

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391820** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.29

(22) Дата подачи заявки
2020.04.30

(51) Int. Cl. **C07D 491/147** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

**(54) СПОСОБ СИНТЕЗА ФУРОИМИДАЗОПИРИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ,
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ФУРОИМИДАЗОПИРИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ И
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ЕГО СОЛИ**

(31) **201910490418.8**

(32) **2019.06.06**

(33) **CN**

(62) **202192873; 2020.04.30**

(71) Заявитель:

**ХАНЧЖОУ ХАЙЛАЙТЛЛ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:

**Лян Цунсинь (US), Ван Лайбао, Лю
Хайхуэй (CN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Предложен способ синтеза соединения 2-[(2R,5S)-5-[2-[(R)-1-гидроксиэтил]фуро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил, представляющего собой селективный ингибитор киназ JAK1/Тyк2. Указанное соединение получают с помощью реакций нуклеофильного замещения, восстановления с применением палладия на угле и циклизации с применением 7-хлор-6-нитрофуро[3,2-b]пиридина в качестве исходного вещества. Указанный способ синтеза характеризуется мягкими условиями проведения реакции, высоким выходом и высокой чистотой получаемого продукта, а также подходит для промышленного производства. Кроме того, предложены кристаллическая форма указанного соединения, кристаллическая форма его солей и способы их получения. Указанные кристаллическая форма соединения и кристаллические формы его солей обладают хорошими физико-химическими свойствами и подходят для разработки лекарственных средств.

A1

202391820

202391820

A1

СПОСОБ СИНТЕЗА ФУРОИМИДАЗОПИРИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ, КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ФУРОИМИДАЗОПИРИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ЕГО СОЛИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области синтеза лекарственных средств, в частности, к способу синтеза соединения 2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-[(*R*)-1-гидроксиэтил]фууро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил (далее упоминаемого как соединение I) в качестве селективного ингибитора киназы JAK1/ТYK2. Настоящее изобретение также относится к кристаллической форме соединения I и его солей, а также способам их получения. Кроме того, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям и фармацевтическим составам, содержащим указанную кристаллическую форму соединения I и/или кристаллическую форму его солей, а также к применению указанной кристаллической формы соединения I и его солей для лечения заболеваний и состояний, связанных с JAK1/ТYK2.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

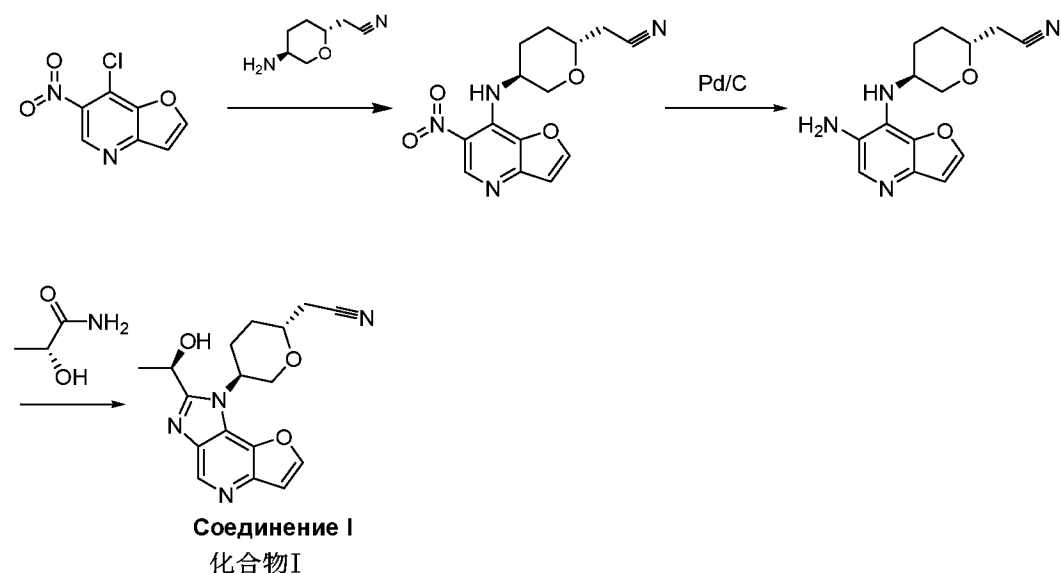
Протеинкиназы представляют собой семейство белков, которые играют важную роль в модуляции множества клеточных процессов и поддержании клеточных функций. Эти киназы содержат по меньшей мере нерецепторную тирозинкиназу, относящуюся, например, к семейству Янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и ТYK2); рецепторную тирозинкиназу, относящуюся, например, к рецепторам тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), и серин/треонинкиназу, такую как b-RAF.

