

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391517 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.17

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

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.19

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

(31) 63/116,703

(72) Изобретатель:

(32) 2020.11.20

Ахматович Михал, Койлер Джон Т.,

(33) US

Корбетт Майкл Т., Гриффин Дэниел

(86) PCT/US2021/060048

Дж., Парсонс Эндрю Т., Робинсон

(87) WO 2022/109242 2022.05.27

Джоанна, Куосдорф Кайл (US)

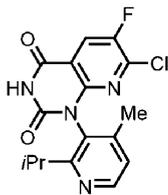
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе предусмотрен способ получения соединения А, включающий: (а) смешивание 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амина (соединение В) или его соли, первого основания и реакционноспособного соединения, предусматривающего фосген или эквивалент фосгена, в органическом растворителе с образованием 3-изоцианато-2-изопропил-4-метилпиридина (соединение С); (b) смешивание соединения С и 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединение D) с образованием 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-1-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединение E); и (c) смешивание соединения E и второго основания с образованием смеси продуктов, содержащей соединение А и второе основание. Также в данном документе предусмотрен способ синтеза AMG 510, включающий применение соединения А, полученного в соответствии с раскрытыми способами.



(Соединение А).

A1

202391517

202391517

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578218EA/019

### СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 7-ХЛОР-6-ФТОР-1-(2-ИЗОПРОПИЛ-4-МЕТИЛПИРИДИН-3-ИЛ)ПИРИДО[2,3-D]ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/116703, поданной 20 ноября 2020 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена (KRAS) является наиболее часто мутирующим онкогеном рака человека и кодирует гуанозинтрифосфатазу (GTPазу), 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 ассоциированы с устойчивостью к средствам целевой терапии и неблагоприятными исходами у пациентов с раком, однако ни один селективный ингибитор KRAS не был одобрен, несмотря на более чем три десятилетия научных работ. 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.

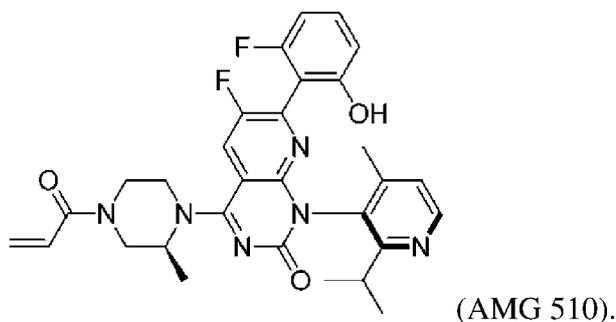
[4] Мутация KRAS G12C встречается в приблизительно 13% случаев немелкоклеточного рака легких (NSCLC) и в 1-3% случаев колоректального рака и при других видах солидного рака. См., например, Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. “Drugging the undruggable RAS: mission possible?” в *Nat Rev Drug 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 по типу замены глицина на цистеин в положении 12 благоприятствует активной форме белка KRAS, что приводит к образованию преимущественно GTP-связанного онкобелка 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 рядом с "карманом" (P2) области переключения II. "Карман" P2 представлен только в неактивной GDP-связанной конформации KRAS и был использован для создания ковалентных ингибиторов KRAS<sup>G12C</sup>. 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<sup>G12C</sup> посредством уникального взаимодействия с "карманом" P2. Ингибитор захватывает KRAS<sup>G12C</sup> в неактивном GDP-связанном состоянии путем механизма, аналогичного описанному для других ингибиторов KRAS<sup>G12C</sup>. 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<sup>G12C</sup>. 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:

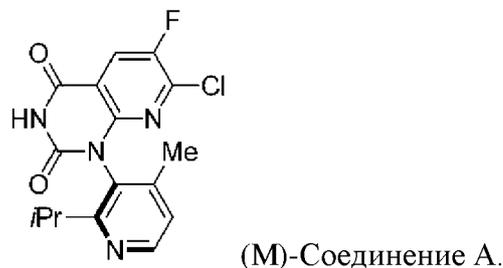
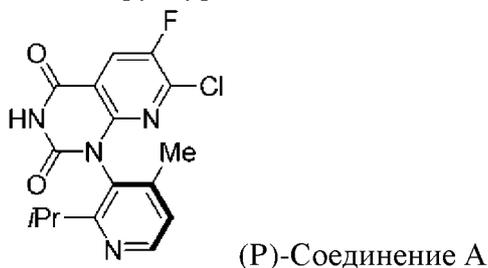


Соединение содержит атропоизомерный хиральный центр, где (M)-конфигурация (показанная выше) является более активной в целевом белке, чем (P)-конфигурация.

[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:



которое может существовать в виде (P)- и (M)-атропоизомеров, обладающих следующими структурами:

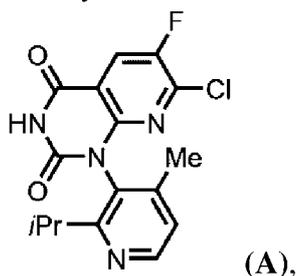


[10] При синтезе AMG 510 (M)-соединение А, полученное из соединения А, переносится в синтез и преобразуется в AMG 510.

[11] Ввиду вышеуказанного существует необходимость в эффективных, масштабируемых и экономически выгодных способах получения соединения А.

Сущность изобретения

[12] Как описано в данном документе, в настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения А:

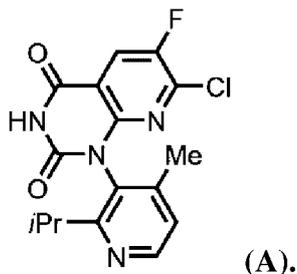


включающие (а) смешивание 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амина (соединение В) или его соли, первого основания и реакционноспособного соединения, предусматривающего фосген или эквивалент фосгена, в органическом растворителе с образованием 3-изоцианато-2-изопропил-4-метилпиридина (соединение С); (b) смешивание соединения С и 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединение D) с образованием 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-1-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединение E) и (с) смешивание соединения E и второго основания с образованием смеси продуктов, содержащей соединение А.

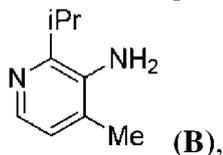
[13] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы синтеза AMG 510, включающие применение соединения А, полученного в соответствии с раскрытыми способами.

#### Подробное описание

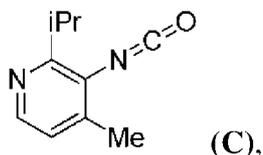
[14] В данном документе предусмотрены способы получения 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (т. е., соединения А) или его соли:



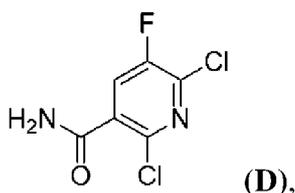
[15] Раскрытые способы получения соединения А или его соли включают (а) смешивание 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амина (т. е., соединения В):



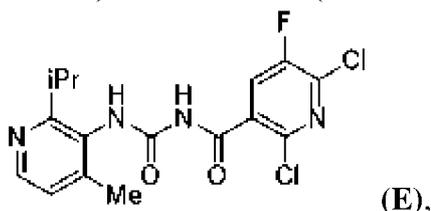
или его соли, первого основания и реакционноспособного соединения, предусматривающего фосген или эквивалент фосгена, в органическом растворителе с образованием 3-изоцианато-2-изопропил-4-метилпиридина (т. е., соединения С):



(b) смешивание соединения С и 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (т. е., соединения D):

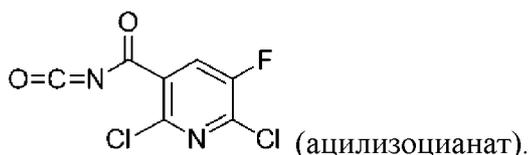


с образованием 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-1-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединения Е) или его соли:



и (с) смешивание соединения Е или его соли и второго основания с образованием смеси продуктов, содержащей соединение А.

[16] Раскрытые в данном документе способы получения соединения А обеспечивают несколько преимуществ по сравнению с предыдущими способами синтеза (например, как описано в патенте США № 10519146, Lanman et al., J. Med. Chem. 2020; 63:52-65 (“Lanman”) и публикации международных заявок на патент №№. WO 2020/102730, WO2021/097207 и WO2021/097212). Например, предшествующие способы синтеза соединения А осуществляют через промежуточное соединение ацилизоцианата формулы:



Как показано на схеме 1 ниже, предшествующий путь синтеза соединения А включает активацию соединения D в виде ацилизоцианатного соединения, которое затем вводят в реакцию с соединением В с получением соединения Е, которое, в свою очередь, превращается в соединение А.

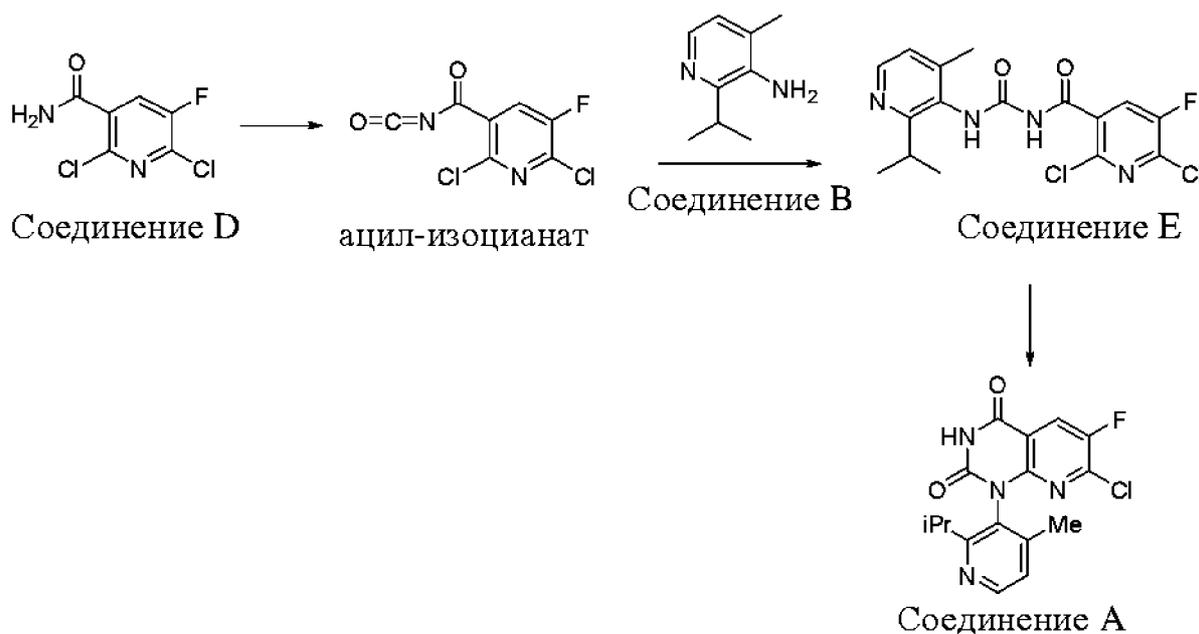
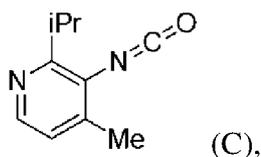


Схема 1. Предшествующий путь синтеза соединения А.

