C mutant Ras proteins for the treatment of cancers” в *ACS Med Chem Lett* 2018;10:10-1.

[6] Мутировавшие остатки цистеина находятся после кармана (P2) области переключения II. Карман P2 представлен только в неактивной GDP-связанной конформации KRAS и был использован для создания ковалентных ингибиторов KRAS G12C. См., например, Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. “K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions” в *Nature* 2013;503:548-51; Lito P, Solomon M, Li L-S, Hansen R, Rosen N. “Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism” в *Science* 2016;351:604-8; и Patricelli MP, Janes MR, Li L-S, et al. “Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state” в *Cancer Discov* 2016;6:316-29.

[7] AMG 510 представляет собой малую молекулу, которая специфически и необратимо ингибирует KRAS^{G12C} посредством уникального взаимодействия с карманом P2. Ингибитор захватывает KRAS^{G12C} в неактивном GDP-связанном состоянии путем механизма, аналогичного описанному для других ингибиторов KRAS^{G12C}. См., например, Lito P, Solomon M, Li L-S, Hansen R, Rosen N. “Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism” в *Science* 2016;351:604-8. Доклинические исследования продемонстрировали, что AMG 510 ингибировал практически все обнаруживаемое фосфорилирование киназы, регулируемое внеклеточным сигналом (ERK), основным последующим эффектором KRAS, что приводит к стойкой полной регрессии опухоли у мышей с опухолями KRAS p.G12C. См., например, Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. “The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity” в *Nature* 2019; 575:217-23.

[8] AMG 510 характеризуется следующей химической структурой:

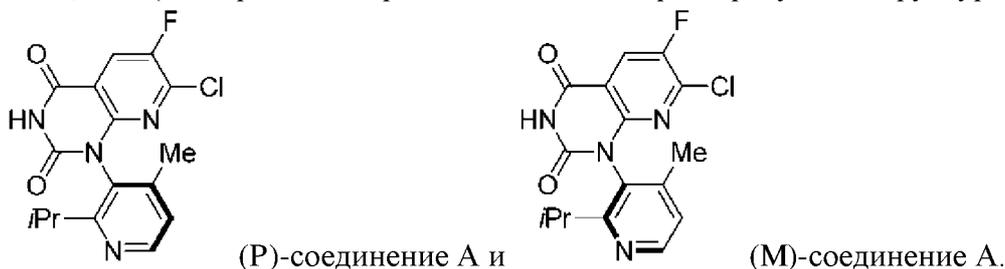


Соединение содержит атропоизомерный хиральный центр, где (M)-конфигурация (показанная выше) является более активной в целевом белке, чем (P)-конфигурация.

[9] Одно синтетическое промежуточное соединение в синтезе AMG 510 представляет собой соединение А, которое имеет название по IUPAC 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и характеризуется структурой:



[10] (P)- и (M)-атропоизомеры соединения А характеризуются структурой:



(M)-соединение А переносят в качестве сырья в синтез AMG 510, а (P)-соединение А удаляют в поток отходов.

[11] Разделение (M)- и (P)-соединения А может быть достигнуто с помощью различных способов. Например, соединение А может быть смешано с дибензоилвинной кислотой (DBTA) с образованием сокристалла DBTA каждого из (P)- и (M)-атропоизомеров, причем кристаллический тартрат (M)-соединения А отделяют от смеси, оставляя тартрат (P)-соединения А в исходном растворе.

[12] Когда используется кристаллизация соли DBTA и (M)-соединения, это приводит к образованию отработанного раствора (P)-соединения А и дибензоилвинной кислоты. Это общее хиральное разделение соединения А с помощью (+)-дибензоил-D-винной кислоты [(+)-DBTA; CAS 17026-42-5] показано на схеме 1.

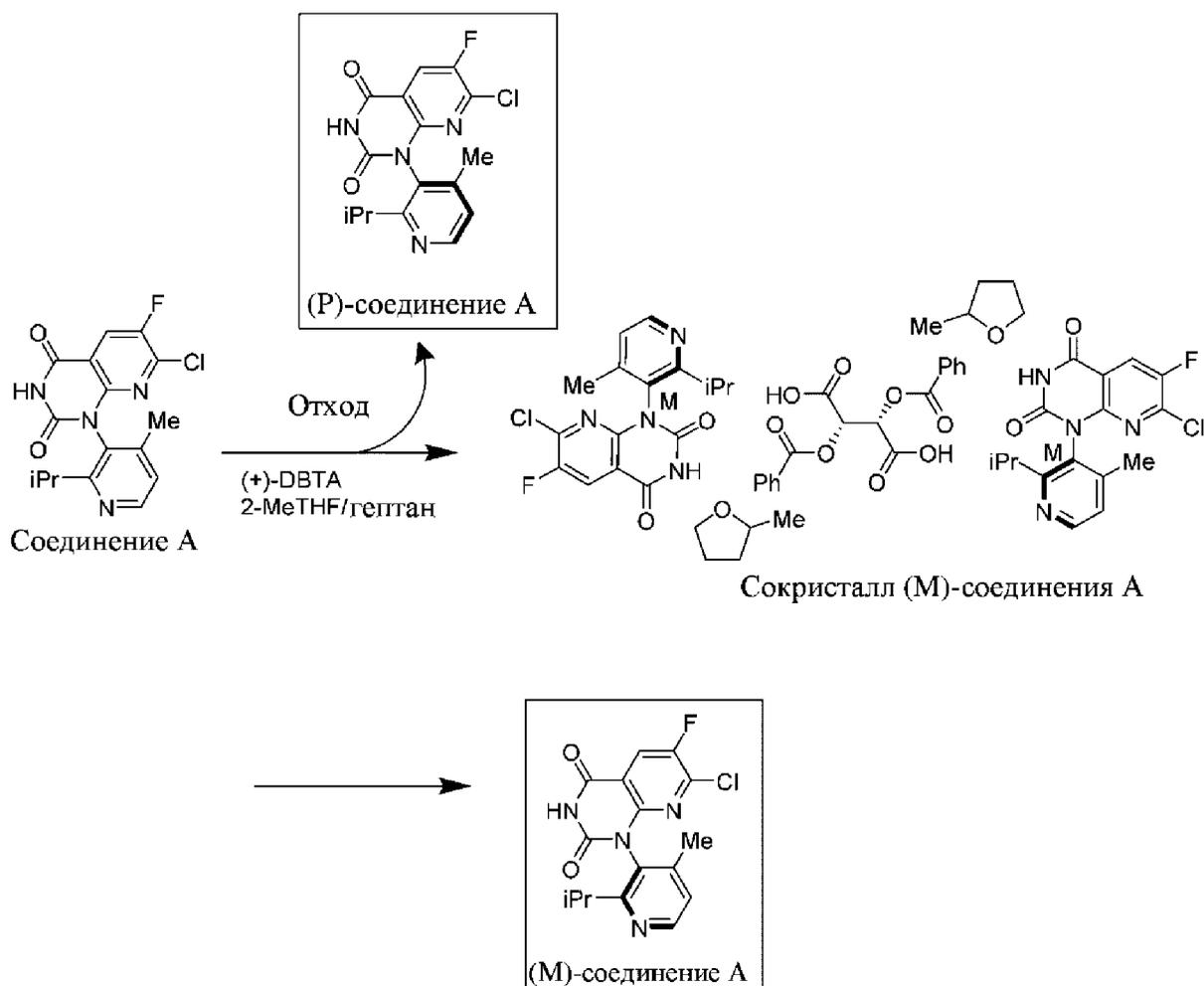


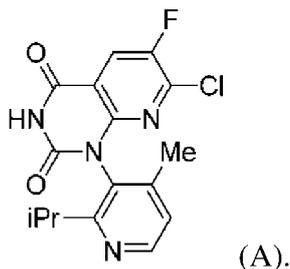
Схема 1. Разделение соединения А с помощью DBTA.

[13] Хотя этот способ предусматривает (M)-соединение А с высокой стереохимической чистотой, максимальный теоретический выход ограничен только 50%, поскольку половина материала (т. е. тартрат (P)-соединения А) остается в исходном растворе, который переходит в поток отходов способа. Кроме того, одна молекула (+)-DBTA обеспечивает выделение двух молекул (M)-соединения А посредством образования сокристалла, как определено с помощью рентгеноструктурного анализа. При этом только 0,25 эквивалента DBTA используется для выделения 0,5 эквивалента (M)-соединения А (рацемическое соединение А : 0,5 экв. (M)-соединения А и 0,5 экв. (P)-соединения А). Однако для максимального увеличения энантиомерного избытка (%ee) (M)-соединения А и степени извлечения в способ загружают 3,0 эквивалента (+)-DBTA, что приводит к потере 2,75 эквивалента в конечном потоке жидкости с (P)-соединением А.

[14] Ввиду вышеуказанного, существует потребность в эффективных, масштабируемых, рентабельных способах выделения (P)-соединения А из смеси и повторного использования (P)-соединения А для регенерации рацемического соединения А. Кроме того, также существует потребность в повторном использовании и выделении тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции, содержащей тартрат, (P)-соединение А и органический растворитель.

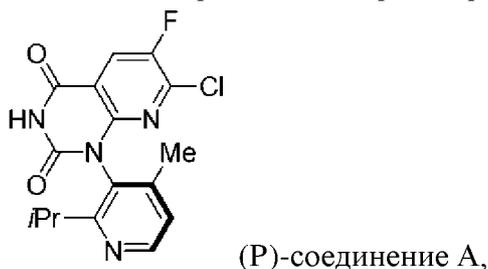
Сущность изобретения

[15] Настоящее изобретение предусматривает способы, включающие нагревание композиции, содержащей (P)-соединение А или его соль и растворитель, до температуры, составляющей 250–350°C, с образованием рацемизированного соединения А,



[16] Настоящее изобретение также предусматривает способы выделения (P)-соединения А из композиции, содержащей (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель, включающие смешивание композиции и водного раствора основания с удалением тартрата и получение второй композиции, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель.

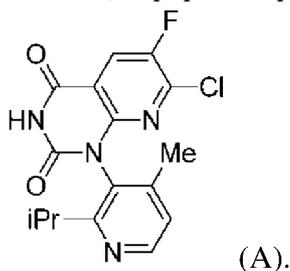
[17] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы выделения тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции, содержащей тартрат, (P)-соединение А и органический растворитель,



включающие: (а) смешивание композиции и водного раствора основания с образованием двухосновной соли на основе тартрата в водной фазе; (б) отделение водной фазы от органической фазы, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель; и (с) добавление водной фазы к водному раствору кислоты с образованием композиции, содержащей тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат.

Подробное описание

[18] В данном документе представлены способы получения рацемизированного соединения А из (P)-соединения А или его соли и из смесей, содержащих (P)-соединение А или его соль, тартрат и органический растворитель.



Настоящее изобретение предусматривает способы получения (P)-соединения А и рацемизированного соединения А из сырья, которое ранее рассматривалось как потоки

отходов.

[19] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы рацемизации (P)-соединения А или его соли с образованием рацемизированного соединения А. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также предусматривает способы выделения (P)-соединения А из композиции, содержащей (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель. Рацемизированное соединение А и выделенное (P)-соединение А, полученное из способов, раскрытых в данном документе, могут быть использованы в качестве, например, исходного материала, синтетического промежуточного соединения и т. д., в способах синтеза AMG510.

[20] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы получения рацемизированного соединения А из (P)-соединения А, его сокристалла или соли (P)-соединения А или его сокристалла. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы получения рацемизированного соединения А из смесей, содержащих (P)-соединение А, его сокристалл, соль (P)-соединения А или его сокристалл, тартрат и органический растворитель.

[21] До настоящего изобретения затраты времени и энергии, связанные с широкомасштабным эффективным повторным использованием/регенерацией/рацемизацией/выделением (P)-соединения А, были слишком высокими, так что способы были неосуществимы, в частности, в промышленном масштабе. Например, энергетический барьер вращения вокруг осевого стереоцентра для превращения (M)-атропоизомера соединения А в (P)-атропоизомер соединения А рассчитывают как составляющий приблизительно 42 ккал/моль. Этот высокоэнергетический барьер соответствует продолжительности реакции, составляющей более чем 1×10^9 лет для типичной химической реакции первого порядка, в данном случае рацемизации, до завершения при проведении при 20°C.

[22] Кроме того, другие обычные условия для выделения (P)-соединения А из смеси, содержащей тартрат и органический растворитель, такие как промывание водными растворами гидроксида натрия или карбоната натрия или хроматографические разделения с применением силикагеля, не подходят для эффективных, крупномасштабных операций из-за низких выходов.