Семейство Янус-киназ включает 4 известных представителя: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2 (ТYK2). Эти цитоплазматические тирозинкиназы относятся к цитокиновым мембранным рецепторам (например, к рецепторам с общей γ -цепью и трансмембранным гликопротеиновым белкам 130 (gp130)) (Murphy, *J. Immunol.* 178 (5): 2623-2629, 2007). Почти 40 цитокиновых рецепторов передают сигналы посредством комбинации этих четырех представителей семейства Янус-киназ и их 7 нижестоящих субстратов: представителей семейства активаторов транскрипции, участвующих в передаче сигнала (STAT) (Ghoreschi et al., *Immunol Rev.* 228 (1): 273-287, 2009). Цитокин, который связывается со своим рецептором, активирует Янус-киназы путем транс- и/или аутофосфорилирования. Активированная киназа семейства JAK фосфорилирует остатки цитокиновых рецепторов, создает сайты связывания для белков (таких как

фактор STAT и другие регуляторы), содержащих Src-гомологию 2 (SH2), и активирует их. Активированный STAT проникает в ядро клетки, начинает стимулировать экспрессию факторов выживания, цитокинов, хемокинов и молекул транспорта лейкоцитов (Schindler et al., *J. Biol. Chem.* 282(28):20059-20063, **2007**). Активация JAK киназ также вызывает пролиферацию клеток за счет путей, опосредованных фосфоинозитид-3-киназой (PI3K) и протеинкиназой В.

Киназы JAK3 и JAK1 являются компонентами соединения цитокинового рецептора с общей γ -цепью, и блокирование любой из них может ингибировать передачу сигнала воспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL)-2, 4, 7, 9, 15 и 21) (Ghoreschi et al., *Immunol. Rev.* 228(1):273-287, **2009**). При этом другие значимые с точки зрения их вклада в патологию цитокины (такие как IL-6) зависят только от JAK1. Следовательно, блокирование JAK1 ингибирует передачу сигнала многих провоспалительных цитокинов (Guschin et al., *EMBO J.* 14 (7):1421-1429, **1995**). Сообщалось о клинической эффективности антитела, нейтрализующего рецептор IL-6, а именно тоцилизумаба, при ревматоидном артрите (RA) (Maini et al, *Arthritis Rheum.* 54(9):2817-2829, **2006**).

В международной заявке WO2018067422A1 раскрыты производные 1H-фуоро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридина в качестве селективных ингибиторов JAK1 киназы и способы их получения, при этом раскрыто соединение I и способ его получения. Схема синтеза представляет собой следующее:



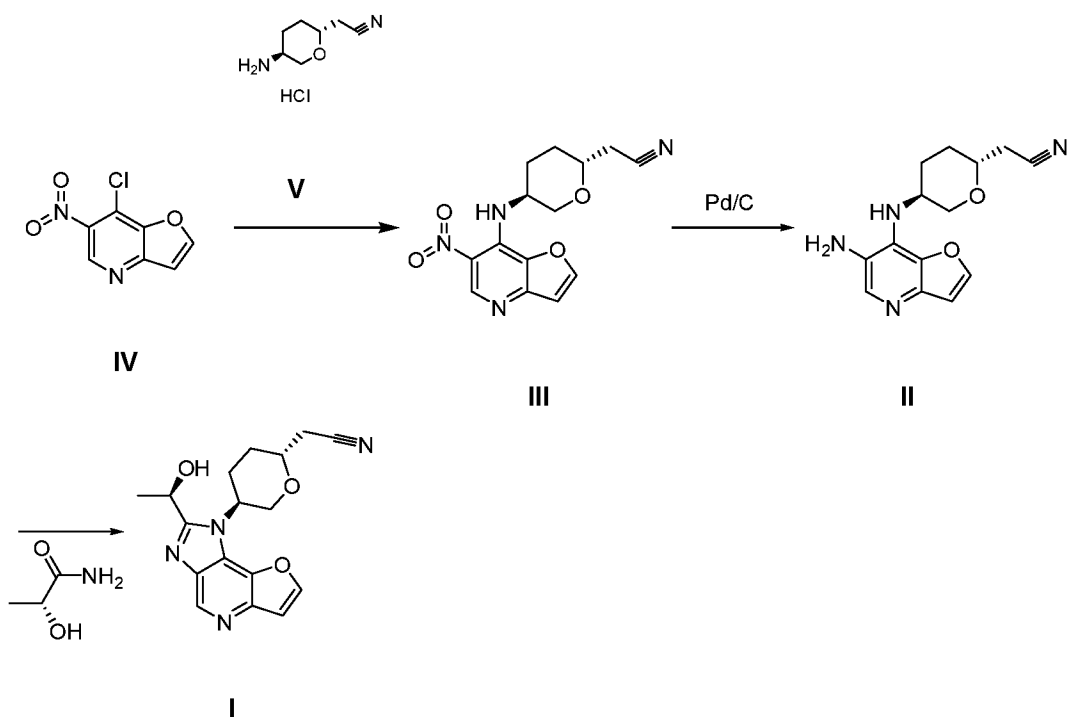
Биологические испытания показывают, что соединение I является мощным и