[17] В противоположность этому, как показано на схеме 2, раскрытые способы

включают, помимо прочего, образование изоцианата, производного анилина, соединения С:



и, таким образом, преимущественно не осуществляются через ацилизоцианатное промежуточное соединение. Без ограничения конкретной теорией, устранение ацилизоцианатного промежуточного соединения, где ацилуглерод выполняет функцию электрофильного сайта реакции для образования нежелательных побочных продуктов, обеспечивает, например, возможность выполнения способов с более высоким выходом без перегонки, сложной обработки или хроматографии, так, что продукты реакции могут быть выделены посредством прямой кристаллизации и фильтрации. Конкретно, крупномасштабный процесс, раскрытый на странице 55 WO2020/102730 позволил получить соединение А (“Рас-дион”) с выходом 41% в течение 2 стадий (стадии 2 и стадии 3) на основе соединения В (см. также, WO2021/097207 (страница 45) и WO2021/097212 (страница 49)). Lanman раскрывает процесс меньшего масштаба, в котором используется соединение Е без дополнительной очистки (см. стадию 2 в Lanman на странице 62) и образуется соединение А из неочищенного соединения Е с количественным выходом (см. стадию 3 в Lanman на странице 62) после хроматографической очистки. В противоположность этому, способы, раскрытые в данном документе, например, в примере 1, обеспечивают получение соединения А с выходом 75% и 80% в пересчете на соединение В и обеспечивают получение соединения А высокой чистоты ( $\geq 99,5\%$  с помощью HPLC) путем простой кристаллизации и фильтрации, избегая громоздких процессов перегонки и обработки.

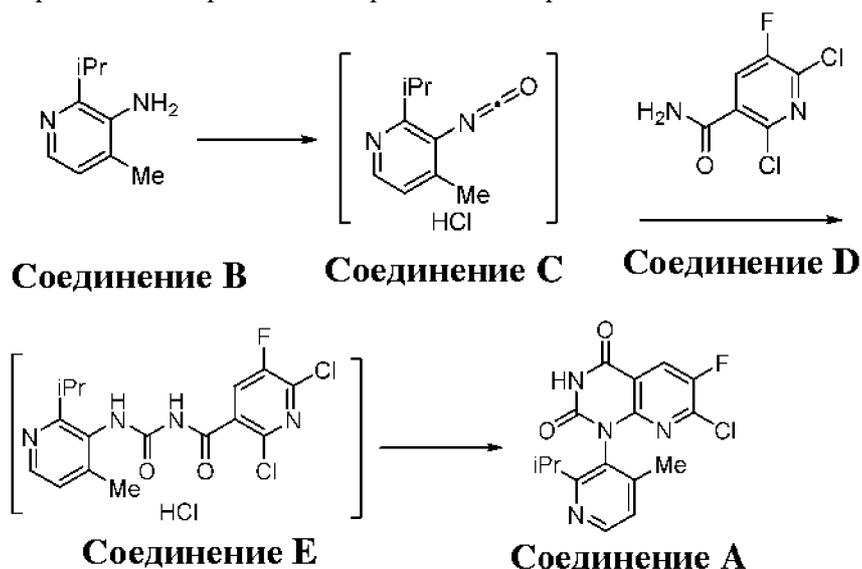


Схема 2. Раскрытые способы получения соединения А.

[18] Другие аспекты раскрытых способов также являются преимущественными. Например, раскрытые условия реакции смешивания соединения Е и второго основания

обеспечивают получение смеси продуктов, содержащей соединение А и второе основание, где соединение А получают с высоким выходом и высокой чистотой, по сравнению со способами из уровня техники для получения соединения А из соединения Е. Предшествующие процессы синтеза были осложнены, например, присутствием примесей *трет*-бутилового эфира, таких как 7-(трет-бутокси)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, которые образовались в результате нежелательной реакционной способности основания *трет*-бутоксид натрия (см., WO2020/102730, страница 55, стадия 3). В противоположность этому, раскрытые в настоящем изобретении способы необходимо проводить с применением более мягких оснований для преобразования соединения Е в соединение А. Применение, например, более мягких и не нуклеофильных оснований, таких как тетраметилгуанидин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен), а не *трет*-бутоксид натрия для преобразования соединения Е в соединение А преимущественно обеспечивает снижение образования нежелательных побочных продуктов.

[19] Более того, в настоящем изобретении предусмотрены, помимо прочего, способы, которые являются простыми в эксплуатации, требующими небольшого количества операций (например, последовательная загрузка реагентов с последующим регулированием температуры, без перегонки, без разделения фаз и прямое выделение соединения А из реакционного потока), и подходят для последовательных реакций в одном и том же реакционном сосуде. Дополнительно, определенные исходные материалы могут быть легко удалены (например, избыток фосгена путем подповерхностного барботирования сухим азотом). Дополнительно, в некоторых вариантах осуществления раскрытые способы могут быть осуществлены без выделения каких-либо промежуточных соединений, таких как соединение С или соединение Е, позволяя осуществлять определенные способы, предусмотренные в данном документе, в одном реакционном сосуде как "однореакторный" способ.

[20] Кроме того, раскрытые способы обеспечивают сниженное влияние на окружающую среду (например, повышение "экологичности" процесса), измеряемое одним или несколькими из следующих параметров:

[21] 1) улучшенная массовая интенсивность способа (PMI), где совокупная масса материалов, применяемых в раскрытых способах, составляет менее 20 кг на кг соединения А, что меньше по сравнению со способами предшествующего уровня техники (см., например, стадию 2 и 3 как раскрыто в WO2020/102730, которые имеют PMI более 115 кг на кг соединения А), достигаемая, например, с помощью примерно 80% снижения количества применяемого органического растворителя и подобного снижения использования водного растворителя; в некоторых вариантах осуществления PMI способов, раскрытых в данном документе, составляет менее 115, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 45, 40, 35, 30, 25 или 20 кг на кг соединения А;

[22] 2) снижение временных и энергетических затрат за счет, например, ожидаемого сокращения времени цикла изготовления на 50%, например, сокращение

времени цикла на по меньшей мере день или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней, или больше) за счет улучшенной надежности способов, которые требуют меньшего количества единичных операций (без перегонки и без обработки) (например, на более чем 50% меньше единичных операций чем в предшествующих способах синтеза; сравнивают стадии 2 и 3 на странице 55 WO2020/102730 (13 единичных операций) со способами, раскрытыми в данном документе, например, примером 1A (5 единичных операций) и примером 1B (6 единичных операций)) и меньшее количество внутривыпускных тестов (ИТ) (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или меньше ИТ);

[23] 3) устранение галогенированных растворителей (например, устранение дихлорметана в определенных способах, раскрытых в данном документе, например, в способах примера 1, при этом дихлорметан применяли, например, в способах, раскрытых в WO2020/102730 (например, стадия 2 на странице 55), WO2021/097207 (например, стадия 2 на странице 45) и WO2021/097212 (например, стадии 1a и 1b на странице 49)).

[24] Более того, с применением раскрытых способов соединение А может быть получено при сниженных затратах на изготовление в пересчете на килограмм благодаря ожидаемому сокращению времени производственного цикла, количества исходного материала и аналитических испытаний. Кроме того, раскрытые способы обладают уменьшенными максимальными количествами (например,  $V_{max}$ ). В качестве примера, в некоторых вариантах осуществления максимальное количество растворителя уменьшено от более 20 объемов до менее 15 объемов (л/кг) (например, 10 объемов) по отношению к соединению А. Из этого следует, что раскрытые способы позволяют запускать более крупные партии в тех же объемах реактора за меньшее время, что приводит к более высокой общей эффективности изготовления.

[25] Кроме того, раскрытые способы обеспечивают высокий выход соединения А на основе соединения В в качестве исходного материала - в течение трех химических реакций и с помощью двух промежуточных соединений. В различных вариантах осуществления общий выход соединения А составляет 50% или больше, 75% или больше, 80% или больше относительно соединения В (например, выход 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% относительно соединения В).

[26] Кроме того, раскрытые способы обеспечивают получение соединения А с высокой химической чистотой. В различных вариантах осуществления химическая чистота соединения А, полученного в соответствии с раскрытыми способами составляет 90% или больше, как определено посредством жидкостной хроматографии. Например, в различных вариантах осуществления химическая чистота соединения А составляет 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или даже 99,9%, как определено посредством жидкостной хроматографии.

### **Преобразование соединения В в соединение С**

[27] Как описано в данном документе, раскрытые способы включают образование соединения С путем смешивания соединения В или его соли, первого основания и

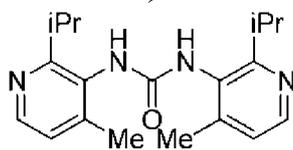
реакционноспособного соединения, предусматривающего фосген или эквивалент фосгена, в органическом растворителе с образованием соединения С.

[28] Соединение В может быть свободным основанием или солью. В некоторых вариантах осуществления соединение В представляет собой свободное основание. В некоторых вариантах осуществления соединение В присутствует в виде подходящей соли, например, гидрохлоридной соли.

[29] Используемый в данном документе термин “соединение” (например, соединение А, соединение В, соединение С, соединение D и/или соединение Е) относится к “соединению” или его соли, если явно не описано иное.

[30] Неограничивающие иллюстративные условия преобразования соединения В в соединение С включают следующие: раствор соединения В (например, 1 экв.) и первого основания (например, 1 экв.) в безводном растворителе (например, 1 об. на соединение В) загружают в раствор реакционноспособного соединения (например, 1,2 экв.) в безводном растворителе (например, 3 об. на соединение В), поддерживая сниженную температуру. Было установлено, что при значениях температуры менее  $-40^{\circ}\text{C}$  реакция замедляется так, что непрореагировавшее соединение В может накапливаться.

[31] Без ограничения конкретной теорией условия, описанные в данном документе, для преобразования соединения В в соединение С являются высокоселективными для образования требуемого соединения С и обеспечивают сниженное количество побочных реакций/продуктов. Иллюстративный побочный продукт включает симметричное соединение мочевины, полученное в результате полимеризации (например, самоконденсации) соединения В, имеющего следующую формулу:



(симметричная мочевина соединения В).

[32] В различных вариантах осуществления преобразование соединения В в соединение С характеризуется образованием менее 5% побочных продуктов (например, 4% или менее, 3% или менее, 2% или менее или 1 вес% или менее побочных продуктов). В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы обеспечивают преобразование соединения В в соединение С с образованием менее 1% симметричной мочевины.

### **Первое основание**

[33] Как описано в данном документе, преобразование соединения В в соединение С включает применение первого основания. Первое основание может быть любым подходящим основанием. В различных вариантах осуществления первое основание представляет собой амин. В некоторых вариантах осуществления, когда первое основание представляет собой амин, амин представляет собой третичный амин. Неограничивающие примеры третичных аминов включают триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA). В некоторых вариантах осуществления третичный амин представляет собой DIPEA.

[34] Первое основание присутствует в подходящем количестве для упрощения преобразования соединения В в соединение С. В различных вариантах осуществления первое основание присутствует в количестве 0,4 молярного эквивалента (экв.) или больше, в пересчете на соединение В (например, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2 экв. в пересчете на соединение В). Применяемые в данном документе термины “молярный эквивалент” и “эквиваленты” применяют взаимозаменяемо, если не указано иное. В некоторых случаях первое основание присутствует в эквивалентах 1,1 или меньше в пересчете на соединение В (например, 1,0 экв., 0,9 экв. или 0,8 экв. в пересчете на соединение В). Таким образом, первое основание присутствует в любом количестве, ограниченном и включающем вышеуказанные конечные точки. Например, первое основание присутствует в количестве от 0,4 до 2 эквивалентов в пересчете на соединение В или от 0,4 до 1,9 экв, от 0,5 до 1,8 экв, от 0,6 до 1,7 экв., от 0,7 до 1,6 экв., от 0,8 до 1,5 экв., от 0,9 до 1,4 экв., от 1 до 1,3 экв. или от 1,1 до 1,2 экв. в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления первое основание присутствует в количестве от 0,4 до 1,1 экв., от 0,5 до 1,0 экв., от 0,6 до 0,9 экв. или от 0,7 до 0,8 экв. в пересчете на соединение В.