[23] В различных вариантах осуществления раскрытые способы предусматривают источник (M)-соединения А, который будет в ином случае оказываться в потоке отходов, получаемый путем рацемизации отходов (P)-соединения А с образованием (M)-соединения А. При этом раскрытый способ рацемизации (P)-соединения А или его соли преимущественно улучшает общую эффективность способов, в которых используется соединение А в качестве сырья. Например, рацемизация (P)-соединения А или его соли для образования рацемизированного соединения А позволяет производить меньшее количество партий при сниженных затратах и с меньшим количеством отходов.

Способ рацемизации (P)-соединения А

[24] Настоящее изобретение предусматривает способы рацемизации (P)-соединения А для получения рацемизированного соединения А. При использовании в данном документе «рацемизированное соединение А» относится к соединению А, которое обладает более низкой стереохимической чистотой (при измерении по процентному энантиомерному избытку - %ее или в качестве альтернативы как энантиомерное соотношение P/M), чем исходный материал (P)-соединения А. В некоторых случаях (P)-соединение А или его соль характеризуется %ее, составляющим 50% или больше (например, соотношение 75:25 P/M) или %ее, составляющим 75% или больше (например, соотношение 87,5:12,5 P/M) в композиции перед нагреванием. В некоторых случаях (P)-соединение А или его соль характеризуется %ее, составляющим 90% или больше (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% ее перед нагреванием). В различных вариантах осуществления, где (P)-соединение представляет собой исходный материал, полученный из исходных растворов, собранных при хиральном разделении, (P)-соединение А характеризуется %ее, составляющим 70-80% (т. е. соотношение P/M от 90:10 до 85:15, или 89:11, 88:12, 87:13, или 86:14). В некоторых вариантах осуществления (P)-соединение А или его соль характеризуется 76% ее (т. е. 88:12 P/M).

[25] Как описано в данном документе, в различных вариантах осуществления совместно с другими описанными выше и ниже вариантами осуществления композиция, содержащая (P)-соединение А, и вторая композиция, содержащая (P)-соединение А, дополнительно содержит (M)-соединение А. В различных случаях композиция, содержащая (P)-соединение А, или вторая композиция, содержащая (P)-соединение А, содержит смесь 88:12 P/M (например, 24% рацемического соединения А и 76% (P)-соединения А). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают выделение соединения А, в виде рацемата, из второй композиции. Без ограничения какой-либо конкретной теорией было установлено, что растворимость рацемического соединения А существенно отличается от растворимости (P)-соединения А в различных растворителях, так что рацемическое соединение А отверждается из раствора, тогда как (P)-соединение А остается в растворе. В некоторых вариантах осуществления растворитель раствора содержит анизол. В некоторых вариантах осуществления твердое рацемическое соединение А может быть отделено или выделено из (P)-соединения А в растворе с помощью фильтрования, при этом твердое рацемическое соединение А отфильтровывают из раствора, оставляя (P)-соединение А в фильтрате. В качестве альтернативы или дополнительно (P)-соединение А может быть экстрагировано с помощью подходящего органического растворителя (например, анизола) для получения раствора (P)-соединения А в органическом растворителе, оставляя твердое вещество, содержащее рацемат соединения А.

[26] Полученное рацемизированное соединение А, предусмотренное раскрытыми способами, характеризуется стереохимической чистотой (например, %ее) после нагревания, которая ниже, чем у исходного (P)-соединения А. В различных вариантах

осуществления рацемизированное соединение А характеризуется 50% ее или меньше после нагревания. В различных вариантах осуществления рацемизированное соединение А характеризуется % ее, составляющим 30% или меньше, после нагревания. В некоторых вариантах осуществления рацемизированное соединение А характеризуется %ее, составляющим 0-45%, или 0-40%, или 0-35%, или 0-30%, или 0-25%.

[27] Способы, раскрытые в данном документе, для рацемизации соединения А являются такими, что соединение рацемизируют, но с минимальным разложением или разрушением, о чем свидетельствует количество примесей, измеренное в полученном рацемизированном соединении А. Подходящие условия для оценки примесей соединения А можно найти в примерах, описанных ниже. Например, примеси могут быть оценены с помощью HPLC, используя нормальные или обращенно-фазовые условия и хиральные или ахиральные колонки. В различных вариантах осуществления рацемизированное соединение А содержит менее 10 вес. % примесей при определении с помощью хроматографии, например, 9 вес. % или меньше, 8 вес. % или меньше, 7 вес. % или меньше, 6 вес. % или меньше, 5 вес. % или меньше, 4 вес. % или меньше, 3 вес. % или меньше, 2 вес. % или меньше, 1 вес. % или меньше или 0,5 вес. % или меньше примесей, как определено с помощью хроматографии. В различных вариантах осуществления рацемизированное соединение А содержит менее 5 вес. % примесей, как определено с помощью хроматографии. В различных вариантах осуществления рацемизированное соединение А содержит менее 2 вес. % примесей, как определено с помощью хроматографии.

[28] Способы рацемизации (P)-соединения А включают нагревание композиции, содержащей (P)-соединение А или его соль и растворитель, до температуры, составляющей 250-350°C, с образованием рацемизированного соединения А.

[29] **Температура.** Способы, раскрытые в данном документе, осуществляют при температурах, обычно не связанных с условиями, используемыми в ходе синтеза фармацевтических активных ингредиентов. Неожиданно было установлено, что раскрытые способы могут быть проведены при повышенных температурах, необходимых для обеспечения подходящей продолжительности реакции (например, часов или минут по сравнению с годами), так что рацемизация (P)-соединения А или его соли, как описано в данном документе, является осуществимой, например, происходит с подходящим выходом, в частности, в промышленном масштабе, для реализации снижения расходов и снижения отходов, связанных с этими способами.

[30] В различных вариантах осуществления композицию, содержащую (P)-соединение А или его соль и растворитель, нагревают до температуры, составляющей 250°C или больше, например, 255°C, 260°C, 265°C, 270°C, 275°C, 280°C, 285°C, 290°C, 295°C или 300°C или больше. В качестве альтернативы или дополнительно в различных вариантах осуществления раскрытую композицию нагревают до температуры, составляющей 350°C или меньше, например, 345°C, 340°C, 335°C, 330°C, 325°C, 320°C, 315°C, 310°C или 305°C или меньше. Таким образом, композиция, содержащая (P)-

соединение А или его соль и растворитель, может быть нагрета до температуры, ограниченной и включающей любые из вышеуказанных конечных точек (например, температура 250-350°C, или 255-345°C, 260-340°C, 265-335°C, 270-330°C, 275-325°C, 280-320°C, 285-315°C, 290-310°C или 295-305°C).

[31] В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую (P)-соединение А или его соль, нагревают до температуры, составляющей 300-325°C. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую (P)-соединение А или его соль, нагревают до температуры, составляющей 305-320°C. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую (P)-соединение А или его соль, нагревают до температуры, составляющей 310°C. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую (P)-соединение А или его соль, нагревают до температуры, составляющей 315°C.

[32] **Растворитель.** Растворитель может быть любым подходящим растворителем, описанным в данном документе. Ввиду температур раскрытого способа, растворитель(-и) желательно является стабильным при температурах способа. Например, хорошо известно, что некоторые растворители могут подвергаться термическому разложению при высоких температурах (например, DMSO и (1S,5R)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (дигидролевоглюкозенон, CYRENE™) могут разлагаться при 300°C). Разложение растворителя нежелательно, поскольку побочные продукты разложения могут приводить к побочным продуктам и/или более низким выходам рацемизированного соединения А. Таким образом, растворитель выбирают так, чтобы он характеризовался минимальным или не обладал термическим разложением в условиях способа.

[33] Кроме того, желательно, чтобы растворитель являлся инертным, например, растворитель не должен взаимодействовать с (P)-соединением А или соединением А, чтобы приводить к разложению (P)-соединения А или соединения А или к снижению химического или стереохимического выхода способа.

[34] В различных вариантах осуществления органический растворитель представляет собой неполярный растворитель. При использовании в данном документе «неполярный» относится к растворителю с диэлектрической константой (ϵ), составляющей 10 или меньше, если измерено при температуре 20-25°C. Диэлектрическая константа большинства растворителей указана в литературных источниках.

[35] Растворитель может характеризоваться любой подходящей температурой кипения при условии, что растворитель является стабильным при условиях способа (например, температурах и давлениях реакции), так что растворитель не подвергается значительному термическому разложению. Растворитель может характеризоваться температурой кипения, составляющей 80°C или больше, например, 90°C или больше, 100°C или больше, 110°C или больше, 120°C или больше, 130°C или больше, 140°C или больше, 150°C или больше, 160°C или больше, 170°C или больше, 180°C или больше, 190°C или больше или 200°C или больше. В качестве альтернативы или дополнительно растворитель может характеризоваться температурой кипения, составляющей 320°C или

меньше, например, 310°C или меньше, 300°C или меньше, 290°C или меньше, 280°C или меньше, 270°C или меньше, 260°C или меньше, 250°C или меньше, 240°C или меньше, 230°C или меньше, 220°C или меньше или 210°C или меньше. Таким образом, растворитель может характеризоваться температурой кипения, ограниченной и включающей любые из вышеуказанных конечных точек (например, 80-320°C, 90-310°C, 100-300°C, 110-290°C, 120-280°C, 130-270°C, 140-260°C, 150-250°C, 160-240°C, 170-230°C, 180-220°C или 190-210°C).

[36] В некоторых случаях растворитель предусматривает один или несколько органических растворителей. В случаях, когда растворитель предусматривает более одного растворителя, свойства объема растворителя являются такими, как описано в данном документе для отдельного растворителя (например, стабильный, инертный, минимальное разложение и т. д.).

[37] Рассматриваемые неполярные растворители включают без ограничения анизол, бензол, бромбензол, тетрагидрофуран, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, дибутиловый эфир, дихлорбензол, дибензиловый эфир, дихлорметан, диоксан, дифениловый эфир, 1-октадецен, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, толуол, трихлорэтилен и ксилол или их комбинацию. В различных вариантах осуществления растворитель предусматривает дифениловый эфир, 1-октадецен, анизол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает дифениловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает 1-октадецен. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает анизол.

[38] **Давление.** В различных вариантах осуществления рацемизацию посредством нагревания осуществляют при повышенном давлении (более 0,1 МПа). В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при 1,5 МПа или больше, например, 1,6 МПа или больше, 1,7 МПа или больше, 1,8 МПа или больше, 1,9 МПа или больше, 2,0 МПа или больше, 2,1 МПа или больше, 2,2 МПа или больше, 2,3 МПа или больше, 2,4 МПа или больше, 2,5 МПа или больше, 2,6 МПа или больше, 2,7 МПа или больше, 2,8 МПа или больше, 2,9 МПа или больше, 3,0 МПа или больше, 3,1 МПа или больше, 3,2 МПа или больше, 3,3 МПа или больше, 3,4 МПа или больше или 3,5 МПа или больше. В качестве альтернативы или дополнительно в некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при 7,0 МПа или меньше, например, 6,9 МПа или меньше, 6,8 МПа или меньше, 6,7 МПа или меньше, 6,6 МПа или меньше, 6,5 МПа или меньше, 6,4 МПа или меньше, 6,3 МПа или меньше, 6,2 МПа или меньше, 6,1 МПа или меньше, 6,0 МПа или меньше, 5,9 МПа или меньше, 5,8 МПа или меньше, 5,7 МПа или меньше, 5,6 МПа или меньше, 5,5 МПа или меньше, 5,4 МПа или меньше, 5,3 МПа или меньше, 5,2 МПа или меньше, 5,1 МПа или меньше, 5,0 МПа или меньше, 4,9 МПа или меньше, 4,8 МПа или меньше, 4,7 МПа или меньше, 4,6 МПа или меньше, 4,5 МПа или меньше, 4,4 МПа или меньше, 4,3 МПа или меньше, 4,2 МПа или меньше, 4,1 МПа или меньше, 4,0 МПа или меньше, 3,9 МПа или меньше, 3,8 МПа или меньше, 3,7 МПа или меньше или 3,6

МПа или меньше. Таким образом, нагревание может быть проведено под любым давлением, ограниченным и включающим любые из вышеуказанных конечных точек. Например, нагревание может быть проведено под давлением 1,5-7,0 МПа, 1,6-6,9 МПа, 1,7-6,8 МПа, 1,8-6,7 МПа, 1,9-6,6 МПа, 2,0-6,5 МПа, 2,1-6,4 МПа, 2,2-6,3 МПа, 2,3-6,2 МПа, 2,4-6,1 МПа, 2,5-6,0 МПа, 2,6-5,9 МПа, 2,7-5,8 МПа, 2,8-5,7 МПа, 2,9-5,6 МПа, 3,0-5,5 МПа, 3,1-5,4 МПа, 3,2-5,3 МПа, 3,3-5,2 МПа, 3,4-5,1 МПа, 3,5-5,0 МПа, 3,6-4,9 МПа, 3,7-4,8 МПа, 3,8-4,7 МПа, 3,9-4,6 МПа, 4,0-4,5 МПа, 4,1-4,4 МПа или 4,2-4,3 МПа.