селективным ингибитором JAK1, демонстрирует селективное ингибирование индуцированного IL-6 фосфорилирования STAT3, и не проявляет селективного ингибирования индуцированного тромбозептином фосфорилирования STAT3. Однако в международной заявке WO2018067422A1 не продемонстрирована биологическая активность TYK2. Кроме того, раскрытый способ получения соединения I включает применение высокой температуры, приводит к образованию слишком большого количества примесей и обеспечивает низкий выход продукта, вследствие чего указанный способ не подходит для крупномасштабного производства. Следовательно, необходимо разработать способ получения соединения I в более мягких реакционных условиях, с более высоким выходом продукта более высокой чистоты, а также подходящий для крупномасштабного/промышленного производства.

До настоящего времени в уровне техники не сообщалось о кристаллической форме соединения I и его соли. При разработке и исследовании лекарственного средства необходимы всесторонний и систематический скрининг полиморфизма и выбор кристаллической формы, наиболее подходящей для проводимой разработки. Соответственно, необходимо провести дальнейший скрининг кристаллических форм соединения I и его солей, идентифицировать кристаллические формы с хорошей стабильностью и низкой гигроскопичностью, подходящие для крупномасштабного производства и обеспечивающие более широкие и улучшенные возможности для последующей разработки лекарственного средства.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задача настоящего изобретения заключается в обеспечении способа получения соединения формулы I (то есть соединения I) в мягких реакционных условиях, с высоким выходом и высокой чистотой продукта, подходящего для промышленного производства. Схема синтеза указанного способа представляет собой следующее:



Указанный способ включает следующие стадии:

стадия 1:

добавление в реакционный сосуд этанола, соединения формулы IV, соединения формулы V и ДИПЭА (диизопропилэтиламина), включение перемешивания;

нагревание до температуры 65-90 °С, поддержание указанной температуры и перемешивание реакционной смеси в течение ночи;

завершение реакции и снижение температуры в системе до 15-30 °С;

добавление в систему воды по каплям последующим перемешиванием;

фильтрование и промывка фильтровального осадка;

сушка фильтровального осадка с получением соединения формулы III;

стадия 2:

добавление в реакционный сосуд тетрагидрофурана (ТГФ), соединения формулы III, полученного на стадии 1, и палладия на угле;

продувание системы азотом, а затем водородом;

поддержание температуры 20-35 °С и перемешивание в течение 16-120 часов при давлении водорода 0,1-1,0 МПа;

после завершения реакции фильтрование реакционной жидкости и промывание фильтровального осадка;

объединение фильтратов и концентрирование с получением концентрата соединения формулы II;

стадия 3:

добавление в первый реакционный сосуд ТГФ, (*R*)-лактамида и Et₃O-BF₄, включение перемешивания, растворение для последующего применения;

добавление указанного концентрата соединения формулы II и этанола во второй реакционный сосуд, нагревание материалов во втором сосуде до температуры 40-85 °С;

добавление материалов из первого реакционного сосуда по каплям во второй реакционный сосуд, и по завершении добавления поддержание температуры 40-85 °С с обеспечением взаимодействия смеси материалов во втором реакционном сосуде в течение 0,5-6 часов;

после завершения реакции доведение pH системы до 1-3, экстрагирование органическим растворителем, удаление органической фазы, доведение pH водной фазы до 9-10 водным раствором неорганической щелочи, фильтрование, сушка фильтровального осадка с получением соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения на указанной стадии 1:

объемно-массовое соотношение (мл/г) этанола и соединения формулы IV составляет от 5:1 до 20:1, предпочтительно 10:1;

мольное соотношение соединения формулы IV, соединения формулы V и ДИПЭА составляет 1:1-1,1:2-3, предпочтительно 1:1,01:2,2;