#### **Реакционноспособное соединение**

[35] Как описано в данном документе, при преобразовании соединения В в соединение С используют реакционноспособное соединение, предусматривающее фосген или эквивалент фосгена. В различных вариантах осуществления реакционноспособное соединение представляет собой фосген. В некоторых вариантах осуществления реакционноспособное соединение представляет собой эквивалент фосгена. В некоторых вариантах осуществления, когда реакционноспособное соединение предусматривает эквивалент фосгена, эквивалент фосгена выбран из трихлорметилхлорформиата (соответствующего двум эквивалентам фосгена), *бис*(трихлорметил)карбоната (соответствующего трем эквивалентам фосгена), ди(имидазол-1-ил)метанона или *бис*(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбоната. В некоторых вариантах осуществления реакционноспособное соединение, соответствующее трем эквивалентам фосгена, представляет собой *бис*(трихлорметил)карбонат. В некоторых вариантах осуществления может быть выгодно преобразовать реакционноспособное соединение, предусматривающее несколько эквивалентов фосгена, например три эквивалента фосгена для *бис*(трихлорметил)карбоната, в фосген путем обработки реакционноспособного соединения подходящим основанием. В различных вариантах осуществления основание представляет собой амин. В некоторых вариантах осуществления, когда основание представляет собой амин, амин представляет собой третичный амин. Неограничивающие примеры третичных аминов включают триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA). В некоторых вариантах осуществления третичный амин представляет собой DIPEA. В некоторых вариантах осуществления подходящее основание представляет собой первое основание в дополнительном количестве. В других вариантах осуществления подходящее основание представляет собой основание, отличное от первого основания. В

одном варианте осуществления подходящее основание добавляют в виде раствора в органическом растворителе, как предусмотрено в данном документе.

[36] Реакционноспособное соединение присутствует в подходящем количестве для облегчения преобразования соединения В в соединение С. Например, в некоторых вариантах осуществления реакционноспособное соединение, например, фосген или эквивалент фосгена, присутствует в количестве 1,0 эквивалента или больше в пересчете на соединение В (например, 1,2 экв. в пересчете на соединение В). В других вариантах осуществления реакционноспособное соединение, например, реакционноспособное соединение, соответствующее двум эквивалентам фосгена, присутствует в количестве 0,5 эквивалента или больше в пересчете на соединение В (например, 0,6 экв. в пересчете на соединение В). В другом варианте осуществления реакционноспособное соединение, например, реакционноспособное соединение, соответствующее трем эквивалентам фосгена, присутствует в количестве 0,3 эквивалента или больше в пересчете на соединение В (например, 0,4 экв. в пересчете на соединение В). В качестве альтернативы или в дополнение, реакционноспособное соединение присутствует в количестве 1,8 эквивалента или меньше в пересчете на соединение В (например, 1,5 экв. в пересчете на соединение В). Таким образом, реакционноспособное соединение присутствует в любом количестве, ограниченном и включающем вышеуказанные конечные точки. Например, реакционноспособное соединение присутствует в количестве от 1,0 до 1,8 эквивалента в пересчете на соединение В, или от 1,2 до 1,5 экв. в пересчете на соединение В. В некоторых вариантах осуществления, когда реакционноспособное соединение содержит фосген, используют небольшой избыток фосгена (например, 1,2 экв. относительно соединения В).

[37] В различных вариантах осуществления, когда реакционноспособное соединение содержит фосген, остаточный фосген может быть удален из реакционной смеси с применением любого подходящего способа. В различных вариантах осуществления остаточный фосген удаляют из реакционной смеси с помощью подповерхностного барботирования сухим азотом.

#### **Температура реакции**

[38] Температуру реакции регулируют во время преобразования соединения В в соединение С. В некоторых вариантах осуществления соединение В, первое основание и реакционноспособное соединение смешивают, поддерживая температуру реакции на уровне комнатной температуры (например, 15-25°C).

[39] В некоторых вариантах осуществления соединение В, первое основание и реакционноспособное соединение смешивают, поддерживая температуру реакции не более 0°C. В различных вариантах осуществления соединение В, первое основание и реакционноспособное соединение смешивают, поддерживая температуру реакции на уровне от -35°C до 0°C (например, -30°C, -25°C, -20°C, -15°C, -10°C или -5°C) в течение периода времени до нагревания до, например, комнатной температуры. Например, в некоторых вариантах осуществления сниженная температура реакции поддерживается в

течение периода по меньшей мере 15 минут до нагревания до 25°C.

### **Органический растворитель**

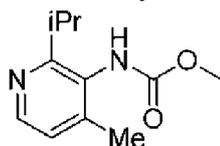
[40] Органический растворитель может быть любым подходящим органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из диметилсульфоксида (DMSO), N-метил-2-пирролидона (NMP), тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, диоксана, метил-трет-бутилового эфира, циклопентилметилового эфира, толуола и их комбинации. В различных вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления выше или ниже органический растворитель представляет собой полярный органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления выше или ниже органический растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Неограничивающие иллюстративные полярные апротонные органические растворители включают, например, галогеналканы (например, дихлорметан, дихлорэтан), диоксаны (например, 1,4-диоксан), диметоксиэтан, N-метилпирролидон, тетрагидрофуран, этилацетат, изопропилацетат, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, ацетон, диметилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид и пропиленкарбонат. В различных вариантах осуществления органический растворитель является безводным. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, дихлорметана, дихлорэтана, диметоксиэтана, изопропилацетата, толуола, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, 1,4-диоксана и их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель предусматривает растворитель, выбранный из группы, состоящей из 2-метилтетрагидрофурана, толуола, ацетонитрила, NMP, DMSO, сульфолана и их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель предусматривает ацетонитрил. В некоторых более конкретных случаях органический растворитель предусматривает безводный ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель не представляет собой галогенированный растворитель, такой как дихлорметан, а является негалогенированным растворителем, таким как ацетонитрил.

### **Преобразование соединения С в соединение Е**

[41] Как описано в данном документе, раскрытые способы получения соединения А включают преобразование соединения С в соединение Е путем смешивания соединения С с соединением D.

[42] Неограничивающие иллюстративные условия для преобразования соединения С в соединение Е включают смешивание соединения С с небольшим избытком соединения D (например, 1,1 экв.) в виде твердого вещества или необязательно с промывкой растворителем 0,5 объема для облегчения добавления соединения D и нагревание смеси (например, более 25°C, например от 60 до 80°C или 80°C) в течение ночи (например, от 12 до 16 часов) или до полного преобразования соединения С в Е, как определено с помощью, например, HPLC. В одном варианте осуществления ход реакции можно отслеживать путем, например, а) экстрагирования образца, б) гашения метанолом и

с) анализа на аддукт метанола (т. е., метилкарбамат соединения В):



(метилкарбамат соединения В).

В некоторых вариантах осуществления соединение Е или его соль могут быть выделены с помощью фильтрации, промыты с помощью растворителя (например, ацетонитрила) и высушены в атмосфере азота с получением соединения Е или его соли. В различных вариантах осуществления при выделении соединения Е образуется соединение Е с выходом 85% или больше относительно соединения В (например, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92% или больше относительно соединения В). В некоторых вариантах осуществления выход соединения Е составляет от 85% до 92% относительно соединения В. В некоторых вариантах осуществления выход соединения Е составляет 86% относительно В.

[43] Раскрытые способы преобразования соединения С в соединение Е преимущественно максимизируют преобразование соединения С. Например, в различных вариантах осуществления по завершению преобразования соединения С в соединение Е остается менее 0,2% соединения С.

[44] Смешивание соединения С и соединения D проводят при подходящей температуре. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления выше или ниже смешивание соединения С с соединением D проводят при температуре от комнатной температуры до 120°C (например, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, 70°C, 75°C, 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, 105°C, 110°C или 115°C или от 25 до 60°C, от 50 до 120°C, от 60 до 100°C или от 50 до 90°C), в различных вариантах осуществления смешивание соединения С с соединением D проводят при температуре 60°C или больше (например, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C или 70°C или больше). В качестве альтернативы или в дополнение, смешивание соединения С с соединением D проводят при температуре 80°C или меньше (например, 79°C, 78°C, 77°C, 76°C, 75°C, 74°C, 73°C, 72°C или 71°C или меньше). Соответственно, смешивание соединения С с соединением D проводят при температуре ограниченной любой из вышеуказанных конечных точек или включающей их, например, от 15 до 120°C, от 20 до 115°C, от 25 до 110°C, от 30 до 105°C, от 35 до 100°C, от 40 до 95°C, от 45 до 90°C, от 50 до 85°C, от 55 до 80°C, от 60 до 80°C, от 61 до 79°C, от 62 до 78°C, от 63 до 77°C, от 64 до 76°C, от 65 до 75°C, от 66 до 74°C, от 67 до 73°C, от 68 до 72°C или от 69 до 71°C.

[45] Используют подходящее количество соединения D. Как правило, используют по меньшей мере 1 экв. или больше соединения D. В различных вариантах осуществления используют небольшой избыток (например, 1,1 экв.) соединения D относительно количества соединения В. Небольшой избыток основан на исходном количестве соединения В, поскольку соединение С не выделяют и его количество не рассчитывают, а

используют непосредственно после образования из соединения В для реакции с соединением D. В различных вариантах осуществления 1,1 экв. соединения D (относительно соединения В) смешивают с соединением С с образованием соединения Е.

[46] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают высушивание соединения D до применения в реакции. В вариантах осуществления, когда соединение D высушивают до содержания воды менее 200 ppm до смешивания с соединением С. В некоторых вариантах осуществления соединение D высушивают до содержания воды 190 ppm или меньше, например, 180 ppm или меньше, 170 ppm или меньше, 160 ppm или меньше, 150 ppm или меньше, 140 ppm или меньше, 130 ppm или меньше, 120 ppm или меньше, 110 ppm или меньше, 100 ppm или меньше, 90 ppm или меньше, 80 ppm или меньше, 70 ppm или меньше, 60 ppm или меньше, 50 ppm или меньше, 40 ppm или меньше, 30 ppm или меньше, 20 ppm или меньше, 10 ppm или меньше, 5 ppm или меньше, 4 ppm или меньше, 3 ppm или меньше, 2 ppm или меньше, 1 ppm или меньше или 0 ppm.

### Преобразование соединения Е в соединение А

[47] Как описано в данном документе, раскрытые способы получения соединения А включают преобразование соединения Е в соединение А путем смешивания соединения Е и второго основания с образованием смеси продуктов, содержащей соединение А и второе основание.

[48] Как показано на схеме 3, соединение Е может реагировать кинетически по меньшей мере двумя разными путями, а именно, путем реакции замещения ( $S_{NAr}$ ) (со скоростью реакции  $k_{S_{NAr}}$ ) и путем фрагментации (со скоростью реакции  $k_{Frag}$ ), где путь  $S_{NAr}$  обеспечивает получение соединения А и путь фрагментации, который приводит к нежелательным побочным реакциям.