[39] **Продолжительность реакции.** Раскрытые способы предусматривают коммерчески соответствующую продолжительность реакции для рацемизации соединения А. Способы, раскрытые в данном документе, предусматривают рацемизированное соединение А в масштабе продолжительности реакции, составляющем часы или минуты, а не года. В различных вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение от 5 минут до 12 часов, например, 15, 30 или 45 минут или больше. В некоторых случаях нагревание осуществляют в течение 12 часов или меньше, например, 11,5 часов или меньше, 11 часов или меньше, 10,5 часов или меньше, 10 часов или меньше, 9,5 часов или меньше, 9 часов или меньше, 8,5 часов или меньше, 8 часов или меньше, 7,5 часов или меньше, 7 часов или меньше, 6,5 часов или меньше, 6 часов или меньше, 5,5 часов или меньше, 5 часов или меньше, 4,5 часов или меньше, 4 часов или меньше, 3,5 часов или меньше, 3 часов или меньше, 2,5 часов или меньше, 2 часов или меньше, 1,5 часов или меньше или 1 часа или меньше. В различных вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение 1-4 часов.

[40] **Применение рацемизированного соединения А.** Как описано в данном документе, раскрытые способы рацемизации (P)-соединения А могут быть включены в синтез AMG 510 с получением (M)-соединения (А), которое может быть введено в синтез AMG 510, например, как раскрыто в патенте США №10519146 (пример 41-1).

[41] В различных вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают подвергание рацемизированного соединения (А) хиральному разделению, используя тартрат (такой как дибензоилвинная кислота) для кристаллизации (M)-соединения А в виде кристалла тартрата, при этом разделяя (P)-соединение А и (M)-соединение А. (M)-соединение А может быть затем использовано в синтезе AMG 510 (например, превращать в AMG 510). Исходный раствор со стадии кристаллизации, содержащий (P)-соединение А, может быть введен для повторного использования снова посредством способа рацемизации, как раскрыто в данном документе.

[42] Выделение (M)-соединения А из рацемизированного соединения А может быть осуществлено посредством ряда способов, отличных от хиральной кристаллизации с тартратом. В различных вариантах осуществления рацемизированное соединение А может быть подвергнуто хроматографии с псевдодвижущимся слоем (SMB) с отделением (P)-соединения А и (M)-соединения А.

[43] Другие тартраты, которые могут быть использованы в раскрытых способах, предусматривают, например, (+)-ди-О, O'-толуоил-(D)-винную кислоту, (-)-ди-О, O'-

толуоил-(L)-винную кислоту, (+)-ди-О, О'-бензоил-(D)-винную кислоту и (-)-ди-О, О'-бензоил-(L)-винную кислоту.

Способ выделения (P)-соединения А из раствора тартрата

[44] Другие обычные способы выделения (P)-соединения А из композиции, содержащей значительные концентрации тартрата, не были осуществимы. Например, эффективное удаление высоких уровней дибензоилвинной кислоты, DBTA (приблизительно 23 вес. %) в крупном масштабе представляло собой значительную проблему, делая обычные способы непрактичными. Удаление DBTA являлось сложной задачей, поскольку происходило значительное осаждение DBTA и неудовлетворительное распределение (P)-соединения А между органическим и водным слоями, что приводило к низким выходам выделенного (P)-соединения А.

[45] Было установлено, что выделение (P)-соединения А из композиции, содержащей тартрат, (P)-соединение А и органический растворитель, может быть осуществлено в промышленном масштабе синтеза с применением соответствующего основания и способов экстракции. Таким образом, в данном документе представлены способы выделения (P)-соединения А из композиции, содержащей (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель, при этом способ включает смешивание композиции и водного раствора основания с удалением тартрата (в водный раствор основания) и второй композиции, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель. В различных вариантах осуществления композицию, содержащую (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель, добавляют в водный раствор основания. В различных вариантах осуществления тартрат представляет собой дибензоилвинную кислоту (например, (+)-DBTA). В различных вариантах осуществления композиция, содержащая (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель, содержит тартрат в концентрации 10-50 вес. %, например, тартрат в концентрации 15-30 вес. % или тартрат в концентрации 20-25 вес. %. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит тартрат в концентрации 23 вес. %.

[46] **Основание.** Раскрытые способы включают смешивание водного раствора основания с композицией, содержащей (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель. Это смешивание приводит к двухфазной системе, где водный раствор основания депротонирует тартрат в композиции и растворяет его в водной фазе, оставляя (P)-соединение А в органической фазе с органическим растворителем. Фазы могут быть разделены и органическая фаза (P)-соединения А может быть использована в дальнейших способах, как раскрыто в данном документе, например, в способах рацемизации, обсуждаемых выше.

[47] Подходящие основания представляют собой основания, которые могут депротонировать тартрат с образованием соли тартрата, которая является растворимой в водном растворе. Например, водный раствор основания способен растворять депротонированный тартрат. Если основание не характеризуется подходящей растворимостью в водном растворе или обеспечивает подходящую растворимость ионных

частиц, которые присутствуют (или образуются), тогда тартрат образует осадки в водном растворе, которые снижают эффективность способа, при этом приводя к более низким выходам выделенного (P)-соединения А.

[48] Рассматриваемые основания включают, например, гидроксид, фосфат, карбонат или гидрокарбонатную соль щелочного или щелочно-земельного металла и их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата дикалия и их комбинации. В различных вариантах осуществления основание представляет собой калиевую соль. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонатную соль щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3). Без ограничения какой-либо конкретной теорией карбонат калия (K_2CO_3) обеспечивает подходящую растворимость тартратной соли, а также обеспечивает эффективное разделение фаз между органической фазой и водной фазой при условиях способа, при этом преимущественно обеспечивая минимальное осаждение и подходящую степень выделения (P)-соединения А, в некоторых случаях, составляющую более 90% извлечения из композиции.

[49] В различных случаях концентрация водного раствора основания составляет 10 вес. % или больше, например, 11 вес. % или больше, 12 вес. % или больше, 13 вес. % или больше, 14 вес. % или больше, 15 вес. % или больше, 16 вес. % или больше, 17 вес. % или больше, 18 вес. % или больше, 19 вес. % или больше, 20 вес. % или больше, 21 вес. % или больше, 22 вес. % или больше, 23 вес. % или больше, 24 вес. % или больше или 25 вес. % или больше. В различных случаях концентрация водного раствора основания, как правило, составляет 35 вес. % или меньше, например, 34 вес. % или меньше, 33 вес. % или меньше, 32 вес. % или меньше, 31 вес. % или меньше, 30 вес. % или меньше, 29 вес. % или меньше, 28 вес. % или меньше, 27 вес. % или меньше или 26 вес. % или меньше. Водный раствор основания может характеризоваться концентрацией, ограниченной и включающей любые из вышеуказанных конечных точек (например, 10-35 вес. %, 11-34 вес. %, 12-33 вес. %, 13-32 вес. %, 14-31 вес. %, 15-30 вес. %, 16-29 вес. %, 17-28 вес. %, 18-27 вес. %, 19-26 вес. %, 20-25 вес. %, 21-24 вес. % или 22-23 вес. %). В некоторых конкретных случаях если основание представляет собой карбонат калия, водный раствор основания может характеризоваться концентрацией, составляющей 10-20 вес. % карбоната калия в воде. Например, в различных случаях концентрация основания может составлять 10 вес. %, 11 вес. %, 12 вес. %, 13 вес. %, 14 вес. %, 15 вес. %, 16 вес. %, 17 вес. %, 18 вес. %, 19 вес. % или 20 вес. % карбоната калия в воде.

[50] В различных вариантах осуществления основание присутствует в количестве, составляющем 2 или более молярных эквивалентов на моль (P)-соединения А (например, 2,5 или больше, 3 или больше, 3,5 или больше, 4 или больше или 4,5 или больше молярных эквивалентов на моль (P)-соединения А).

[51] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель, и водный раствор основания

представлены в объемном соотношении, составляющем по меньшей мере 0,5:1. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель, и водный раствор основания представлены в объемном соотношении, составляющем от 1:1 до 2:1. В некоторых случаях объемное соотношение композиции и водного раствора составляет 2:1. В некоторых случаях, где объемное соотношение составляет 1:1 или больше, количество вес. % основания составляет по меньшей мере 10 вес. % в водном растворе. В различных вариантах осуществления водный раствор основания представляет собой 20 вес. % карбоната калия, и композиция, содержащая (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель, и водный раствор основания присутствуют в объемном соотношении, составляющем 2:1.

[52] В различных вариантах осуществления раскрытые способы выделения (P)-соединения А дополнительно включают стадию промывания органической фазы (второй композиции) водой для удаления остаточных растворимых в воде частиц (например, тартратных солей). В некоторых вариантах осуществления вода и вторая композиция присутствуют в объемном соотношении, составляющем 0,5:1 для стадии промывания.

[53] В различных вариантах осуществления полученная композиция (P)-соединения А и органического растворителя может быть дополнительно подвергнута дистилляции для уменьшения объема композиции, содержащей (P)-соединение А. В различных вариантах осуществления стадия дистилляции приводит к уменьшенному объему, составляющему от 30% до 50% объема исходной композиции. Например, уменьшенный объем композиции может характеризоваться объемом 30% или больше от объема промытой композиции (например, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% или 50% объема промытой композиции). В различных вариантах осуществления композицию, которую подвергали дистилляции, предварительно промывают, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композицию, которую подвергали дистилляции, предварительно не промывают.

[54] Уменьшенный объем композиции затем подвергали дополнительной обработке при необходимости, например, кристаллизации и/или рацемизации. В некоторых случаях (P)-соединение А кристаллизуют из уменьшенного объема композиции с образованием кристаллического (P)-соединения А. В некоторых случаях, где (P)-соединение А кристаллизуют, антирастворитель может быть добавлен для облегчения кристаллизации (P)-соединения А. Например, антирастворитель (например, гептан) может быть добавлен в уменьшенный объем или из уменьшенного объема второй композиции, и/или уменьшенного объема промытой композиции. В некоторых случаях уменьшенный объем композиции подвергают любому из раскрытых в данном документе способов рацемизации.

Способ выделения тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата

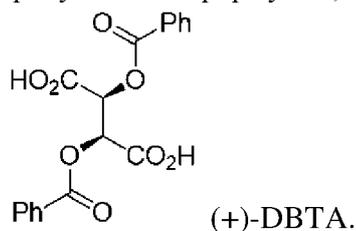
[55] Настоящее изобретение предусматривает способ выделения тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции, содержащей тартрат, (P)-соединение

А и органический растворитель, включающий: (а) смешивание композиции и водного раствора основания с образованием двухосновной соли на основе тартрата в водной фазе; (b) отделение водной фазы от органической фазы, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель; и (с) добавление водной фазы к водному раствору кислоты с образованием композиции, содержащей тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат.

[56] В некоторых вариантах осуществления вместе с другими указанными выше или ниже вариантами осуществления способ дополнительно включает промывание водной фазы вторым органическим растворителем с образованием промытой водной фазы перед осуществлением стадии (с). В этих вариантах осуществления, где присутствует второй органический растворитель, второй органический растворитель может представлять собой любой подходящий органический растворитель. Желательно, чтобы второй органический растворитель являлся несмешиваемым с водой до такой степени, чтобы образовывалась двухфазная система. Например, рассматриваемые растворители, подходящие для второго органического растворителя, включают этилацетат, изопропилацетат, метилэтилкетон, дихлорметан, метил-*трет*-бутиловый эфир, толуол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран и их комбинацию. В различных вариантах осуществления второй органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, 2-метилтетрагидрофурана и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель представляет собой толуол.