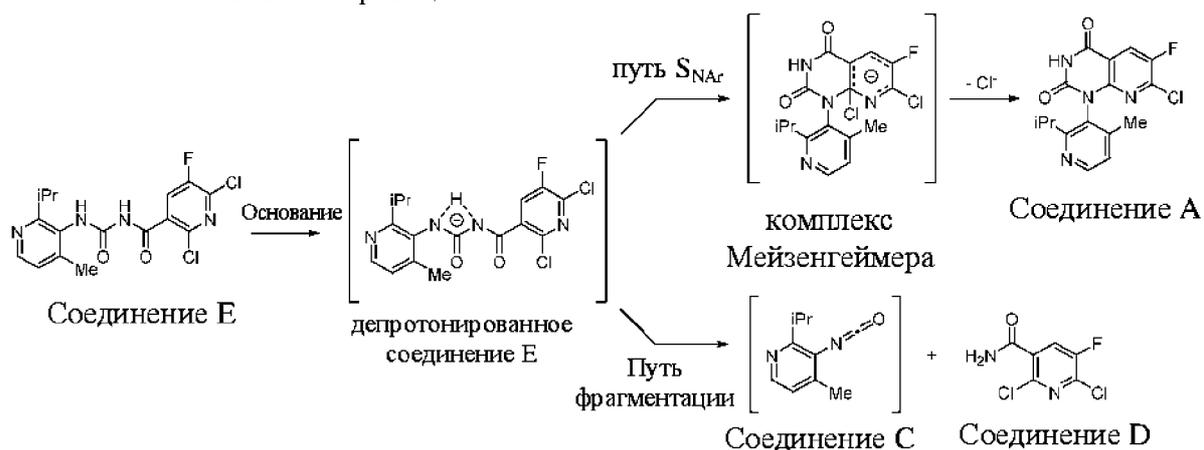


Схема 3. Кинетические пути реакций соединения Е.

Без ограничения какой-либо конкретной теорией, ожидается, что селективность  $k_{S_{NAr}}/k_{Frag}$  будет увеличиваться с диэлектрической константой и уменьшаться с повышением температуры реакции. Способы по настоящему описанию предпочтительно демонстрируют высокую селективность для пути  $S_{NAr}$ .

[49] Неограничивающие иллюстративные условия преобразования соединения Е в

соединение А включают следующие: охлаждение смеси соединения Е или его соли в растворителе (например, ацетонитриле) до 25°C или меньше или 17°C или меньше (например, от -5 до 25°C, от -5 до 20°C, от -5 до 15°C, от -5 до 10°C, от -5 до 5°C, от -5 до 0°C, от 0 до 25°C, от 0 до 20°C, от 0 до 15°C, от 0 до 10°C, от 5 до 25°C, от 5 до 20°C, от 5 до 15°C, от 5 до 10°C, от 12 до 20°C, 20°C) и добавление избытка второго основания (например, от 2 до 10 экв.), поддержание реакционной смеси во время добавления второго основания и после этого до температуры от 12 до 20°C, например, от 15 до 17°C, 17°C или 20°C. Реакционную смесь перемешивают после добавления второго основания в течение 24 ч. или до завершения, о чем свидетельствует, например, HPLC, при температуре от 12 до 20°C, например, от 15 до 17°C. В некоторых случаях, соединение Е или его соль присутствуют в растворе с растворителем (например, DMSO) для смешивания с TMG. Применение раствора соединения Е или его соли в растворителе (например, DMSO) может обеспечить более быстрое время реакции, меньшее количество примесей и/или более высокий выход.

### **Второе основание**

[50] Второе основание представляет собой любое подходящее основание. В некоторых вариантах осуществления второе основание предусматривает 1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (TBD), 7-метил-1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (MTBD), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG) или их комбинацию. В одном варианте осуществления второе основание предусматривает TMG. В другом варианте осуществления второе основание предусматривает DBU.

[51] Второе основание присутствует в подходящем количестве. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с вариантами осуществления выше или ниже, второе основание присутствует в количестве 2 эквивалентов или больше (например, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 или больше экв.). В качестве альтернативы или в дополнение, второе основание присутствует в количестве 10 эквивалентов или меньше (например, 9,5, 9, 8,5, 8, 7,5, 7, 6,5, 6 или 5,5 или меньше экв.). Таким образом, второе основание может присутствовать в количестве, ограниченном любым из вышеуказанных значений, например, от 2 до 10 экв., от 2,5 до 9,5 экв., от 3 до 9 экв., от 3,5 до 8,5 экв., от 4 до 8 экв., от 4,5 до 7,5 экв., от 4,5 до 6,5 экв., от 5 до 7 экв. или от 5,5 до 6,5 экв. второго основания. В одном варианте осуществления второе основание может присутствовать в количестве 4,5 экв. В другом варианте осуществления второе основание может присутствовать в количестве 6,0 экв.

[52] В вариантах осуществления, где соединение Е обрабатывают для снижения количества примесей (например, при выделении соединения Е), соединение А может быть получено из соединения Е с применением 2 экв. второго основания или больше (например, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3 экв. или больше). Без ограничения конкретной теорией, полагают, что снижение количества примесей в реакционной смеси для преобразования соединения Е в соединение А позволяет использовать меньшее

количество второго основания для преобразования. В различных вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления выше или ниже второе основание присутствует в количестве 4,5 эквивалента или больше в пересчете на соединение E, например, 4,6 экв., 4,7 экв., 4,8 экв., 4,9 экв., 5,0 экв., 5,1 экв., 5,2 экв., 5,3 экв., 5,4 экв. или 5,5 экв. или больше в пересчете на соединение E. В качестве альтернативы или в дополнение, второе основание присутствует в количестве 6,5 эквивалента или меньше в пересчете на соединение E, например, 6,4 экв., 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7 или 5,6 экв. или меньше в пересчете на соединение E. Таким образом в различных вариантах осуществления второе основание присутствует в количестве, ограниченном любой из двух вышеуказанных конечных точек или включающем их, например, от 2 до 10 экв., от 2,5 до 9,5 экв., от 3 до 9 экв., от 3,5 до 8,5 экв., от 4 до 8 экв., от 4,5 до 7,5 экв., от 4,5 до 6,5 экв., от 5 до 7 экв. или от 5,5, до 6,5 экв. второго основания. Дополнительно, в некоторых вариантах осуществления второе основание присутствует в количестве от 4,5 до 6,5 экв., от 4,6 до 6,4 экв., от 4,7 до 6,3 экв., от 4,8 до 6,2 экв., от 4,9 до 6,1 экв., от 5,0 до 6,0 экв., от 5,1 до 5,9 экв., от 5,2 до 5,8 экв., от 5,3 до 5,7 экв. или от 5,4 до 5,6 экв. в пересчете на соединение E. В некоторых вариантах осуществления второе основание присутствует в количестве от 4,8 до 5,2 экв. в пересчете на соединение E.

[53] В некоторых вариантах осуществления второе основание добавляют до соединения E, поддерживая температуру 25°C или меньше (например, 24°C, 23°C, 22°C, 21°C, 20°C, 19°C, 18°C, 17°C, 16°C или 15°C или меньше, или от 12 до 20°C. В некоторых вариантах осуществления второе основание добавляют до соединения E, поддерживая температуру от 15 до 17°C. В различных вариантах осуществления температуру регулируют до от 15 до 17°C после добавления второго основания при температуре 25°C или меньше (например, от 12 до 20°C).

[54] В некоторых вариантах осуществления преобразование соединения E в соединение A проводят в подходящем растворителе. Иллюстративные растворители для преобразования соединения E в соединение A включают диметилсульфоксид (DMSO), N-метил-2-пирролидин, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран и ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления преобразование соединения E в соединение A проводят в растворителе, содержащем DMSO. Растворитель присутствует в подходящем количестве (например, 4 объема). В некоторых вариантах осуществления преобразование соединения E в соединение A проводят в растворителе, содержащем ацетонитрил. В одном варианте осуществления растворитель является безводным, например безводным ацетонитрилом.

[55] Применяемый в данном документе термин “объем” жидкости (например, растворителя) относится к количеству растворителя (мл) на массу (г) твердого вещества. В качестве примера, добавление 21 мл растворителя до 7 г твердого вещества означает добавление “3 объемов” растворителя.

[56] Как описано в данном документе, преобразование соединения E в соединение A преимущественно не зависит от присутствия спиртов. В качестве примера, присутствие

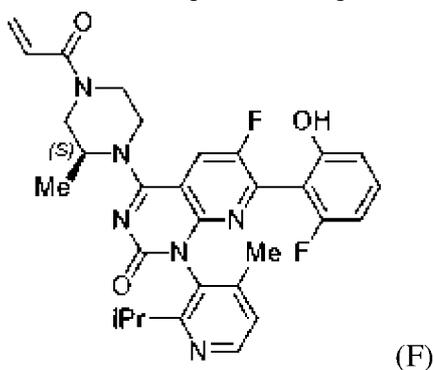
спиртов, таких как, например, *n*-бутанол, изобутанол, *втор*-бутанол, *трет*-бутанол, пропанол, изопропанол, этанол, метанол или их комбинации существенно не влияет на преобразование соединения E в соединение A.

[57] В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают кристаллизацию соединения A из смеси продуктов. В различных вариантах осуществления соединение A кристаллизуют из смеси продуктов путем добавления водного раствора кислоты. Подходящие кислоты для кристаллизации соединения A включают, например, фосфорную кислоту, лимонную кислоту, серную кислоту, винную кислоту и хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления для кристаллизации соединения A из смеси продуктов используют 6 М фосфорную кислоту. В некоторых вариантах осуществления 6 М фосфорную кислоту используют для кристаллизации соединения A из смеси продуктов при температуре не более 20°C, где кристаллизованное соединение A выделяют посредством фильтрации. В некоторых вариантах осуществления 6 М фосфорную кислоту используют для кристаллизации соединения A из смеси продуктов при температуре не более 25°C, где кристаллизованное соединение A выделяют посредством фильтрации. В некоторых вариантах осуществления 4,5 М фосфорную кислоту используют для кристаллизации соединения A из смеси продуктов при температуре не более 20°C, где кристаллизованное соединение A выделяют посредством фильтрации.

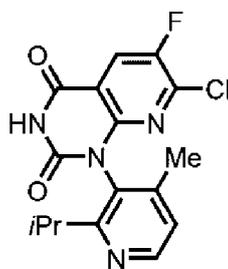
[58] В вариантах осуществления, когда соединение A кристаллизуют, способы могут дополнительно включать выделение кристаллизованного соединения A. В некоторых вариантах осуществления кристаллизованное соединение A выделяют посредством фильтрации.

#### Соединение A в соединении F

[59] Соединение A, полученное способами, раскрытыми в данном документе, может использоваться для синтеза соединения F, с помощью способа, аналогичного раскрытому в, например, патенте США № 10519146. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления раскрытые способы получения соединения A дополнительно включают применение соединения A для синтеза соединения F, его фармацевтически приемлемой соли, атропоизомера или фармацевтически приемлемой соли атропоизомера.



#### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ



1. Способ получения соединения А (А), включающий:

(а) смешивание 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амина (соединение В) или его соли, первого основания и реакционноспособного соединения, предусматривающего фосген или эквивалент фосгена, в органическом растворителе с образованием 3-изоцианато-2-изопропил-4-метилпиридина (соединение С); (b) смешивание соединения С и 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединение D) с образованием 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-1-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединение E) и (с) смешивание соединения E и второго основания с образованием смеси продуктов, содержащей соединение А.

2. Способ по варианту осуществления 1, где стадия (а) включает добавление соединения В или его соли и первого основания в раствор X, содержащий реакционноспособное соединение и органический растворитель.

3. Способ по варианту осуществления 2, где на стадии (а) соединение В или его соль и первое основание добавляют в виде раствора Y, содержащего соединение В или его соль, первое основание и органический растворитель, к раствору А.

4. Способ по варианту осуществления 2 или варианту осуществления 3, где раствор X перед добавлением соединения В или его соли и первого основания дополнительно содержит дополнительное количество первого основания.

5. Способ по варианту осуществления 4, где раствор X перед добавлением соединения В или его соли и первого основания получают посредством добавления дополнительного количества первого основания в раствор, содержащий реакционноспособное соединение и органический растворитель.

6. Способ по варианту осуществления 5, где дополнительное количество первого основания добавляют в виде раствора, содержащего дополнительное количество первого основания и органического растворителя.

7. Способ по варианту осуществления 2 или 3, где температуру раствора X поддерживают на уровне не более 0°C.

8. Способ по любому из вариантов осуществления 2-6, где температуру раствора X поддерживают на уровне от -10°C до 0°C.

9. Способ по любому из вариантов осуществления 2-6, где температуру раствора X поддерживают на уровне от -7°C до -3°C.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 2-6, где температуру раствора X поддерживают на уровне -5°C.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, где стадия (а) включает смешивание при температуре от -35°C до 0°C в течение по меньшей мере 15 минут, затем

нагревание до 25°C.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, где соединение В представляет собой свободное основание.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, где первое основание представляет собой амин.

14. Способ по варианту осуществления 13, где амин представляет собой третичный амин.

15. Способ по варианту осуществления 14, где третичный амин представляет собой N, N-диизопропилэтиламин.

16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, где первое основание присутствует в количестве, составляющем от 0,8 до 1,2 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, где первое основание присутствует в количестве, составляющем от 0,9 до 1,1 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, где первое основание присутствует в количестве, составляющем от 1,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

19. Способ по варианту осуществления 4, где дополнительное количество первого основания в растворе X перед добавлением соединения В или его соли и первого основания находится на уровне от 0,01 до 0,02 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

20. Способ по варианту осуществления 4, где дополнительное количество первого основания в растворе X перед добавлением соединения В или его соли и первого основания находится на уровне 0,0175 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где реакционноспособное соединение представляет собой фосген.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где реакционноспособное соединение представляет собой эквивалент фосгена.

23. Способ по варианту осуществления 22, где эквивалент фосгена представляет собой трихлорметилхлорформиат, бис(трихлорметил)карбонат, ди(имидазол-1-ил)метанон или бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат.

24. Способ по варианту осуществления 23, где эквивалент фосгена представляет собой бис(трихлорметил)карбонат.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем от 1,0 до 1,8 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем от 1,0 до 1,4 молярного

эквивалента в пересчете на соединение В.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем от 1,2 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем от 1,1 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

29. Способ по варианту осуществления 24, где *бис*(трихлорметил)карбонат присутствует в количестве, составляющем от 0,3 до 0,6 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

30. Способ по варианту осуществления 24, где *бис*(трихлорметил)карбонат присутствует в количестве, составляющем 0,4 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

31. Способ по варианту осуществления 24, где *бис*(трихлорметил)карбонат присутствует в количестве, составляющем 0,37 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-31, где органический растворитель из стадии (а) представляет собой полярный органический растворитель, необязательно безводный.

33. Способ по варианту осуществления 32, где полярный органический растворитель предусматривает безводный ацетонитрил.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-31, где органический растворитель предусматривает растворитель выбранный из группы, состоящей из 2-метилтетрагидрофурана, толуола, ацетонитрила, NMP, DMSO и сульфолана.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32 и 34, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 60°C до 100°C.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 60°C до 80°C.

37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 70°C до 80°C.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 75°C до 80°C.

39. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где стадию (b) проводят при 80°C.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где соединение D присутствует в количестве, составляющем от 0,9 до 1,3 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где соединение D присутствует в количестве, составляющем от 1,0 до 1,2 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где соединение D присутствует в количестве, составляющем 1,1 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 1-42, дополнительно включающий высушивание соединения D до содержания воды менее 200 ppm перед выполнением стадии (b).

44. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, где стадия (c) включает добавление второго основания к соединению E при поддержании температуры 25°C или меньше.

45. Способ по варианту осуществления 44, где температуру поддерживают на уровне от 12°C до 20°C.

46. Способ по варианту осуществления 44 или 45, где после добавления второго основания температуру регулируют до 15°C - 50°C.

47. Способ по варианту осуществления 44 или 45, где после добавления второго основания температуру регулируют до 12°C - 17°C.

48. Способ по варианту осуществления 44 или 45, где после добавления второго основания температуру регулируют до 20°C.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 1-48, где второе основание предусматривает 1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (TBD), 7-метил-1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (MTBD), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG) или их комбинацию.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 1-49, где второе основание предусматривает TMG.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 1-49, где второе основание предусматривает DBU.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 2 до 10 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4 до 7 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4,5 до 6,5 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 5,5 до 6,5 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 5,8 до 6,2 молярных эквивалентов в

пересчете на соединение В.

57. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем 6,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4,0 до 5,0 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4,3 до 4,7 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем 4,5 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 1-60, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации соединения А из смеси продуктов посредством добавления водного раствора кислоты.

62. Способ по варианту осуществления 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 3,0 до 7,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

63. Способ по варианту осуществления 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 5,5 до 6,5 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

64. Способ по варианту осуществления 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 5,8 до 6,2 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

65. Способ по варианту осуществления 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем 6,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

66. Способ по варианту осуществления 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 4,0 до 5,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

67. Способ по варианту осуществления 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 4,3 до 4,7 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

68. Способ по варианту осуществления 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем 4,5 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

69. Способ по любому из вариантов осуществления 61-68, где кислота представляет собой фосфорную кислоту.

70. Способ по варианту осуществления 69, где водный раствор содержит от 3 до 6 молей фосфорной кислоты.

71. Способ по варианту осуществления 69, где водный раствор содержит 6 молей фосфорной кислоты.

72. Способ по варианту осуществления 69, где водный раствор содержит от 4 до 5 молей фосфорной кислоты.

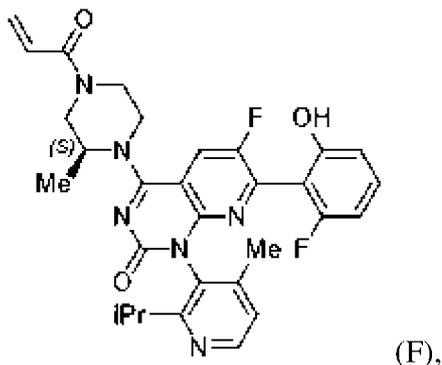
73. Способ по варианту осуществления 69, где водный раствор содержит от 4,3 до 4,7 моля фосфорной кислоты.

74. Способ по варианту осуществления 69, где водный раствор содержит 4,5 моля фосфорной кислоты.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 61-74, дополнительно включающий выделение кристаллизованного соединения А путем фильтрации.

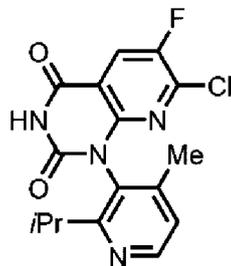
76. Способ по любому из вариантов осуществления 1-75, где соединение С или соединение Е или любую их комбинацию не выделяют перед последующей(-ими) реакцией(-ями).

77. Способ по любому из вариантов осуществления 1-76, дополнительно включающий применение соединения А для синтеза соединения F:



его фармацевтически приемлемой соли, атропоизомера или фармацевтически приемлемой соли атропоизомера.

[60] Дополнительно в данном документе предусмотрен следующий альтернативный набор вариантов осуществления.



1. Способ получения соединения А

(а) смешивание 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (соединение В) или его соли, первого основания и реакционноспособного соединения, предусматривающего фосген или эквивалент фосгена, в органическом растворителе с образованием 3-изоцианато-2-изопропил-4-метилпиридина (соединение С); (b) смешивание соединения С и 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединение D) с образованием 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-1-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединение Е) и (с) смешивание соединения Е и второго основания с образованием смеси продуктов, содержащей соединение А и второе основание.

2. Способ по варианту осуществления 1, где стадия (а) включает добавление соединения В или его соли и первого основания в раствор реакционноспособного соединения и органического растворителя.

3. Способ по варианту осуществления 2, где соединение А или его соль и первое основание добавляют в раствор реакционноспособного соединения, поддерживая

температуру не более 0°C.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, где стадия (а) включает смешивание при температуре от -35°C до 0°C в течение по меньшей мере 15 минут, затем нагревание до 25°C.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, где соединение А представляет собой свободное основание.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, где первое основание представляет собой амин.

7. Способ по варианту осуществления 6, где амин представляет собой третичный амин.

8. Способ по варианту осуществления 7, где третичный амин представляет собой N, N-диизопропилэтиламин.

9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, где первое основание присутствует в количестве, составляющем от 0,4 до 1,1 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где реакционноспособное соединение представляет собой фосген.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где реакционноспособное соединение представляет собой эквивалент фосгена.

12. Способ по варианту осуществления 11, где эквивалент фосгена представляет собой трихлорметилхлорформиат, *бис*(трихлорметил)карбонат, ди(имидазол-1-ил)метанон или *бис*(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат.

13. Способ по варианту осуществления 12, где эквивалент фосгена представляет собой *бис*(трихлорметил)карбонат.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем от 0,3 до 0,6 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где органический растворитель из стадии (а) представляет собой полярный органический растворитель, необязательно безводный.

16. Способ по варианту осуществления 15, где полярный органический растворитель предусматривает безводный ацетонитрил.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где органический растворитель предусматривает растворитель, выбранный из группы, состоящей из 2-метилтетрагидрофурана, толуола, ацетонитрила, NMP, DMSO и сульфолана.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 60°C до 80°C.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, дополнительно включающий высушивание соединения D до содержания воды менее 200 ppm перед выполнением стадии (b).

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, где стадия (с) включает добавление второго основания к соединению E при поддержании температуры 25°C или меньше.

21. Способ по варианту осуществления 20, где температуру поддерживают на уровне от 12°C до 20°C.

22. Способ по варианту осуществления 20 или 21, где, после добавления второго основания температуру регулируют до 15°C - 50°C.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где второе основание предусматривает 1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (TBD), 7-метил-1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (MTBD), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG) или их комбинацию.

24. Способ по варианту осуществления 23, где второе основание предусматривает TMG.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 2 до 10 молярных эквивалентов в пересчете на соединение E.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4,5 до 6,5 молярных эквивалентов в пересчете на соединение E.

27. Способ по варианту осуществления 26, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4,8 до 5,2 в пересчете на соединение E.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где стадию (с) проводят в диметилсульфоксиде (DMSO).

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации соединения A из смеси продуктов посредством добавления водного раствора кислоты.

30. Способ по варианту осуществления 29, где кислота представляет собой фосфорную кислоту.

31. Способ по варианту осуществления 30, где водный раствор содержит 6 молей фосфорной кислоты.

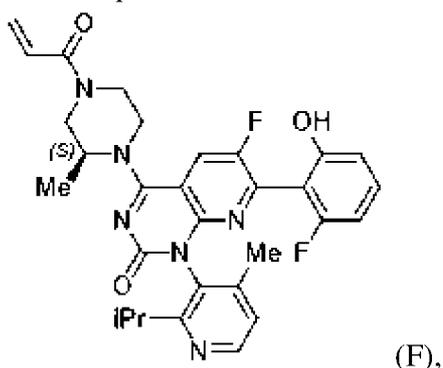
32. Способ по любому из вариантов осуществления 29-31, дополнительно включающий выделение кристаллизованного соединения A путем фильтрации.

33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где соединение C, соединение D, соединение E или любую их комбинацию не выделяют перед последующей(-ими) реакцией(-ями).