[57] В различных вариантах осуществления композиция, содержащая тартрат, (P)-соединение А и органический растворитель(-и), представляет собой композицию, полученную в результате синтеза AMG 510, как описано в данном документе. Таким образом, в этих вариантах осуществления свойства и характеристики композиции (например, концентрация тартрата, основание, концентрация основания) являются такими же, как описанные в данном документе для способов выделения (P)-соединения А. До настоящего времени эта композиция рассматривалась как поток отходов из синтеза AMG 510.

[58] Настоящее изобретение предусматривает способы повторного использования тартратов. В некоторых вариантах осуществления тартрат предусматривает DBTA, например, (+)-DBTA (также называемый D-DBTA), как описано в данном документе, характеризующийся формулой,



Например, в некоторых вариантах осуществления органический остаточный раствор от синтеза AMG 510, содержащий (+)-DBTA и (P)-соединение А, экстрагируют в водную фазу путем добавления подходящего количества основания (например, 15 вес. %

K_2CO_3 водн.) и необязательно промывают вторым органическим растворителем. Водную основную фазу затем отделяют, причем тартратную соль затем кристаллизуют путем добавления к избытку кислого раствора в воде. Иллюстративный вариант осуществления обобщен на схеме 2.

Схема 2. Выделение моногидрата (+)-ДВТА



[59] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает выделение тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции. Например, в некоторых вариантах осуществления способ включает кристаллизацию тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата и фильтрование полученного тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата. В некоторых вариантах осуществления совместно с другими описанными выше или ниже вариантами осуществления тартрат в форме свободной кислоты выделяют в виде гидрата.

[60] При использовании в данном документе термин гидрат относится к химическому соединению, образованному слиянием воды и соединения, включая, например, полугидраты, моногидрат, дигидраты, тригидраты и т. д.

[61] В некоторых вариантах осуществления выделенный тартрат в форме свободной кислоты представляет собой моногидрат (+)-ДВТА. В некоторых вариантах осуществления совместно с другими описанными выше или ниже вариантами осуществления раскрытые способы предусматривают кристаллы моногидрата (+)-ДВТА цилиндрической формы, характеризующиеся длиной приблизительно 70 мкм и шириной приблизительно 20 мкм (например, 67×17 мкм).

[62] Раскрытый способ предусматривает выделенный тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат с высокой степенью химической чистоты, а также стереохимической чистоты. В качестве примера в некоторых вариантах осуществления способы в данном документе предусматривают моногидрат (+)-ДВТА, характеризующийся химической чистотой, составляющей 95% или выше (например, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или выше), с высоким %ее, например, 90%ее или выше (90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 99,9 или 100%ее).

[63] Выделенный тартрат подходит для применения в других способах (например, получении AMG 510). Например, в некоторых вариантах осуществления раскрытые

способы в данном документе дополнительно включают смешивание выделенного моногидрата (+)-ДВТА с рацемическим соединением А с образованием сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А; отделение сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А от (Р)-соединения А и применение сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А для синтеза AMG 510.

[64] **Основание.** Раскрытые способы включают смешивание водного раствора основания с композицией, содержащей тартрат, (Р)-соединение А и органический растворитель, с образованием двухосновной соли на основе тартрата. Основание может представлять собой любое подходящее основание, при котором образуется двухосновная соль на основе тартрата. В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает карбонатную соль щелочного металла, например, карбонат калия (K_2CO_3). В других вариантах осуществления совместно с другими описанными выше или ниже вариантами осуществления основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида, фосфата, карбоната или соли гидрокарбоната щелочного или щелочно-земельного металла (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, фосфат дикалия и их комбинация). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат калия и присутствует в виде водного раствора с концентрацией 15 вес. %. Как описано в данном документе, в различных вариантах осуществления в данном документе двухосновный тартрат представляет собой дикалиевую соль (+)-ДВТА.

[65] Основание присутствует в любом подходящем количестве, при котором образуется двухосновная соль на основе тартрата. Как правило, 2-5 молярных эквивалентов основания присутствует на моль тартрата. В некоторых вариантах осуществления совместно с другими описанными выше или ниже вариантами осуществления водный раствор основания присутствует в объемном соотношении, составляющем 2:1.

[66] **Кислота.** Способы, раскрытые в данном документе, включают добавление основной водной фазы, содержащей двухосновную соль на основе тартрата в водной фазе, к раствору кислоты с образованием композиции, содержащей тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат. Кислота может представлять собой любую подходящую кислоту, при которой образуется тартрат в форме свободной кислоты. Желательно, чтобы кислота характеризовалась pK_a ниже 1,8. Подходящие кислоты предусматривают, например, хлористоводородную кислоту и серные кислоты с pK_a ниже 1,8. В некоторых вариантах осуществления кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты, пикриновой кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *пара*-толуолсульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления кислота предусматривает хлористоводородную кислоту.

[67] Желательно основную водную фазу добавляют в водный раствор кислоты с образованием тартрата в форме свободной кислоты. Без ограничения какой-либо конкретной теорией установили, что такой порядок добавления оптимизирует образование тартрата в форме свободной кислоты и минимизирует образование нежелательной щелочной одноосновной соли тартрата. Например, в синтезе AMG 510 применение щелочной соли (+)-DBTA (например, калиевой одноосновной (+)-DBTA) представляет повышенный риск для способа в отношении производства, в частности, в ходе крупномасштабных способов, поскольку щелочные одноосновные соли обладают меньшей растворимостью в органическом растворителе по сравнению с их свободной формой, осаждаются из раствора, что приводит к отклонениям в способе, вероятно приводящим к отбраковыванию всех партий API.

[68] В случае добавления основного водного потока калиевой двуосновной соли (+)-DBTA к водному раствору избытка сильной кислоты считается, что в ходе кристаллизации DBTA pH следует сохранять на уровне ниже, чем pKa полностью протонированной DBTA (pKa 1,85, 2 x CO₂H) для препятствия образованию щелочной одноосновной соли. Напротив, если порядок добавления обратный, так что раствор кислоты добавляют в основной поток, внутренний pH, который является основным в ходе кристаллизации DBTA, будет начинаться с pH 9 и выходить на плато при pH приблизительно 4,9, когда первый карбоновокислотный фрагмент протонируется. Полученная щелочная одноосновная соль DBTA осаждается из раствора, образуя взвесь, в этот момент добавление в реакцию дополнительной кислоты (HCl) для снижения pH ниже 1 не влияет на стабильную щелочную одноосновную соль (+)-DBTA, которая осаждается из раствора.

[69] Ввиду вышеуказанного, кислота присутствует в подходящем количестве, чтобы обеспечить образование тартрата в форме свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислота присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 30 ± 5 моль-эквивалентов в пересчете на моль присутствующего тартрата. Например, в некоторых вариантах осуществления кислота присутствует в количестве, составляющем 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 моль-эквивалентов в пересчете на моль присутствующего тартрата. В некоторых вариантах осуществления pH водного раствора кислоты все время поддерживается при значении pH менее 2, 1,9, 1,85, 1,7, 1,5, 1,3 или 1. В некоторых вариантах осуществления pH водного раствора кислоты поддерживается при значении pH менее 1,85. В некоторых вариантах осуществления pH водного раствора кислоты поддерживается в диапазоне, ограниченном и включающем любые из вышеуказанных значений (например, 2-1, 1,85-1, 2-1,5 и т. д.).

[70] **Температура.** Для способов, раскрытых в данном документе, где водную фазу добавляют в водный раствор кислоты при температуре 35-55°C. В некоторых вариантах осуществления совместно с другими описанными выше или ниже вариантами осуществления температура составляет 35-55°C (например, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55°C). В некоторых вариантах

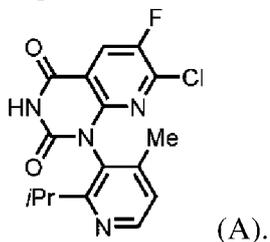
осуществления совместно с другими описанными выше или ниже вариантами осуществления температура составляет 40-50°C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет 45°C.

[71] В некоторых вариантах осуществления совместно с другими описанными выше или ниже вариантами осуществления композицию, содержащую тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат, охлаждают до температуры 5-20°C (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20°C). В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат, охлаждают до температуры, составляющей 10°C. В различных вариантах осуществления композицию, содержащую тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат, охлаждают в течение периода, составляющего 1 час или дольше (например, 1-12 часов), например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат, охлаждают в течение периода, составляющего 5 часов.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Способ, включающий

нагревание композиции, содержащей (P)-соединение А или его соль и растворитель, до температуры, составляющей 250-350°C, с образованием рацемизированного соединения А,



2. Способ согласно варианту осуществления 1, где растворитель предусматривает неполярный растворитель.

3. Способ согласно варианту осуществления 1 или 2, где растворитель выбран из группы, состоящей из дифенилового эфира, 1-октадецена, анизолы и их комбинации.

4. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где растворитель предусматривает анизол.

5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где композицию нагревают до температуры, составляющей 300-325°C.

6. Способ согласно варианту осуществления 5, где температура составляет 305-320°C.

7. Способ согласно варианту осуществления 5, где температура составляет 310°C.

8. Способ согласно варианту осуществления 5, где температура составляет 315°C.

9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где нагревание осуществляют при давлении, составляющем 1,7-7,0 МПа.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где (P)-соединение

А характеризуется %ее, составляющим 50% или больше, в композиции перед нагреванием.

11. Способ согласно варианту осуществления 10, где (P)-соединение А характеризуется %ее, составляющим 75% или больше, в композиции перед нагреванием.

12. Способ согласно варианту осуществления 10, где (P)-соединение А характеризуется %ее, составляющим 90% или больше, в композиции перед нагреванием.

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где рацемизированное соединение А характеризуется %ее, составляющим 50% или меньше.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, где рацемизированное соединение А характеризуется %ее, составляющим 30% или меньше.

15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где рацемизированное соединение А после нагревания содержит менее 10 вес. % примесей, как определено с помощью хроматографии.

16. Способ согласно варианту осуществления 15, где рацемизированное соединение А после нагревания содержит менее 5 вес. % примесей, как определено с помощью хроматографии.

17. Способ согласно варианту осуществления 16, где рацемизированное соединение А после нагревания содержит менее 2 вес. % примесей, как определено с помощью хроматографии.

18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где нагревание осуществляют в течение от 5 минут до 12 часов.

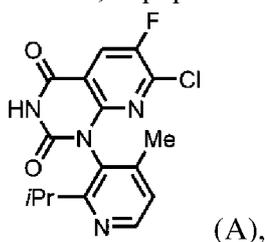
19. Способ согласно варианту осуществления 18, где нагревание осуществляют в течение от 1 часа до 4 часов.

20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-19, дополнительно включающий подвергание рацемизированного соединения А хроматографии с псевдодвижущимся слоем с отделением (P)-соединения А и (M)-соединения А.

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-19, дополнительно включающий подвергание рацемизированного соединения А хиральному разделению с применением тартрата с отделением (P)-соединения А и (M)-соединения А.

22. Способ согласно варианту осуществления 20 или 21, дополнительно включающий превращение (M)-соединения А в AMG 510.

23. Способ выделения (P)-соединения А из композиции, содержащей (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель,



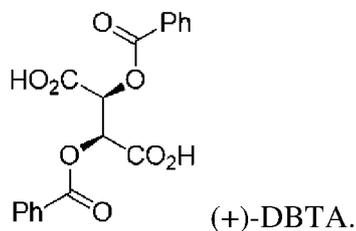
включающий

смешивание композиции и водного раствора основания с удалением тартрата и

получение второй композиции, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель.

24. Способ согласно варианту осуществления 23, где тартрат предусматривает дибензоилвинную кислоту («ДВТА»).

25. Способ согласно варианту осуществления 24, где тартрат представляет собой (+)-ДВТА,



26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 23-25, где композиция содержит тартрат в концентрации 10-50 вес. %.

27. Способ согласно варианту осуществления 26, где композиция содержит тартрат в концентрации 15-30 вес. %.

28. Способ согласно варианту осуществления 26, где композиция содержит тартрат в концентрации 20-25 вес. %.

29. Способ согласно любому из вариантов осуществления 23-28, где основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида, фосфата, карбоната или гидрокарбонатной соли щелочного или щелочно-земельного металла и их комбинации.

30. Способ согласно варианту осуществления 29, где основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата дикалия и их комбинации.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 23-30, где основание предусматривает карбонатную соль щелочного металла.

32. Способ согласно варианту осуществления 31, где карбонатная соль щелочного металла представляет собой карбонат калия (K_2CO_3).

33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 23-32, где основание присутствует в количестве, составляющем от 2 до 5 молярных эквивалентов на моль (P)-соединения А.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 23-32, где композиция и водный раствор основания присутствуют в объемном соотношении, составляющем 2:1.