34. Способ по варианту осуществления 33, где органический растворитель предусматривает ацетонитрил.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где соединение E выделяют перед стадией (с).

36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-35, дополнительно включающий применение соединения А для синтеза соединения F:



его фармацевтически приемлемой соли, атропоизомера или фармацевтически приемлемой соли атропоизомера.

#### ПРИМЕРЫ

[61] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют раскрытый состав таблетки и способ, но, конечно, не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом его объем.

[62] В данном документе используются следующие сокращенные названия: HPLC относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии; IPC относится к внутрипроизводственному контролю; UV относится к ультрафиолету; ACN относится к ацетонитрилу; DBU относится к 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ену; MeTHF относится к 2-метилтетрагидрофурану; NMP относится к N-метил-2-пирролидону; DMSO относится к диметилсульфоксиду; DMA относится к диметилацетамиду; DMF относится к диметилформамиду; TOL относится к толуолу; TMG относится к тетраметилгуанидину; DIPEA относится к диизопропилэтиламину; EOR относится к концу реакции; и  $\epsilon$  относится к диэлектрической константе.

#### Способы HPLC

[63] Для определения завершения реакции и для идентификации продукта(-ов) реакции применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC). Неограничивающую иллюстративную процедуру для получения образцов внутрипроизводственного контроля (IPC) применяли в данном документе следующим образом: реакционную смесь гасили с применением безводного метанола (1:1) в колбе, продутой азотом, и переносили аликвоту (например, 250 мкл) погашенной реакционной смеси в мерную колбу на 5 мл, продуваемую азотом, предварительно заполненную безводным метанолом, и хорошо перемешивали.

[64] Образцы анализировали с применением HPLC. Неограничивающие иллюстративные условия HPLC, применяемые в данном документе, включают следующие условия, перечисленные в таблицах 1A и 1B.

Таблица 1A. Иллюстративные условия HPLC

Система HPLC	Agilent 1100/1200
Колонка	Agilent Poroshell HPH C18, 100 Å

	(4,6×150 мм, 2,7 мкм)		
Подвижная фаза А	20 мМ формиата аммония в воде		
Подвижная фаза В	Ацетонитрил		
Температура колонки	21°C		
Скорость потока	0,9 мл/мин.		
Вводимый объем	5 мкл		
Время исследования	24 мин.		
УФ-обнаружение	256 нм		
Профиль элюирования:	Градиент		
	Время (мин.)	%А	%В
	0,0	95	5
	17,0	35	65
	17,1	10	90
	20,0	10	90
	20,1	95	5
	24,0	95	5

Таблица 1В. Иллюстративные условия HPLC

Система HPLC	Agilent 1100/1200		
Колонка	Agilent Poroshell HPH C18, 100 Å (4,6×150 мм, 2,7 мкм)		
Подвижная фаза А	20 мМ формиата аммония в воде		
Подвижная фаза В	Ацетонитрил		
Температура колонки	21°C		
Скорость потока	0,9 мл/мин.		
Вводимый объем	2 или 5 мкл		
Время исследования	34 мин.		
УФ-обнаружение	256 нм		
Профиль элюирования:	Градиент		
	Время (мин.)	%А	%В
	0,0	95	5
	5,0	75	25
	25,0	35	65
	26,0	10	90
	29,0	10	90

	29,1	95	5
	34,0	95	5

### Пример 1

[65] Пример 1А.

[66] В реактор загружали трифосген (0,4 экв.) и безводный ацетонитрил (растворитель, 3,0 л/кг относительно соединения В). Содержимое реактора перемешивали до однородности и охлаждали до  $-5^{\circ}\text{C}$ . Раствор соединения В (1,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (1,0 экв.) в безводном ацетонитриле (1,0 л/кг) добавляли к раствору фосгена в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру на уровне  $\leq 0^{\circ}\text{C}$ . Партию перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 15 минут и затем нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$ . В результате реакции соединения В и трифосгена образовывалось соединение С, которое не выделяли. Для удаления остаточного фосгена проводили подповерхностное барботирование сухим  $\text{N}_2$  при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение нескольких минут, отводя пары в скруббер, содержащий водный раствор аммиака. Соединение D (1,1 экв.) загружали в виде твердого вещества, и нагревали содержимое реактора и перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  до полного преобразования соединения С в соединение Е, как определено с помощью HPLC. Реакционную смесь охлаждали до  $\leq 12^{\circ}\text{C}$ . Соединение Е не выделяли. Добавляли тетраметилгуанидин (TMG) (6,0 экв.), поддерживая температуру партии на уровне  $\leq 17^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $15^{\circ}\text{C}$  до полного преобразования соединения Е в соединение А, как определено с помощью HPLC. Водный раствор фосфорной кислоты (6 М) (6,0 экв.) добавляли при температуре  $25^{\circ}\text{C}$  или меньше. Полученную взвесь продукта фильтровали, промывали с помощью смеси ацетонитрил : вода в отношении 1:4 (об./об.) ( $3 \times 3$  л/кг) и дегидратировали. Продукт высушивали до постоянного веса при температуре окружающей среды в потоке азота. Как правило, описанная выше процедура обеспечивала выход соединения А 75% в пересчете на исходное количество соединения В с чистотой  $\geq 99,5\%$  по данным HPLC (RT: 15,1 мин. при условиях, показанных выше в таблице 1В, объем введения 2 мкл).

[67] Пример 1В.

[68] В реактор загружали безводный ацетонитрил (растворитель, 3,0 л/кг относительно соединения В) и содержимое реактора охлаждали до  $-5^{\circ}\text{C}$ . Затем загружали в реактор трифосген (0,366 экв.), и содержимое перемешивали в течение 15 минут при  $-5^{\circ}\text{C}$ . Загружали в реактор раствор N, N-диизопропилэтиламина (0,0175 экв.) в безводном ацетонитриле (растворитель, 0,1 л/кг относительно соединения В) и содержимое перемешивали в течение 1,5 часа при  $-5^{\circ}\text{C}$ . Добавляли раствор соединения В (1,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (1,0 экв.) в безводном ацетонитриле (растворитель, 1,0 л/кг относительно соединения В) посредством подповерхностного добавления к раствору фосгена в течение 4 часов поддерживая внутреннюю температуру партии при  $-5^{\circ}\text{C}$ . Партию перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 15 минут и затем нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$ . В результате реакции соединения В и фосгена образовалось соединение С, которое не выделяли. Соединение D (1,1 экв.) загружали в виде твердого вещества, и нагревали

содержимое реактора и перемешивали при 80°C до полного преобразования соединения С в соединение Е, как определено с помощью HPLC. Реакционную смесь охлаждали до 20°C. Соединение Е не выделяли. Добавляли 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (4,5 экв.) поддерживая температуру партии на уровне 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C до полного преобразования соединения Е в соединение А, как определено с помощью HPLC. Добавляли водный раствор фосфорной кислоты (4,5 М) (4,5 экв.) при температуре 20°C. Полученную взвесь продукта фильтровали, промывали с помощью смеси ацетонитрил : вода в отношении 30:70 (об./об.) (3×3 л/кг) и дегидратировали. Продукт высушивали до постоянного веса при температуре окружающей среды в потоке азота. Как правило, описанная выше процедура обеспечивала выход соединения А 80% в пересчете на исходное количество соединения В с чистотой  $\geq$  99,5% по данным HPLC (RT: 15,1 мин. при условиях, показанных выше в таблице 1В, объем введения 2 мкл).

### Пример 2

[69] Эквимолярную смесь соединения В и N, N-диизопропилэтиламинового основания, растворенного в безводном ацетонитриле, медленно добавляли в небольшой избыток трифосгена, растворенного в безводном ацетонитриле, поддерживая внутреннюю температуру ниже 0°C. Полученную суспензию соединения С в виде гидрохлоридной соли нагревали до 25°C и избыток фосгена продували путем подповерхностного барботирования азотом. Затем соединение С объединяли с небольшим избытком соединения D и нагревали до почти температуры кипения с обратным холодильником (примерно 80°C). После чистой реакции сочетания в течение периода нескольких часов кристаллизировали продукт соединения Е в виде соли гидрохлорида мочевины в ходе реакции при 80°C. Циклизацию соединения Е в соединение А проводили в присутствии избытка тетраметилгуанидина (TMG) в качестве основания и проводили либо сквозным способом, либо с промежуточным выделением соединения Е. Соединение А кристаллизовали посредством добавления водного раствора фосфорной кислоты при 20°C и выделяли в виде бесцветного кристаллического материала с высоким выходом (75-80%, в пересчете на исходное количество соединения В) и чистотой (99,5% по данным HPLC).

### Пример 3

[70] В сухой реактор на 100 мл загружали трифосген (5,53 г, 18,64 ммоль, 0,4 экв.) и безводный ацетонитрил (21 мл, 3,0 объема на соединение В). Необязательно промывали 0,5 объема ацетонитрила. Перемешивали до однородности и охлаждали до -5°C. Было показано, что растворы трифосгена в ацетонитриле постепенно высвобождали растворенный фосген, если их оставить отстаиваться. Процесс становился почти мгновенным в присутствии каталитического основания (например, DIPEA 0,1 экв.). Избегали чрезмерного барботирования свободного пространства для поддержания правильной стехиометрии фосгена.

[71] В качестве альтернативы, фосген (55,9 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в предварительно охлажденном ацетонитриле (от 0 до -35°C). Раствор соединения В (7,0 г,

46,6 ммоль, 1,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (8,13 мл, 46,6 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ацетонитриле (7,0 мл, 1 об. на соединение В) загружали в раствор фосгена в течение не более 1 ч., поддерживая внутреннюю температуру 0°C.

[72] Гидрохлоридная соль соединения С кристаллизовалась из реакционной смеси с образованием взвеси. Партию перемешивали при температуре не более 0°C в течение 15 минут, а затем нагревали до 25°C. Подповерхностное барботирование сухим азотом проводили при 25°C в течение 15 минут для удаления остаточного фосгена, поскольку избыток фосгена предотвращает осуществление реакции соединения D с соединением С.

[73] Содержание воды в соединении D анализировали перед продолжением. Если уровни воды были выше 200 ppm, то соединение D подвергали азеотропной перегонке до уровня воды 200 ppm или меньше. Соединение D (10,71 г, 51,23 ммоль, 1,1 экв.) загружали в виде твердого вещества (необязательно промывали 0,5 объема ацетонитрила) и смесь нагревали при 80°C в течение ночи, при этом реакционная смесь становилась гомогенной при достижении температуры 60°C. Для контроля завершения реакции использовали анализ преобразования соединения С (извлечение образца, гашение метанолом, анализ на метанольный аддукт соединения С). Соединение Е в виде гидрохлоридной соли кристаллизовали с образованием взвеси.

[74] На данной стадии гидрохлорид соединения Е выделяли посредством фильтрации, ополаскивали с помощью ацетонитрила и высушивали в атмосфере азота с получением примерно 86% выхода аналитически чистого соединения Е в виде гидрохлоридной соли, где остается менее 0,5% соединения С. Реакционную смесь охлаждали до не более 12°C. Добавляли по каплям тетраметилгуанидин (32 г, 279 ммоль, 6,0 экв.) при температуре не более 17°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение не более чем 24 ч. для циклизации и образования соединения А.

[75] Альтернативный способ образования соединения А был следующим. Соединение Е в виде гидрохлоридной соли в 3 объемах DMSO вводили в реакцию с 5,0 экв. TMG при 15°C. Преобразование соединения Е в соединение А происходило быстрее в DMSO (несколько часов), с меньшим количеством побочных продуктов (уменьшенная фрагментация до побочных продуктов, таких как анилин соединения В и амид соединения D). Полученное образование соединения А происходило с высоким выходом анализа (примерно 98%) в пересчете на исходное соединение Е.

[76] Соединение А кристаллизовали из реакции посредством добавления 6 М водного раствора фосфорной кислоты (46 мл, 279 ммоль, 6,0 экв.) при приблизительно комнатной температуре. После добавления фосфорной кислоты реакционная смесь имела pH 3,7.

[77] Соединение А выделяли посредством фильтрации на воронке из фриттованного стекла со средней пористостью. Влажный осадок суспендировали и промывали с помощью, например, смеси ацетонитрил : вода в отношении 2:8 (об./об.). Влажный осадок высушивали до постоянного веса при комнатной температуре в

атмосфере азота/вакуума с получением соединения А с выходом 75% из соединения В и чистотой более 99% (т. е., 99,5%), как определено с помощью хроматографии.

#### Пример 4

[78] Изучали различные параметры для преобразования соединения В в соединение Е, включая органические растворители, количества первого основания, добавление кислоты и удаление соли (например, с помощью фильтрации).

[79] Реакции проводили с применением 100 мг соединения В. Таким образом, растворы соединения В получали в указанном растворителе. Трифосген (0,4 экв.) в растворителе (10 объемов) добавляли к соединению В при комнатной температуре и перемешивали в течение 45 минут. К каждому раствору добавляли раствор соединения D (1 экв.) в растворителе (10 объемов) при 60°C в течение 20 ч. (при комнатной температуре для DCM). В экспериментах, включающих добавление кислоты, добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в виде 10% раствора в диоксанах. Реакционные смеси разбавляли метанолом и анализировали.

[80] Результаты оценки обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Оценка условий реакции для одnoreакторного преобразования соединения В в соединение Е.

ID	Орг. растворитель	Первое основание (экв.)	Отфильтрованные соли	Добавленная HCl	Условие <sup>1</sup>	(Соед. D) % преобр.	(Соед. D) % LCAP	Сим. мочеви на % LCAP	(Соед. E) % LCAP	(Соед. E) AY (%)
4A	DCM	2	н.	Нет	A	21,3%	30,6%	5,8%	8,3%	6,3%
4B	DCM	2	н.	10%	A	14,7%	33,3%	15,3%	5,7%	4,4%
4C	DCM	2	н.	20%	A	15,8%	31,8%	15,3%	5,9%	4,7%
4D	DCM	2	н.	50%	A	10,1%	33,6%	17,3%	3,8%	2,8%
4E	DCM	4	н.	Нет	A	64,9%	18,9%	25,9%	34,9%	31,5%
4F	DCM	4	н.	10%	A	61,4%	20,4%	29,0%	32,4%	29,8%
4G	DCM	4	н.	20%	A	62,7%	20,4%	29,0%	34,2%	30,3%
4H	DCM	4	н.	50%	A	57,7%	21,6%	33,5%	29,4%	23,8%
4I	MeTHF	2	д.	10%	B	15,0%	70,7%	10,5%	12,5%	4,2%
4J	MeTHF	2	д.	Нет	B	17,6%	74,9%	1,5%	16,0%	5,1%
4K	MeTHF	2	н.	10%	B	84,4%	12,4%	15,7%	66,7%	59,3%
4L	MeTHF	2	н.	Нет	B	81,1%	14,2%	18,1%	60,8%	52,6%
4M	MeTHF	4	д.	10%	B	68,6%	21,8%	9,5%	47,5%	33,7%
4N	MeTHF	4	д.	Нет	B	70,2%	22,3%	12,9%	52,5%	35,9%

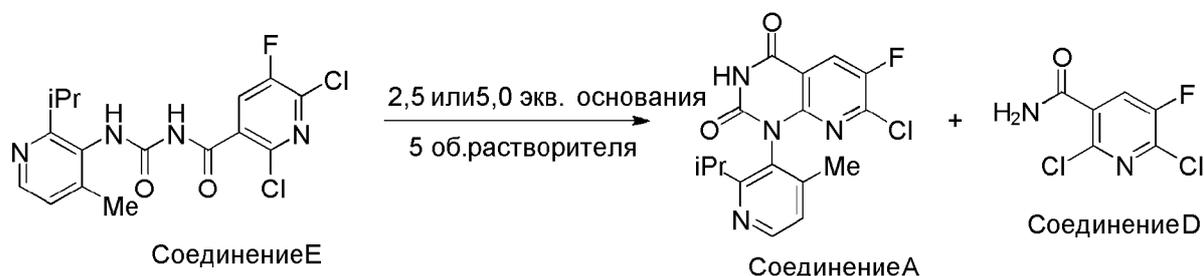
4O	MeTHF	4	н.	10%	В	75,7%	15,1%	14,2%	46,9%	40,2%
4P	MeTHF	4	н.	Нет	В	76,7%	14,9%	15,3%	49,0%	39,5
4Q	TOL	2	д.	10%	В	1,8%	90,9%	6,6%	1,6%	0,5%
4R	TOL	2	д.	Нет	В	0,7%	75,9%	4,2%	0,51%	0,2%
4S	TOL	2	н.	10%	В	88,9%	9,1%	11,2%	72,6%	65,4%
4T	TOL	2	н.	Нет	В	82,8%	13,0%	15,0%	62,4%	53,1%
4U	TOL	4	д.	10%	В	72,9%	20,1%	7,8%	54,0%	38,1%
4V	TOL	4	д.	Нет	В	74,4%	17,7%	12,7%	51,4%	38,6%
4W	TOL	4	н.	10%	В	72,4%	17,1%	11,3%	44,8%	35,2%
4X	TOL	4	н.	Нет	В	82,2%	9,4%	2,0%	43,2%	29,9%

<sup>1</sup>A=RT, 20 ч.; B=60°C, 20 ч., LCAP=процент площади при жидкостной хроматографии

[81] Как демонстрируют результаты в таблице 2, реакции, проведенные с применением MeTHF и толуола в качестве растворителей, обеспечивали надлежащие выходы соединения E с надлежащей чистотой. Более того, реакции, где 2 экв. первого основания и/или соли не фильтровали, обеспечивали подходящие результаты. В частности, примеры 4K, 4L, 4S и 4T, где растворитель представлял собой MeTHF или толуол, 2 экв. первого основания и соли не фильтровали, обеспечивали надлежащие результаты. Дополнительно, добавление 10% HCl/диоксанов (например, 4K и 4S) обеспечивало улучшенные выходы.

### Пример 5

[82] Различные параметры (например, второе основание, количество второго основания, растворитель и температура) оценивали для изучения относительной селективности  $k_{SNAr}/k_{Frag}$  (соединение A:соединение D) для преобразования соединения E в соединение A.



[83] Таким образом, в каждый реакционный сосуд загружали соединение E, после которого добавляли DBU или TMG в 5 объемах растворителя, указанного в таблице 3, при либо 73°C, либо 35°C. Реакции контролировали с помощью жидкостной хроматографии. Результаты обобщены в таблице 3.

Таблица 3. Исследование условий реакции для преобразования соединения E в Соединение A

ID	Второе основание (экв.)	Температура (°C)	Растворитель	Селективность
5A	DBU (2,5)	73	ACN	0,81
5B	DBU (5,0)	73	ACN	0,79
5C	DBU (2,5)	73	MeTHF	0,31
5D	DBU (5,0)	73	MeTHF	0,29
5E	DBU (2,5)	73	NMP	0,96
5F	DBU (5,0)	73	NMP	1,02
5G	TMG (2,5)	73	ACN	1,31
5H	TMG (5,0)	73	ACN	1,40
5I	TMG (2,5)	73	MeTHF	0,15
5J	TMG (5,0)	73	MeTHF	0,20
5K	TMG (2,5)	73	NMP	1,18
5L	TMG (5,0)	73	NMP	1,19
5M	TMG (2,5)	35	ACN	5,38
5N	TMG (5,0)	35	ACN	6,29
5O	TMG (2,5)	35	NMP	12,88
5P	TMG (5,0)	35	NMP	14,42
5Q	TMG (2,5)	35	DMSO	21,48
5R	TMG (5,0)	35	DMSO	20,09
5S	TMG (2,5)	35	сульфолан	15,98
5T	TMG (5,0)	35	сульфолан	16,76

[84] Как демонстрируют результаты в таблице 3, реакции проведенные с применением TMG в качестве второго основания обеспечивали надлежащие результаты. Более того, реакции проведенные с применением NMP, ACN, DMSO и сульфолана обеспечивали надлежащие результаты.

[85] Также исследовали эффект диэлектрической константы ( $\epsilon$ ) растворителя. TMG (4,0 экв.) в 1,3 объема растворителя добавляли в течение 10 мин. в раствор соединения E (3,0 г) в 3 об. растворителя (DMSO, DMA, DMF). Температуру реакции поддерживали на уровне не более 27°C во время добавление. Результаты обобщены в таблице 4.

Таблица 4. Эффект диэлектрической константы растворителя на преобразование соединения E в соединение A

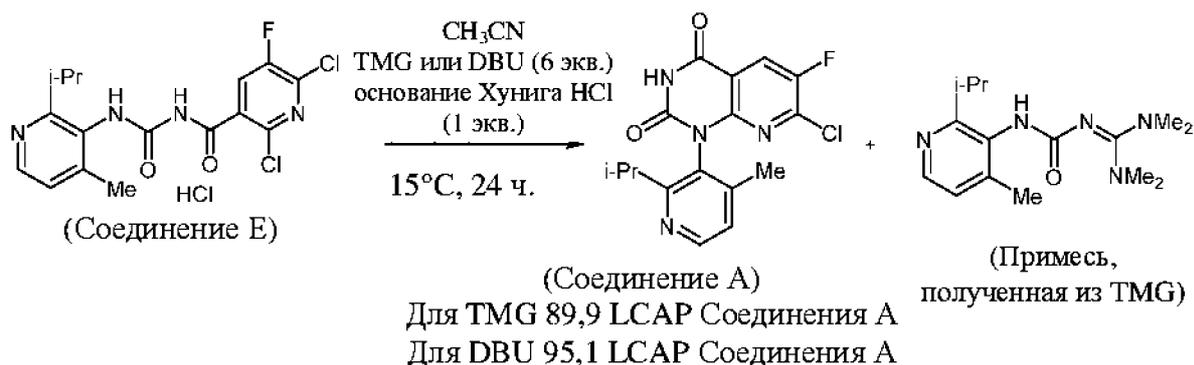
Растворитель	$\epsilon$	Соед. D при $T_0$	Соед. A при $T_0$	Оставшееся соед. E	Соед. A (%AY)
--------------	------------	-------------------	-------------------	--------------------	---------------