35. Способ согласно варианту осуществления 23-34, дополнительно включающий дистилляцию второй композиции с образованием уменьшенного объема второй композиции.

36. Способ согласно варианту осуществления 35, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации (P)-соединения А из уменьшенного объема второй композиции с образованием кристаллического (P)-соединения А.

37. Способ согласно варианту осуществления 36, где кристаллизация предусматривает применение антирастворителя.

38. Способ согласно варианту осуществления 37, где антирастворитель предусматривает гептан.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-38, дополнительно включающий подвергание уменьшенного объема второй композиции или кристаллического (P)-соединения А способу согласно любому из вариантов осуществления 1-21 с образованием рацемизированного соединения А.

40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 23-39, дополнительно включающий промывание второй композиции водой с образованием промытой композиции, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель.

41. Способ согласно варианту осуществления 40, где вода и вторая композиция присутствуют в объемном соотношении, составляющем 0,5:1.

42. Способ согласно варианту осуществления 40 или 41, дополнительно включающий дистилляцию промытой композиции с образованием уменьшенного объема промытой композиции, содержащей (P)-соединение А, с объемом 30-50% от объема промытой композиции.

43. Способ согласно варианту осуществления 42, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации (P)-соединения А из уменьшенного объема промытой композиции с образованием кристаллического (P)-соединения А.

44. Способ согласно варианту осуществления 43, где кристаллизация предусматривает применение антирастворителя.

45. Способ согласно варианту осуществления 44, где антирастворитель предусматривает гептан.

46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 36-38 и 40-44, дополнительно включающий подвергание уменьшенного объема промытой композиции, содержащей (P)-соединение А или кристаллическое (P)-соединение А, способу согласно любому из вариантов осуществления 1-21 с образованием рацемизированного соединения А.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 23-46, где композиция, содержащая (P)-соединение А, дополнительно содержит (M)-соединение А, и вторая композиция, содержащая (P)-соединение А, дополнительно содержит (M)-соединение А.

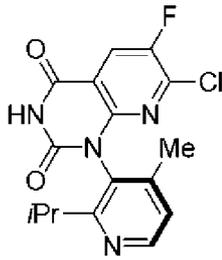
48. Способ согласно варианту осуществления 47, где композиция, вторая композиция или как композиция, так и вторая композиция содержат (P)-соединение А и (M)-соединение А в соотношении, составляющем 88:12 P/M.

49. Способ согласно варианту осуществления 47 или 48, дополнительно включающий выделение соединения А в виде рацемата из второй композиции путем образования твердого рацемического соединения А во второй композиции и фильтрование полученной смеси с выделением рацемата, оставляя (P)-соединение А в фильтрате.

50. Способ согласно варианту осуществления 49, где образование твердого рацемического соединения А предусматривает добавление анизола во вторую

композицию с осаждением рацемического соединения А.

51. Способ выделения тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции, содержащей тартрат, (P)-соединение А и органический растворитель,



(P)-соединение А,

включающий:

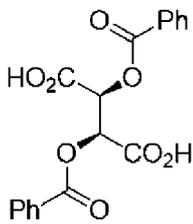
(а) смешивание композиции и водного раствора основания с образованием двухосновной соли тартрата в водной фазе;

(b) отделение водной фазы от органической фазы, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель; и

(с) добавление водной фазы в водный раствор кислоты с образованием композиции, содержащей тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат.

52. Способ согласно варианту осуществления 51, где тартрат предусматривает дибензоилвинную кислоту («ДВТА»).

53. Способ согласно варианту осуществления 52, где тартрат представляет собой (+)-ДВТА,



(+)-ДВТА.

54. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-53, где композиция содержит тартрат в концентрации 10-50 вес. %.

55. Способ согласно варианту осуществления 54, где композиция содержит тартрат в концентрации 15-30 вес. %.

56. Способ согласно варианту осуществления 54, где композиция содержит тартрат в концентрации 20-25 вес. %.

57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-56, где основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида, фосфата, карбоната или гидрокарбонатной соли щелочного или щелочно-земельного металла и их комбинации.

58. Способ согласно варианту осуществления 57, где основание выбрано из гидроксида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата дикалия и их комбинации.

59. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-58, где основание предусматривает карбонатную соль щелочного металла.

60. Способ согласно варианту осуществления 58 или 59, где карбонатная соль

щелочного металла представляет собой карбонат калия (K_2CO_3).

61. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-60, где основание присутствует в количестве, составляющем от 2 до 5 молярных эквивалентов на моль тартрата.

62. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-61, где композиция и водный раствор основания присутствуют в объемном соотношении, составляющем 2:1.

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 60-62, где карбонат калия присутствует в виде водного раствора с концентрацией 15 вес. %.

64. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-63, дополнительно включающий промывание водной фазы вторым органическим растворителем с образованием промытой водной фазы перед осуществлением стадии (с).

65. Способ согласно варианту осуществления 64, где второй органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, 2-метилтетрагидрофурана и их комбинации.

66. Способ согласно варианту осуществления 65, где второй органический растворитель представляет собой толуол.

67. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-66, где кислота присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 25 моль-эквивалентов в пересчете на моль тартрата.

68. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-67, где кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты, пикриновой кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *пара*-толуолсульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и их комбинации.

69. Способ согласно варианту осуществления 68, где кислота предусматривает хлористоводородную кислоту.

70. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-69, где водную фазу добавляют в водный раствор кислоты при температуре, составляющей 35-55°C.

71. Способ согласно варианту осуществления 70, где температура составляет 40-50°C.

72. Способ согласно варианту осуществления 70, где температура составляет 45°C.

73. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-72, дополнительно включающий охлаждение композиции, образованной на стадии (с).

74. Способ согласно варианту осуществления 73, где композицию, образованную на стадии (с), охлаждают до температуры, составляющей 5-20°C.

75. Способ согласно варианту осуществления 74, где композицию, образованную на стадии (с), охлаждают до температуры, составляющей 10°C.

76. Способ согласно варианту осуществления 74 или 75, где композицию, образованную на стадии (с), охлаждают в течение периода, составляющего 1 час или

дольше.

77. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-76, дополнительно включающий выделение тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции на стадии (с).

78. Способ согласно варианту осуществления 77, где выделение предусматривает обеспечение кристаллизации тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата и отфильтровывание полученного кристаллического тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата.

79. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-78, где тартрат в форме свободной кислоты представляет собой гидрат.

80. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-79, где тартрат в форме свободной кислоты представляет собой моногидрат (+)-ДВТА.

81. Способ согласно варианту осуществления 80, где выделенный моногидрат (+)-ДВТА характеризуется чистотой, составляющей 95% или выше.

82. Способ согласно варианту осуществления 81, где выделенный моногидрат (+)-ДВТА содержит калиевую одноосновную соль (+)-ДВТА в концентрации менее 0,5 вес. %.

83. Способ согласно любому из вариантов осуществления 80-82, дополнительно включающий смешивание выделенного моногидрата (+)-ДВТА с рацемическим соединением А с образованием сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А; отделение сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А от (Р)-соединения А и применение сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А для синтеза AMG 510.

ПРИМЕРЫ

[72] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют раскрытые способы, но, конечно, не должны рассматриваться как ограничивающие их объем каким-либо образом.

[73] В данном документе используются следующие сокращенные названия: ЯМР относится к ядерному магнитному резонансу (спектроскопии); NMP относится к N-метил-2-пирролидону; DMI относится к 1,3-диметил-2-имидазолидину; TFA относится к трифторуксусной кислоте; DBU относится к 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ену; MSA относится к метансульфоновой кислоте; DIPEA относится к N, N-диизопропилэтиламину, TEA относится к триметиламину; Yb(OTf)₃ относится к трифторметансульфонату иттербия(III); FeCl₃ относится к хлориду железа(III); ML относится к исходному раствору; NaOH относится к гидроксиду натрия; CsCO₃ относится к карбонату цезия; Na₂CO₃ относится к карбонату натрия; K₂CO₃ относится к карбонату калия; K₂HPO₄ относится к фосфату дикалия; CuSO₄·6H₂O относится к гексагидрату сульфата меди; KHCO₃ относится к бикарбонату калия; KOAc относится к ацетату калия; и кЯМР относится к количественному ядерному магнитному резонансу.

Методики HPLC

[74] Ахиральная высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) применялась для периодических и поточных исследований для определения профиля

чистоты образцов во время реакции, а также после выделения. Эта методика также применяется для определения концентрации образцов для дополнительных исследований растворимости, а также данных массового баланса.

[75] HPLC с хиральной неподвижной фазой (например, нормальной фазой) применяется в периодических, а также поточных исследованиях для определения эффективности способа рацемизации. Эта методика также применялась для определения %ее твердых веществ относительно супернатанта. Эта информация пригодна для определения точки эвтектики смесей, а также эффективности кристаллизации соединения А в растворе (например, анизоле).

[76] Применяемая иллюстративная методика с ахиральной обращенной фазой была следующей: колонка - ACE Excel Super[®] C18, 3 мкм, 3×50 мм (Advanced Chromatography Technologies, Ltd., Абердин, Шотландия); подвижная фаза А представляет собой 0,05% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В представляет собой 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; концентрация образца приблизительно 0,25 мг/мл; температура - 35°C; скорость потока приблизительно 1,5 мл/минуту; УФ-обнаружение при 215 нм (ширина полосы пропускания 4 нм) и/или 254 нм (ширина полосы пропускания 8 нм); объем впрыска 1 мкл; время прогонов 7,5 минуты; время перерыва перед следующим анализом 1,5 минуты; градиентное элюирование следующее: в момент 0-95:5 А/В; время 4,5 минуты - 0:100 А/В; время 7,5 минуты - 0:100 А/В.

[77] Применяемая иллюстративная методика с ахиральной обращенной фазой была следующей: колонка - Poroshell[®] 120 (4,6×150 мм, 2,7 мкм) (Agilent, Санта-Клара, Калифорния); температура колонки 21°C; подвижная фаза А представляет собой 20 мМ формиат аммония в воде; подвижная фаза В представляет собой ацетонитрил; объем впрыска 5 мкл; скорость потока 0,9 мл/минуту; УФ-обнаружение при 256 нм (ширина полосы пропускания 4 нм); градиентное элюирование следующее: время 0 минут - 80:20 А/В; время 10 минут - 25:75 А/В; время 10,1 минут - 10:90 А/В; время 13 минут - 10:90 А/В; время 13,1-80:20 А/В; время 17 минут - 80:20 А/В; температура лотка для образца 5°C.

[78] Применяемая иллюстративная методика с хиральной нормальной фазой была следующей: колонка - Chiralpak[®] IC-3 (4,6×100 мм, 3 мкм) (Daicel Corp.); температура колонки 40°C; подвижная фаза А представляет собой н-гептан; подвижная фаза В представляет собой 1:1 метанол/этанол; объем впрыска 5 мкл; скорость потока 1 мл/минуту; УФ-обнаружение при 256 нм (ширина полосы пропускания 4 нм); изократическое элюирование следующее: время 0 минут - 75:25 А/В; время 10 минут - 75:25 А/В; температура лотка для образца 2-8°C.

Пример 1 - Исследования для скрининга растворителя

[79] Несколько растворителей оценивали на соответствие способу рацемизации (Р)-соединения А или его соли. Композиции, содержащие (Р)-соединение А или (М)-соединение А и растворитель, готовили или получали и нагревали, как указано. Результаты обобщены в таблицах 1-3, где LCAP представляет собой процент площади

согласно жидкостной хроматографии - измерение количества вещества (например, соединения А) в реакционной смеси.

Таблица 1. Исследования растворителя для рацемизации ¹ (Р)-соединения А

РАСТВОРИТЕЛЬ	ВР (°С)	%ЕЕ	СОЕД. А (LСАР)	ПРИМЕСИ ПО LСАР
NMP,	202	Н. Д.	16,41	75,87% ²
СУЛЬФОЛАН	285	75,52	86,27	7,97% ²
ЦИРЕН	227	--	--	РАЗЛОЖИВШИЙСЯ РАСТВОРИТЕЛЬ
ДИФЕНИЛОВЫЙ ЭФИР	258	69,10	97,52	ОТСУТСТВИЕ ЕДИНИЧНОЙ ПРИМЕСИ, СОДЕРЖАНИЕ КОТОРОЙ >1%
DMI	225	61,14	59,58	РЯД НОВЫХ ПРИМЕСЕЙ, СОДЕРЖАНИЕ КОТОРЫХ СОСТАВЛЯЕТ ОТ 4 ДО 20%
1-ОКТАДЕЦЕН	315	74,22	98,46	ОТСУТСТВИЕ ЕДИНИЧНОЙ ПРИМЕСИ, СОДЕРЖАНИЕ КОТОРОЙ >0,5% (0,44 МГ/МЛ ПРИ 20°С)

¹сырье представляло собой (Р)-соединение А, характеризующееся 99,57%ее; реакцию нагревали до 250°С в течение 4 ч.