DMSO	46,7	0,36%	59 A%	0,52 A%	93%
DMA	37,8	0,34%	20 A%	1,20 A%	89%
DMF	36,7	0,37%	23 A%	1,14 A%	88%

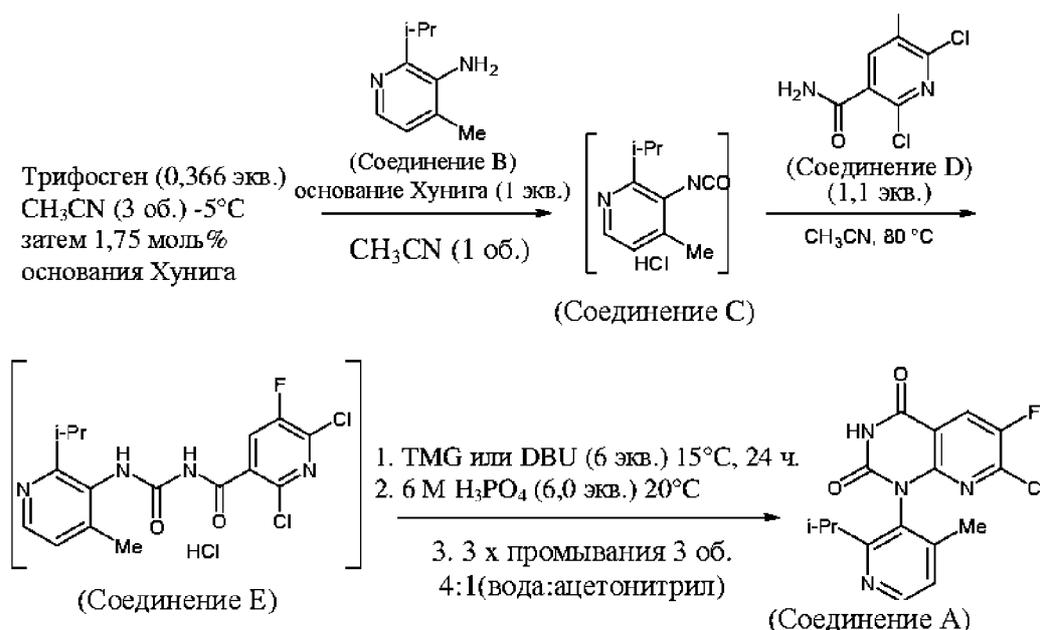
[86] Количество продукта, представляющего собой продукт фрагментации (т. е., соединение D) было подобным во всех растворителях (приблизительно 0,3 A% или 2,5 моль %) в конце добавления TMG, что указывает на то, что диэлектрическая константа не влияет на путь/продукт фрагментации. Более того, низкое количество оставшегося соединения E в конце реакции (EOR) демонстрирует, что соединение E эффективно преобразовалось в соединение A.

### Пример 6

[87] Как демонстрируют результаты на схеме ниже, применение DBU в преобразовании соединения E в соединение A приводит к более высокому преобразованию в соединение A согласно LCAP. Основная примесь (улавливание соединения C TMG) наблюдается, когда TMG применяют в качестве основания в реакции.



[88] Как демонстрируют результаты на схеме ниже, применение DBU в способе обеспечивает в конце реакции получение неочищенной смеси с более высоким LCAP соединения A и повышенный выход от 75% до 80%.

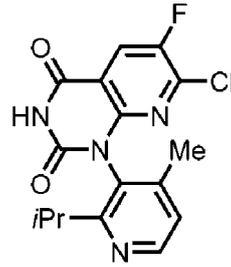


Для TMG 84,7 LCAP Соединения А в конце реакции  
 Для DBU 88,5 LCAP Соединения А в конце реакции

[89] 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.

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. 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 получения соединения А (А), включающий:

(а) смешивание 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (соединение В) или его соли, первого основания и реакционноспособного соединения, предусматривающего фосген или эквивалент фосгена, в органическом растворителе с образованием 3-изоцианато-2-изопропил-4-метилпиридина (соединение С); (b) смешивание соединения С и 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединение D) с образованием 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-1-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединение Е) и (с) смешивание соединения Е и второго основания с образованием смеси продуктов, содержащей соединение А.

2. Способ по п. 1, где стадия (а) включает добавление соединения В или его соли и первого основания в раствор X, содержащий реакционноспособное соединение и органический растворитель.

3. Способ по п. 2, где на стадии (а) соединение В или его соль и первое основание добавляют в виде раствора Y, содержащего соединение В или его соль, первое основание и органический растворитель, к раствору А.

4. Способ по п. 2 или п. 3, где раствор X перед добавлением соединения В или его соли и первого основания дополнительно содержит дополнительное количество первого основания.

5. Способ по п. 4, где раствор X перед добавлением соединения В или его соли и первого основания получают посредством добавления дополнительного количества первого основания в раствор, содержащий реакционноспособное соединение и органический растворитель.

6. Способ по п. 5, где дополнительное количество первого основания добавляют в виде раствора, содержащего дополнительное количество первого основания и органического растворителя.

7. Способ по п. 2 или п. 3, где температуру раствора X поддерживают на уровне не более 0°C.

8. Способ по любому из пп. 2-6, где температуру раствора X поддерживают на уровне от -10°C до 0°C.

9. Способ по любому из пп. 2-6, где температуру раствора X поддерживают на уровне от -7°C до -3°C.

10. Способ по любому из пп. 2-6, где температуру раствора X поддерживают на уровне -5°C.

11. Способ по любому из пп. 1-3, где стадия (а) включает смешивание при

температуре от  $-35^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение по меньшей мере 15 минут, затем нагревание до  $25^{\circ}\text{C}$ .

12. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение В представляет собой свободное основание.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где первое основание представляет собой амин.

14. Способ по п. 13, где амин представляет собой третичный амин.

15. Способ по п. 14, где третичный амин представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

16. Способ по любому из пп. 1-3, где первое основание присутствует в количестве, составляющем от 0,8 до 1,2 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

17. Способ по любому из пп. 1-3, где первое основание присутствует в количестве, составляющем от 0,9 до 1,1 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

18. Способ по любому из пп. 1-3, где первое основание присутствует в количестве, составляющем 1,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

19. Способ по п. 4, где дополнительное количество первого основания в растворе X перед добавлением соединения В или его соли и первого основания находится на уровне от 0,01 до 0,02 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

20. Способ по п. 4, где дополнительное количество первого основания в растворе X перед добавлением соединения В или его соли и первого основания находится на уровне 0,0175 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где реакционноспособное соединение представляет собой фосген.

22. Способ по любому из пп. 1-20, где реакционноспособное соединение представляет собой эквивалент фосгена.

23. Способ по п. 22, где эквивалент фосгена представляет собой трихлорметилхлорформиат, бис(трихлорметил)карбонат, ди(имидазол-1-ил)метанон или бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат.

24. Способ по п. 23, где эквивалент фосгена представляет собой бис(трихлорметил)карбонат.

25. Способ по любому из пп. 1-22, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем от 1,0 до 1,8 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

26. Способ по любому из пп. 1-22, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем от 1,0 до 1,4 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

27. Способ по любому из пп. 1-22, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем 1,2 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

28. Способ по любому из пп. 1-22, где реакционноспособное соединение присутствует в количестве, составляющем 1,1 молярного эквивалента в пересчете на

соединение В.

29. Способ по п. 24, где *бис*(трихлорметил)карбонат присутствует в количестве, составляющем от 0,3 до 0,6 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

30. Способ по п. 24, где *бис*(трихлорметил)карбонат присутствует в количестве, составляющем 0,4 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

31. Способ по п. 24, где *бис*(трихлорметил)карбонат присутствует в количестве, составляющем 0,37 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где органический растворитель из стадии (а) представляет собой полярный органический растворитель, необязательно безводный.

33. Способ по п. 32, где полярный органический растворитель предусматривает безводный ацетонитрил.

34. Способ по любому из пп. 1-31, где органический растворитель предусматривает растворитель, выбранный из группы, состоящей из 2-метилтетрагидрофурана, толуола, ацетонитрила, NMP, DMSO и сульфолана.

35. Способ по любому из пп. 1-32 и п. 34, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 60°C до 100°C.

36. Способ по любому из пп. 1-34, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 60°C до 80°C.

37. Способ по любому из пп. 1-34, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 70°C до 80°C.

38. Способ по любому из пп. 1-34, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от 75°C до 80°C.

39. Способ по любому из пп. 1-34, где стадию (b) проводят при 80°C.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где соединение D присутствует в количестве, составляющем от 0,9 до 1,3 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

41. Способ по любому из пп. 1-39, где соединение D присутствует в количестве, составляющем от 1,0 до 1,2 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

42. Способ по любому из пп. 1-39, где соединение D присутствует в количестве, составляющем 1,1 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

43. Способ по любому из пп. 1-42, дополнительно включающий высушивание соединения D до содержания воды менее 200 ppm перед выполнением стадии (b).

44. Способ по любому из пп. 1-19, где стадия (c) включает добавление второго основания к соединению E при поддержании температуры 25°C или меньше.

45. Способ по п. 44, где температуру поддерживают на уровне от 12°C до 20°C.

46. Способ по п. 44 или п. 45, где после добавления второго основания температуру регулируют до 15°C - 50°C.

47. Способ по п. 44 или п. 45, где после добавления второго основания температуру регулируют до 12°C - 17°C.

48. Способ по п. 44 или п. 45, где после добавления второго основания температуру регулируют до 20°C.

49. Способ по любому из пп. 1-48, где второе основание предусматривает 1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (TBD), 7-метил-1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (MTBD), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG) или их комбинацию.

50. Способ по любому из пп. 1-49, где второе основание предусматривает TMG.

51. Способ по любому из пп. 1-49, где второе основание предусматривает DBU.

52. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 2 до 10 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

53. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4 до 7 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

54. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4,5 до 6,5 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

55. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 5,5 до 6,5 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

56. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 5,8 до 6,2 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

57. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем 6,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

58. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4,0 до 5,0 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

59. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем от 4,3 до 4,7 молярных эквивалентов в пересчете на соединение В.

60. Способ по любому из пп. 1-51, где второе основание присутствует в количестве, составляющем 4,5 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

61. Способ по любому из пп. 1-60, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации соединения А из смеси продуктов посредством добавления водного раствора кислоты.

62. Способ по п. 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 3,0 до 7,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

63. Способ по п. 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 5,5 до 6,5 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

64. Способ по п. 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 5,8 до 6,2 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

65. Способ по п. 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем 6,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

66. Способ по п. 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 4,0 до 5,0 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

67. Способ по п. 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем от 4,3 до 4,7 молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

68. Способ по п. 61, где кислота присутствует в количестве, составляющем 4,5

молярного эквивалента в пересчете на соединение В.

69. Способ по любому из пп. 61-68, где кислота представляет собой фосфорную кислоту.

70. Способ по п. 69, где водный раствор содержит от 3 до 6 молей фосфорной кислоты.

71. Способ по п. 69, где водный раствор содержит 6 молей фосфорной кислоты.

72. Способ по п. 69, где водный раствор содержит от 4 до 5 молей фосфорной кислоты.

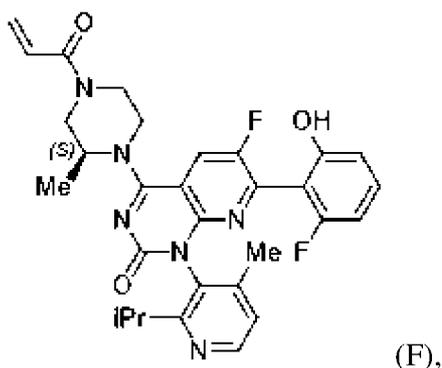
73. Способ по п. 69, где водный раствор содержит от 4,3 до 4,7 моля фосфорной кислоты.

74. Способ по п. 69, где водный раствор содержит 4,5 моля фосфорной кислоты.

75. Способ по любому из пп. 61-74, дополнительно включающий выделение кристаллизованного соединения А путем фильтрации.

76. Способ по любому из пп. 1-75, где соединение С или соединение Е или любую их комбинацию не выделяют перед последующей(-ими) реакцией(-ями).

77. Способ по любому из пп. 1-76, дополнительно включающий применение соединения А для синтеза соединения F:



его фармацевтически приемлемой соли, атропоизомера или фармацевтически приемлемой соли атропоизомера.

По доверенности