²6-фтор-7-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион

Таблица 2. Исследования полярности растворителя и температуры для рацемизации (М)- и (Р)-соединения А в NMP, сульфолане или толуоле

Исходное Соединение	Растворитель ¹	Темп. (°С)	Время (ч.)	Добавка (экв.)	%ее	Соед. А (LСАР)	Примеси по LСАР
(М)- соединение А	NMP,	250	3,5	---	н. д.	16,41	75,87% ²
(М)- соединение А	NMP,	250	3,5	TFA (1,5)	н. д.	7,64	80,10% ²
(М)- соединение А	NMP,	250	3,5	DBU (1,5)	н. д.	0,57	69,38% масса/заряд 445,19 (RT=7,4);

							17,01% ³
(M)- соединение A	NMP,	250	3,5	MSA (1,5)	н. д.	0,78	Испарение растворителя; 84,01% ²
(M)- соединение A	NMP,	250	3,5	6 н. NaOH (1,5)	н. д.	2,53	Испарение растворителя; 47,94% ² и другие
(P)- соединение A ⁴	NMP,	200	2	---	99,06	94,4	Минимальное разложение при 0,19 вес. % воды
(P)- соединение A ⁴	NMP,	200	8	---	96,34	80,27	18,62% ²
(P)- соединение A ⁴	NMP,	200	1	DIPEA (1,5)	99,25	83,95	Отсутствие единичной основной новой примеси
(P)- соединение A ⁴	NMP,	200	1	TEA (1,5)	н. д.	65,26	Множество новых примесей
(P)- соединение A ⁴	NMP,	200	1	DBU (1,5)	н. д.	0,96	81,69% масса/заряд 445,19 (RT=7,4); 14,33% ³
(P)- соединение A ⁴	NMP,	200	1	Yb(OTf) ₃ (0,25)	99,33	91,98	5,97% ²
(P)- соединение A ⁴	NMP,	200	1	FeCl ₃ (0,25)	99,53	92,99	4,90% ²
(P)-	NMP,	200	1	Монтмори	99,60	94,23	5,11% ²

соединение A ⁴				ЛЛОНИТ (50 вес. %)			
(P)- соединение A ⁴	сульфолан	200	71	---	86,07	90,28	6,40% ²
(P)- соединение A ⁴	сульфолан	280	3,5	---	50,89	76,06	12,32% ²
(P)- соединение A ⁴	толуол	200	71	---	83,04*	58,66	36,31% ²

¹Десять объемов растворителя

²6-фтор-7-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

³неопределенная примесь

⁴(P)-соединение А характеризовалось 99,57%ее

Таблица 3. Оценка растворителя для рацемизации (P)-соединения А

Растворитель ¹	Темп. (°C)	Время (ч.)	%ее	Соед. А (LCAP)	Примеси по LCAP
NMP,	200	8	92,68	80,27	18,62% ²
NMP,	250	4	н. д.	16,41	Значительное разложение
сульфолан	250	4	51,04	86,27	7,97% ²
сульфолан	280	4	1,78	76,06	12,32% ²
Дифениловый эфир	250	4	38,2	97,52	Отсутствие единичной примеси, содержание которой >1%
DMI	250	4	22,28	59,58	Ряд новых примесей, содержание которых составляет от 4 до 20%
1-октадецен	250	4	48,44	98,46	Отсутствие единичной примеси, содержание которой >0,5% (0,44 мг/мл при 20°C)
Анизол ³	300	10 мин.	4	99	4%ее после охлаждения до

					температуры окружающей среды и перемешивания в течение 36 ч.
--	--	--	--	--	--

¹Применяли десять объемов растворителя

²6-фтор-7-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

³Применяли тридцать объемов растворителя

[80] Эти результаты демонстрируют пригодность дифенилового эфира, 1-октадецена и анизол в качестве растворителей для рацемизации (P)-соединения с минимальным термическим разложением. Кроме того, применение толуола, NMP или сульфолана в качестве растворителей приводило к разложению соединения А и/или минимальной рацемизации при 250°C.

[81] Кроме того, результаты продемонстрировали, что анизол не только обеспечивает минимальное термическое разложение, даже после перемешивания в течение 36 ч., но также обеспечивает как высокую степень стереохимической чистоты, так и химической чистоты.

[82] Кроме того, дополнительный скрининг растворителя идентифицирует анизол как подходящий растворитель ввиду высокой растворимости (P)-соединения А, низкой растворимости соединения А и низкого давления паров. Комбинация этих физических свойств позволяет проводить способ при умеренном давлении. Эти результаты показаны в таблице 4.

Таблица 4. Растворимость (P)-соединения А при 22°C

РАСТВОРИТЕЛЬ	ИНКУБАЦИЯ (Ч.)	РАСТВОРИМОСТЬ (МГ/МЛ)
АНИЗОЛ	22	163-202
1,2-ДИХЛОРБЕНЗОЛ	22	196
ДИФЕНИЛОВЫЙ ЭФИР	22	92
ДИБЕНЗИЛОВЫЙ ЭФИР	22	97
ДИФЕНИЛОВЫЙ ЭФИР	22	63
АНИЗОЛ	69	186

[83] Пригодность гептана в качестве антирастворителя для кристаллизации оценивали с помощью соединения А (99,1 вес. %). Результаты показаны в таблице 5.

Таблица 5. Растворимость соединения А в анизоле с антирастворителем, представляющим собой гептан

АНИЗОЛ:ГЕПТАН (ОБ./ОБ.)	РАСТВОРИМОСТЬ СОЕДИНЕНИЯ А (МГ/МЛ)
100:0	69
67:33	25

50:50	14
33:67	4
100:0	18 ^A

^Aпосле охлаждения и перемешивания взвеси неочищенного соединения А/анизола при температуре окружающей среды в течение приблизительно 48 ч.

[84] Гептан снижал растворимость соединения А с повышением количеств гептана. Впоследствии было обнаружено, что растворимость соединения А в чистом анизоле составляла менее 69 мг/мл (приблизительно 18 мг/мл) при температуре окружающей среды, что указывает на наличие менее растворимой более термодинамически стабильной кристаллической формы. Эти результаты указывают, что кристаллизация с охлаждением также может применяться для выделения соединения А.

Пример 2

[85] Раствор (Р)-соединения А готовили путем экстракции (Р)-соединения А из твердой смеси 88:12 Р/М с применением анизола при комнатной температуре с получением 10 вес. % раствора (Р)-соединения А и твердой фазы, содержащей соединение А в виде рацемата. Твердую и жидкие фазы разделяли фильтрованием и полученную жидкость рацемизировали при 315°С и 2,5 МПа в течение приблизительно 10 минут. После рацемизации продукт извлекали кристаллизацией с охлаждением в анизоле. Твердое соединение А применяли как затравку для кристаллизации. Общий выход способа составлял 77%, и полученный кристаллизованный продукт содержал менее 10 вес. % примесей.

Пример 3

[86] Композицию, содержащую (Р)-соединение А (1,48 кг (Р)-соединения А), готовили полунеперывным способом путем разведения сырья, содержащего (Р)-соединение А (14,72 кг), с 1,4 л анизола. Сырье пропускали через фильтр с размером пор 100 микрон для удаления твердых веществ перед перемещением сырья с помощью насоса с зубчатой передачей и обратного клапана. После прохождения через обратный клапан смесь предварительно нагревали в теплообменнике типа «труба в трубе» при установленной температуре 315°С, а затем перекачивали при средней скорости потока 80 г/мин. в течение периода, составляющего 3,25 ч., через проточный реактор типа «труба-в-труба» (объем 1 л), нагретый до установленной температуры 315-320°С. Превращенный неочищенный продукт охлаждали с применением теплообменника типа «труба в трубе» перед снижением давления и перемещением потока неочищенного продукта в реактор с рубашкой (120°С) для кристаллизации. Охладитель характеризовался установленной температурой 120°С и оборудование, расположенное ниже по потоку, подвергали электроподогреву для поддержания продукта при температуре, составляющей минимум 120°С и, таким образом, избегая кристаллизации продукта в оборудовании. Охлажденный поток неочищенного продукта пропускали через фильтр с размером пор 100 микрон для удаления твердых веществ перед перемещением его через регулятор противодавления

(2,55 МПа) для поддержания давления в системе. Ряд датчиков давления и температуры применяли для контроля условий системы, а массовый расходомер размещали после насоса с зубчатой передачей с целью наблюдения за потоком и обеспечения контроля посредством датчика расхода и контроллера, соединенного с насосом с зубчатой передачей. На случай возникновения неожиданного избыточного давления в системе устанавливали разрывной диск высокого давления, выполненный с возможностью отвода потока для безопасного захвата и восстановительных работ.

[87] Способ обеспечивал объемный рацемизированный продукт, содержащий 53,3% (P)-соединения А и 46,7% (M)-соединения А перед кристаллизацией. Собранный неочищенный продукт охлаждали до 90°C и вводили затравку с помощью соединения А (380 г). После введения затравки температуру снижали до 10°C (0,1°C/минуту) и поддерживали в течение 16 часов. Температуру затем снижали до 0°C и поддерживали в течение 30 часов. Затем материал отфильтровывали из реакционной емкости под вакуумом и собранный твердый остаток промывали анизолом (1,5 л), высушивали при 60-70°C в течение 72 часов с получением 1,43 кг соединения А с ахиральной чистотой, составляющей 99,2%, с соотношением P/M 50,5/49,5 с получением практического выхода 76,9%.

[88] В других случаях твердое (P)-соединение А (1,93 кг, 88:12 P/M) суспендировали в анизоле (5 л/кг). Взвесь разделяли фильтрованием для получения раствора (P)-соединения в анизоле, и твердая фаза содержала соединение А (0,38 кг). Дополнительный анизол добавляли в раствор (P)-соединения А для достижения концентрации 10 вес. %. Сырье пропускали через фильтр с размером пор 100 микрон для удаления твердых веществ перед перемещением сырья с помощью насоса с зубчатой передачей и обратного клапана. После прохождения через обратный клапан смесь предварительно нагревали в теплообменнике типа «труба в трубе» при установленной температуре 315°C, а затем перекачивали при средней скорости потока 80 г/мин. в течение периода, составляющего 3,25 ч., через проточный реактор типа «труба-в-труба» (объем 1 л), нагретый до установленной температуры 315-320°C. Превращенный неочищенный продукт охлаждали с применением теплообменника типа «труба в трубе» перед снижением давления и перемещением потока неочищенного продукта в реактор с рубашкой (120°C) для кристаллизации. Охладитель характеризовался установленной температурой 120°C и оборудование, расположенное ниже по потоку, подвергали электроподогреву для поддержания продукта при температуре, составляющей минимум 120°C и, таким образом, избегая кристаллизации продукта в оборудовании. Охлажденный поток неочищенного продукта пропускали через фильтр с размером пор 100 микрон для удаления твердых веществ перед перемещением его через регулятор противодействия (2,55 МПа) для поддержания давления в системе. Ряд датчиков давления и температуры применяли для контроля условий системы, а массовый расходомер размещали после насоса с зубчатой передачей с целью наблюдения за потоком и обеспечения контроля посредством датчика расхода и контроллера, соединенного с насосом с зубчатой

передачей. На случай возникновения неожиданного избыточного давления в системе устанавливали разрывной диск высокого давления, выполненный с возможностью отвода потока для безопасного захвата и восстановительных работ.

Пример 4

[89] Периодические реакции осуществляли в реакторе Parr 5500 объемом 25 мл. (P)-соединение А (520 мг) (>99%её) растворяли в 15 мл анизола (приблизительно 30 объемов) и нагревали до 300°C. Реактор достигал температуры 300°C за приблизительно 55 минут и его поддерживали при этой температуре в течение приблизительно 10 минут перед охлаждением реактора до температуры окружающей среды. Периодически отбирали образцы реакционной смеси и образцы анализировали с помощью хиральной HPLC. После охлаждения и перемешивания смеси при температуре окружающей среды в течение 36 часов, продукт продемонстрировал 4%её.

[90] Дополнительные периодические реакции осуществляли с помощью 5 объемов анизола. Реакционные смеси (P)-соединения А (>99%её) нагревали до 300°C в течение приблизительно 15 минут перед охлаждением до температуры окружающей среды. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи смесь, как было установлено, продемонстрировала 2%её. Однако по сравнению с более разбавленной реакцией более концентрированная реакционная смесь содержала большие количества примесей с приблизительно 91% соединения А по сравнению с 99% в первой реакции.

Пример 5 - Исследования скрининга оснований для экстракции тартрата

[91] Некоторые неорганические основания качественно оценивали на способность растворять/удалять тартрат в водном растворе.

[92] В общем, в каждую из семи емкостей загружали 2 мл водного раствора основания и ДВТА добавляли порциями по 25-50 мг до осаждения твердого вещества. Результаты обобщены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6. Растворимость ДВТА в водных растворах

Основание	Визуальная растворимость (мг/мл)	Наблюдения
NaOH (1 н.)	>150	возможное образование 6-фтор-7-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона при этих условиях
CsCO ₃ (15 вес. %)	75	
Na ₂ CO ₃ (15 вес. %)	75-100	гели после 1 часа выдерживания
K ₂ CO ₃ (10 вес. %)	>150	pH падает от 10 до 7 с последней загрузкой 50 мг с энергичным барботированием
K ₂ HPO ₄ (15 вес.)	125-150	

%)		
CuSO ₄ •6H ₂ O (15 вес. %)	<25	
вода	<25	

[93] Кроме того, несколько оснований калия качественно оценивали на способность растворять/удалять ДВТА из исходного раствора (ML), содержащего (P)-соединение А и органический растворитель, полученного путем обычного хирального разделения соединения А.

[94] В общем, растворы бикарбоната калия, карбоната калия, фосфата дикалия и ацетата калия готовили и смешивали с различными количествами исходного раствора, как показано в таблице 7. После смешивания композиции визуально оценивали на наличие нерастворимого материала.

Таблица 7. Оценивание оснований калия

Основание	Соотношение ML/водн. (об./об.)
10 вес. % KHCO ₃	2:1
20 вес. % KHCO ₃	2:1
20 вес. % KHCO ₃	1:1
20 вес. % K ₂ CO ₃	2:1
35 вес. % K ₂ CO ₃	2:1
50 вес. % K ₂ CO ₃	2:1
20 вес. % K ₂ HPO ₄	2:1
40 вес. % K ₂ HPO ₄	2:1
20 вес. % KOAc	1:1
20 вес. % KOAc	2:1
40 вес. % KOAc	2:1

[95] Результаты визуального осмотра указывали на то, что растворы бикарбоната калия и карбоната калия содержали меньшее количество нерастворимого материала, особенно композиций, содержащих 20 вес. % основания калия. Более конкретно, композиции, содержащие 20 вес. % бикарбоната калия и соотношение 1:1 ML/водн. и 20 вес. % карбоната калия и 2:1 ML/водн. показывали надлежащие показатели растворимости.

[96] Кроме того, оценивали эффективность водного карбоната калия для растворения и экстракции ДВТА из органической фазы, исходного раствора (ML), содержащего (P)-соединение А. Четыре концентрации водного карбоната калия (композиции 1-4), а также различные объемные соотношения водной фазы и органической

фазы (соотношения А-С) оценивали, как показано в таблице 8.

[97] Растворы K_2CO_3 в концентрации 5-20 вес. % готовили и смешивали с исходным раствором, содержащим (Р)-соединение А, тартрат и органический растворитель, в объемных соотношениях, указанных в таблице 8. После смешивания каждую из композиций анализировали с помощью HPLC для определения концентрации (Р)-соединения А в водной и органической фазах. Результаты обобщены в таблице 8.

Таблица 8. Оценивание карбоната калия

(Р)-соед. А (мг/мл)		K_2CO_3			
		5 вес. % (Сравн. 1)	10 вес. % (Сравн. 2)	15 вес. % (Сравн. 3)	20 вес. % (Сравн. 4)
Объемное соотношение (МЛ/водн.)	0,5: 1 (соотношение А)	Водн.=4,4 мг/мл МЛ=51,6 мг/мл	Водн.=13,4 мг/мл МЛ=16,0 мг/мл	Водн.=15,1 мг/мл МЛ=5,8 мг/мл	Водн.=16,2 мг/мл МЛ=3,4 мг/мл
	1: 1 (соотношение В)	Твердые вещества и отходящие газы	Водн.=6,2 мг/мл МЛ=39,2 мг/мл	Водн.=9,9 мг/мл МЛ=37,0 мг/мл	Водн.=24,3 мг/мл МЛ=11,5 мг/мл
	2: 1 (соотношение С)	Твердые вещества и отходящие газы	Твердые вещества и отходящие газы	Водн.=7,0 мг/мл МЛ=45,6 мг/мл	Водн.=5,9 мг/мл МЛ=44,8 мг/мл

[98] DBTA не обнаруживали ни в одной из органических фаз, которые анализировали с помощью HPLC. Кроме того, многие из композиций после смешивания преимущественно обеспечивали растворы, по существу не содержащие твердых веществ, и чистое разделение фаз между органической и водной фазами. Однако, как показано в таблице 8, композиции 1В, 1С и 2С, содержащие 5-10 вес. % карбоната калия и относительно большие/наибольшие количества органической фазы, приводили к нежелательным смесям твердых веществ. Напротив, каждая из других композиций не содержала твердые вещества и после смешивания присутствовало чистое разделение фаз между органической и водной фазами. Кроме того, желательно, чтобы композиции 1А, 2В, 3В, 3С и 4С демонстрировали относительно низкие уровни (Р)-соединения А в водных фазах. Кроме того, для композиций 2В, 3В, 3С и 4С также желательно требуются более меньшие относительные объемы водной фазы, что будет облегчать обработку путем обеспечения меньших объемов реакторов.

[99] Кроме того, в ходе этих скрининговых исследований было установлено, что

применение K_2CO_3 для экстракции остаточного раствора MeTHF/гептан из синтеза AMG 510 приводило к чистому разделению фаз между нижней водной фазой, содержащей (+)-DBTA, и верхней органической фазой, содержащей (P)-соединение А. Метилтетрагидрофуран (MeTHF), который типично представляет собой растворитель, применяемый в больших объемах в синтезе AMG 510, является частично несмешиваемым в воде и вызывает распределение (P)-соединения А в первый экстрагированный водный поток после обработки K_2CO_3 . Было установлено, что присутствие (P)-соединения А ухудшает качество (+)-DBTA.

Пример 6

[100] Повторное применение DBTA из водного раствора обеспечивает непрерывную подачу (+)-DBTA с требуемыми характеристиками хиральной чистоты. В классической кристаллизации с разделением (M)-соединения А добавляют 3,0 экв. (+)-DBTA и только 0,5 экв. применяют в сокристалле (M)-соединения А.

[101] Применяя рабочий поток из выделенного (P)-соединения А, остаточный водный раствор (pH=9-10), содержащий (+)-DBTA в K_2CO_3 в концентрации 15 вес. % (1,6 экв. в 4,2 об. воды), обрабатывали хлористоводородной кислотой (HCl) для извлечения необходимой (+)-DBTA). В емкости с рубашкой раствор HCl готовили с 30,0 экв. кислоты и водой (4,2 об.). Рубашку нагревали до 45°C, водный раствор (+)-DBTA/ K_2CO_3 с осторожностью добавляли дозами в течение 2 часов в раствор HCl, пока наблюдали выделение пузырьков газа, и появлялась твердая взвесь. В конце добавления взвесь охлаждали до 10°C в течение периода, составляющего 5 часов. С помощью фильтрования получали кристаллы моногидрата (D)-DBTA, которые промывали водой (8,8 об.). После высушивания под вакуумом при 40°C выделенный моногидрат (+)-DBTA) извлекали при 93% с чистотой 99,5 вес. % и хиральной чистотой 100%ee, готовый для применения для следующей классической кристаллизации с разделением (M)-соединения А.

[102] Стереохимическую чистоту анализировали с помощью хиральной HPLC, применяя следующие условия: колонка для HPLC, Chiralpak IC-3, 3 мкм, 4,6×100 мм (Chiral Technologies, Inc., номер по каталогу 83523); градиентный насос, автоматический пробоотборник с регулируемой температурой, отделение колонки с регулируемой температурой, УФ-детектор с 10 мм проточной кюветой (может быть использована проточная кювета другого размера при условии соблюдения требований к чувствительности) и система хроматографических данных (например, Agilent 1200 или эквивалент).

[103] Эталонные стандарты и растворители получали следующим образом: (+)-дibenзоил-D-винная кислота (DBTA), номер по CAS: 17026-42-5, TCI, номер продукта: D3826; (-)-дibenзоил-L-винная кислота (DBTA), номер по CAS: 2743-38-6, TCI, номер продукта: D3492; метанол (MeOH), степень чистоты для HPLC, (Sigma-Aldrich, номенкл. №34860); этанол (EtOH), 200 пруф, (Decon Labs, номенкл. №2701); *n*-гептан 99%, степень чистоты для HPLC (Sigma-Aldrich, номенкл. №650536).

[104] Исходные растворы (+)-DBTA) и (-)-DBTA) (приблизительно 0,5 мг/мл)

готовили в MeOH/EtOH 1:1 (об./об.) в качестве разбавителя. Готовили растворы образцов, содержащие приблизительно 5 мг/мл и 0,05 мг/мл (+)-DBTA соответственно. Образцы анализировали при следующих условиях: Температура колонки: 30°C; изократическая подвижная фаза: 0,05% TFA/20% MeOH/EtOH (1:1) / 80% гептан (об./об.); скорость потока: 0,8 мл/минуту; объем впрыска: 2 мкл; УФ-обнаружение при 230 нм; время исследования: 6 минут; и температура автоматического пробоотборника: 10°C. При этих условиях (+)-DBTA характеризовалась временем удержания приблизительно 2,52 мин., а L-DBTA характеризовалась временем удержания приблизительно 4,01 минуты.

Пример 7

[105] Этот пример демонстрирует способ настоящего изобретения для выделения моногидрата (+)-DBTA в форме свободной кислоты.

[106] Процедуру, описанную в примере 6, осуществляли для получения моногидрата (+)-DBTA (чистота 99,4 вес. %) с потерями менее 1% в остаточном растворе. Анализ кристалла масс-спектрометрией (например, масс-спектрометрией с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS)) демонстрирует наличие только следовых количеств калия (например, 0,4 вес. %). Низкое содержание калия подтверждает, что выделенная (+)-DBTA полностью протонирована, как показано в таблице 9. Реакция нейтрализации, происходящая в настоящем раскрытом изобретении: $K_2CO_3 + HCl = H_2O + CO_2 + KCl$, так что хлорид калия (KCl), покрывающий кристалл (+)-DBTA, смывали водой во влажный осадок перед высушиванием.

Таблица 9. Анализ выделенного моногидрата (+)-DBTA из способа нейтрализации/кристаллизации

ВЕЩЕСТВО	MW (Г/МОЛЬ)	ТЕОРЕТИЧЕСКО Е КОЛИЧЕСТВО	МЕТОД АНАЛИЗА	ЭКСПЕРИМЕН ТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ
ВОДА	18	4,8 ВЕС. %	КАРЛА ФИШЕРА	4,3 ВЕС. %
(+)-DBTA	358,3	95,2 ВЕС. %	КЯМР	95,1 ВЕС. %
МОНОГИДРАТ (+)-DBTA	376,3	100 ВЕС. %	ОСТАТОК	99,4 ВЕС. %

[107] Полученный моногидрат (+)-DBTA применяли в синтезе AMG 510 без отрицательного влияния на образование (M)-соединения А путем выполнения классического хирального разделения (выход, ахиральная/хиральная чистота). Наличие насыщенного водой Me-THF не влияет на способ классического хирального разделения и не представляет рисков.

[108] Все литературные источники, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждый документ был отдельно и конкретно указан как включенный посредством ссылки и был представлен во всей своей

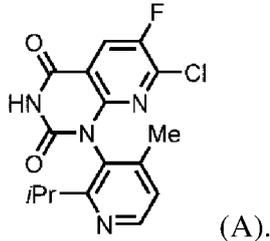
полноте в данном документе.

[109] Предусматривается, что упоминание диапазонов значений в данном документе служит исключительно в качестве способа сокращения отдельного указания каждого отдельного значения, входящего в данный диапазон, и каждой конечной точки, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение и конечная точка включены в настоящее описание, как если бы они были отдельно упомянуты в данном документе.

[110] Применение терминов в единственном числе, множественном числе и аналогичных определений в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте нижеследующей формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как единственное число, так и множественное число, если в данном документе не указано иное, или это явно не противоречит контексту. Применение термина «по меньшей мере один» с последующим перечнем из одного или нескольких элементов (например, «по меньшей мере один из А и В») следует рассматривать как означающий один элемент, выбранный из перечисленных элементов (А или В) или любой комбинации из двух или нескольких перечисленных элементов (А и В), если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту. Термины «предусматривающий», «имеющий», «включающий» и «содержащий» следует толковать как открытые термины (т. е., означающие «включающий без ограничения»), если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе, или иное явно не противоречит контексту. Использование любых и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, «такой как»), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего разъяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ, включающий нагревание композиции, содержащей (P)-соединение А или его соль и растворитель, до температуры, составляющей 250-350°C, с образованием рацемизированного соединения А,



2. Способ по п. 1, где растворитель предусматривает неполярный растворитель.
3. Способ по п. 1 или п. 2, где растворитель выбран из группы, состоящей из дифенилового эфира, 1-октадецена, анизолы и их комбинации.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где растворитель предусматривает анизол.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где композицию нагревают до температуры, составляющей 300-325°C.
6. Способ по п. 5, где температура составляет 305-320°C.
7. Способ по п. 5, где температура составляет 310°C.
8. Способ по п. 5, где температура составляет 315°C.
9. Способ по любому из пп. 1-8, где нагревание осуществляют при давлении, составляющем 1,7-7,0 МПа.
10. Способ по любому из пп. 1-9, где (P)-соединение А характеризуется %ее, составляющим 50% или больше, в композиции перед нагреванием.
11. Способ по п. 10, где (P)-соединение А характеризуется %ее, составляющим 75% или больше, в композиции перед нагреванием.
12. Способ по п. 10, где (P)-соединение А характеризуется %ее, составляющим 90% или больше, в композиции перед нагреванием.
13. Способ по любому из пп. 1-11, где рацемизированное соединение А характеризуется %ее, составляющим 50% или меньше.
14. Способ по п. 13, где рацемизированное соединение А характеризуется %ее, составляющим 30% или меньше.
15. Способ по любому из пп. 1-14, где рацемизированное соединение А после нагревания содержит менее 10 вес. % примесей, как определено с помощью хроматографии.
16. Способ по п. 15, где рацемизированное соединение А после нагревания содержит менее 5 вес. % примесей, как определено с помощью хроматографии.
17. Способ по п. 16, где рацемизированное соединение А после нагревания содержит менее 2 вес. % примесей, как определено с помощью хроматографии.
18. Способ по любому из пп. 1-17, где нагревание осуществляют в течение от 5

минут до 12 часов.

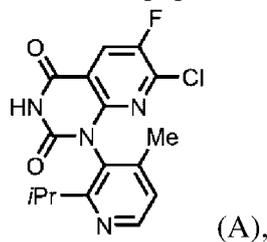
19. Способ по п. 18, где нагревание осуществляют в течение от 1 часа до 4 часов.

20. Способ по любому из пп. 1-19, дополнительно включающий подвергание рацемизированного соединения А хроматографии с псевдодвижущимся слоем с отделением (P)-соединения А и (M)-соединения А.

21. Способ по любому из пп. 1-19, дополнительно включающий подвергание рацемизированного соединения А хиральному разделению с применением тартрата с отделением (P)-соединения А и (M)-соединения А.

22. Способ п. 20 или п. 21, дополнительно включающий превращение (M)-соединения А в AMG 510.

23. Способ выделения (P)-соединения А из композиции, содержащей (P)-соединение А, тартрат и органический растворитель,

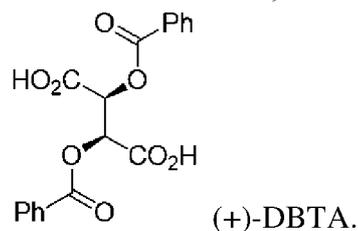


включающий

смешивание композиции и водного раствора основания с удалением тартрата и получение второй композиции, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель.

24. Способ по п. 23, где тартрат предусматривает дибензоилвинную кислоту («DBTA»).

25. Способ по п. 24, где тартрат представляет собой (+)-DBTA,



26. Способ по любому из пп. 23-25, где композиция содержит тартрат в концентрации 10-50 вес. %.

27. Способ по п. 26, где композиция содержит тартрат в концентрации 15-30 вес. %.

28. Способ по п. 26, где композиция содержит тартрат в концентрации 20-25 вес. %.

29. Способ по любому из пп. 23-28, где основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида, фосфата, карбоната или гидрокарбонатной соли щелочного или щелочно-земельного металла и их комбинации.

30. Способ по п. 29, где основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида

натрия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата дикалия и их комбинации.

31. Способ по любому из пп. 23-30, где основание предусматривает карбонатную соль щелочного металла.

32. Способ по п. 31, где карбонатная соль щелочного металла представляет собой карбонат калия (K_2CO_3).

33. Способ по любому из пп. 23-32, где основание присутствует в количестве, составляющем от 2 до 5 молярных эквивалентов на моль (P)-соединения А.

34. Способ по любому из пп. 23-32, где композиция и водный раствор основания присутствуют в объемном соотношении, составляющем 2:1.

35. Способ по пп. 23-34, дополнительно включающий дистилляцию второй композиции с образованием уменьшенного объема второй композиции.

36. Способ по п. 35, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации (P)-соединения А из уменьшенного объема второй композиции с образованием кристаллического (P)-соединения А.

37. Способ по п. 36, где кристаллизация предусматривает применение антирастворителя.

38. Способ по п. 37, где антирастворитель предусматривает гептан.

39. Способ по любому из пп. 35-38, дополнительно включающий подвергание уменьшенного объема второй композиции или кристаллического (P)-соединения А способу по любому из пп. 1-21 с образованием рацемизированного соединения А.

40. Способ по любому из пп. 23-39, дополнительно включающий промывание второй композиции водой с образованием промытой композиции, содержащей (P)-соединение А и органический растворитель.

41. Способ по п. 40, где вода и вторая композиция присутствуют в объемном соотношении, составляющем 0,5:1.

42. Способ по п. 40 или п. 41, дополнительно включающий дистилляцию промытой композиции с образованием уменьшенного объема промытой композиции, содержащей (P)-соединение А, с объемом 30-50% от объема промытой композиции.

43. Способ по п. 42, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации (P)-соединения А из уменьшенного объема промытой композиции с образованием кристаллического (P)-соединения А.

44. Способ по п. 43, где кристаллизация предусматривает использование антирастворителя.

45. Способ по п. 44, где антирастворитель предусматривает гептан.

46. Способ по любому из пп. 36-38 и пп. 40-44, дополнительно включающий подвергание уменьшенного объема промытой композиции, содержащей (P)-соединение А или кристаллическое (P)-соединение А, способу по любому из пп. 1-21 с образованием рацемизированного соединения А.

47. Способ по любому из пп. 23-46, где композиция, содержащая (P)-соединение А, дополнительно содержит (M)-соединение А, и вторая композиция, содержащая (P)-

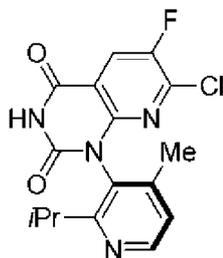
соединение А, дополнительно содержит (М)-соединение А.

48. Способ по п. 47, где композиция, вторая композиция или как композиция, так и вторая композиция содержат (Р)-соединение А и (М)-соединение А в соотношении, составляющем 88:12 Р/М.

49. Способ по п. 47 или п. 48, дополнительно включающий выделение соединения А в виде рацемата из второй композиции путем образования твердого рацемического соединения А во второй композиции и фильтрование полученной смеси с выделением рацемата, оставляя (Р)-соединение А в фильтрате.

50. Способ по п. 49, где образование твердого рацемического соединения А предусматривает добавление анизола во вторую композицию с осаждением рацемического соединения А.

51. Способ выделения тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции, содержащей тартрат, (Р)-соединение А и органический растворитель,



(Р)-соединение А,

включающий:

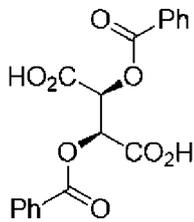
(а) смешивание композиции и водного раствора основания с образованием двухосновной соли тартрата в водной фазе;

(б) отделение водной фазы от органической фазы, содержащей (Р)-соединение А и органический растворитель; и

(с) добавление водной фазы в водный раствор кислоты с образованием композиции, содержащей тартрат в форме свободной кислоты или его гидрат.

52. Способ по п. 51, где тартрат предусматривает дибензоилвинную кислоту («ДВТА»).

53. Способ по п. 52, где тартрат представляет собой (+)-ДВТА,



(+)-ДВТА.

54. Способ по любому из пп. 51-53, где композиция содержит тартрат в концентрации 10-50 вес. %.

55. Способ по п. 54, где композиция содержит тартрат в концентрации 15-30 вес. %.

56. Способ по п. 54, где композиция содержит тартрат в концентрации 20-25 вес. %.

57. Способ по любому из пп. 51-56, где основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида, фосфата, карбоната или гидрокарбонатной соли щелочного или щелочно-земельного металла и их комбинации.

58. Способ по п. 57, где основание выбрано из гидроксида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата дикалия и их комбинации.

59. Способ по любому из пп. 51-58, где основание предусматривает карбонатную соль щелочного металла.

60. Способ по п. 58 или п. 59, где карбонатная соль щелочного металла представляет собой карбонат калия (K_2CO_3).

61. Способ по любому из пп. 51-60, где основание присутствует в количестве, составляющем от 2 до 5 молярных эквивалентов на моль тартрата.

62. Способ по любому из пп. 51-61, где композиция и водный раствор основания присутствуют в объемном соотношении, составляющем 2:1.

63. Способ по любому из пп. 60-62, где карбонат калия присутствует в виде водного раствора с концентрацией 15 вес. %.

64. Способ по любому из пп. 51-63, дополнительно включающий промывание водной фазы вторым органическим растворителем с образованием промытой водной фазы перед осуществлением стадии (с).

65. Способ по п. 64, где второй органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, 2-метилтетрагидрофурана и их комбинации.

66. Способ по п. 65, где второй органический растворитель представляет собой толуол.

67. Способ по любому из пп. 51-66, где кислота присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 25 моль-эквивалентов в пересчете на моль тартрата.

68. Способ по любому из пп. 51-67, где кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты, пикриновой кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *para*-толуолсульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и их комбинации.

69. Способ по п. 68, где кислота предусматривает хлористоводородную кислоту.

70. Способ по любому из пп. 51-69, где водную фазу добавляют в водный раствор кислоты при температуре, составляющей 35-55°C.

71. Способ по п. 70, где температура составляет 40-50°C.

72. Способ по п. 70, где температура составляет 45°C.

73. Способ по любому из пп. 51-72, дополнительно включающий охлаждение композиции, образованной на стадии (с).

74. Способ по п. 73, где композицию, образованную на стадии (с), охлаждают до температуры, составляющей 5-20°C.

75. Способ по п. 74, где композицию, образованную на стадии (с), охлаждают до

температуры, составляющей 10°C.

76. Способ по п. 74 или п. 75, где композицию, образованную на стадии (с), охлаждают в течение периода, составляющего 1 час или дольше.

77. Способ по любому из пп. 51-76, дополнительно включающий выделение тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата из композиции на стадии (с).

78. Способ по п. 77, где выделение предусматривает обеспечение кристаллизации тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата и отфильтровывание полученного кристаллического тартрата в форме свободной кислоты или его гидрата.

79. Способ по любому из пп. 51-78, где тартрат в форме свободной кислоты представляет собой гидрат.

80. Способ по любому из пп. 51-79, где тартрат в форме свободной кислоты представляет собой моногидрат (+)-ДВТА.

81. Способ по п. 80, где выделенный моногидрат (+)-ДВТА характеризуется чистотой, составляющей 95% или выше.

82. Способ по п. 81, где выделенный моногидрат (+)-ДВТА содержит калиевую одноосновную соль (+)-ДВТА в концентрации менее 0,5 вес. %.

83. Способ по любому из пп. 80-82, дополнительно включающий смешивание выделенного моногидрата (+)-ДВТА с рацемическим соединением А с образованием сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А; отделение сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А от (Р)-соединения А и применение сокристалла (+)-ДВТА и (М)-соединения А для синтеза AMG 510.

По доверенности