после включения перемешивания в атмосфере азота реакционную смесь нагревают до 65-90°С, предпочтительно до 70-90°С, более предпочтительно до 70-80°С,

поддержание указанную температуру и перемешивание в течение 5-16 часов, предпочтительно в течение 10-16 часов;

после завершения реакции снижение температуры в системе до 15-25°C;

объемно-массовое соотношение (мл/г) воды, добавляемой в систему, и соединению формулы IV составляет от 10:1 до 20:1, предпочтительно 15:1;

после добавления воды в систему осуществляют перемешивание в течение 2-6 часов, предпочтительно в течение 4 часов, при температуре 0-30 °С, предпочтительно при 5-15 °С, более предпочтительно при 5-10 °С;

фильтровальный осадок промывают раствором этанола в воде, при этом объемное соотношение (мл/мл) этанола и воды в растворе составляет от 1:1 до 1:2, предпочтительно от 1:1,5 до 1:2; объемно-массовое соотношение (мл/г) раствора этанола и соединения формулы IV составляет от 2:1 до 10:1, предпочтительно от 2:1 до 5:1, более предпочтительно от 2:1 до 3:1;

осадок, полученный на фильтре, сушат под вакуумом или под воздуходувкой при температуре от 45 до 55 °С, предпочтительно при 50 °С.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения на указанной Стадии 2:

объемно-массовое соотношение (мл/г) ТГФ и соединения формулы III составляет от 10:1 до 70:1, предпочтительно от 20:1 до 70:1;

палладий на угле представляет собой 5% Pd/C, палладий на угле с 50% влажностью, массовое соотношение палладия на угле и соединения формулы III составляет от 0,15:1 до 0,16:1, предпочтительно 0,15:1;

поддержание температуры 25-35°C и перемешивание в течение 24-96 часов при давлении водорода 0,5-1,0 МПа;

фильтровальный осадок промывают ТГФ, при этом концентрат соединения формулы II, полученный объединением фильтратов и концентрированием, представляет собой соединение формулы II в ТГФ, объемно-массовое соотношение (мл/г) ТГФ для промывки и соединения формулы II составляет от 2:1 до 4:1, предпочтительно от 2:1 до 3:1 (массу соединения формулы II определяли из расчета 100% выхода на Стадии 2);

предпочтительно, ТГФ в растворе соединения формулы II заменяют этанолом с получением раствора соединения формулы II в этаноле, где объемно-массовое соотношение (мл/г) этанола и соединения формулы II составляет от 2:1 до 5:1, предпочтительно от 2:1 до 4:1, более предпочтительно от 2:1 до 3:1 (массу соединения формулы II определяли из расчета 100% выхода на Стадии 2).

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения на указанной Стадии 3:

объемно-массовое соотношение (мл/г) ТГФ и концентрата соединения формулы II составляет от 6:1 до 12:1;

мольное соотношение концентрата соединения формулы II, (R)-лактамида и $\text{Et}_3\text{O-BF}_4$ составляет 1:4-5:4-5;

объемно-массовое соотношение (мл/г) этанола и концентрата соединения формулы II составляет от 10:1 до 16:1, предпочтительно 14:1;

после добавления концентрата соединения формулы II и этанола во второй реакционный сосуд нагревание материалов во втором реакционном сосуде в атмосфере азота до температуры 40-85°C, предпочтительно до 45-70°C, более предпочтительно до 45-50°C;

поддержание температуры 45-70°C, предпочтительно 45-50°C, с обеспечением взаимодействия материалов, смешанных во втором реакционном сосуде, в течение 2-5 часов, предпочтительно в течение 3 часов;

после завершения реакции доведение pH системы до 1-3 с помощью соляной кислоты, представляющей собой 1M или 12M раствор HCl, предпочтительно 12M HCl; указанный водный раствор неорганической щелочи представляет собой насыщенный раствор карбоната натрия или насыщенный раствор карбоната калия, предпочтительно насыщенный раствор карбоната калия;

органический растворитель, применяемый для экстракции продукта после завершения реакции, представляет собой дихлорметан или этилацетат;

осадок, полученный на фильтре, сушат под вакуумом или воздуходувкой при температуре 50-55 °C.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I, полученное на указанной стадии 3, отделяют и очищают с помощью колоночной хроматографии, где в качестве элюента используют смесь растворителей, а именно этилацетата и этанола ($V_{EA}:V_{EtOH}=100:1-30:1$, мл/мл).

Другая задача настоящего изобретения заключается в обеспечении кристаллической формы соединения формулы I, далее - кристаллическая форма 1 соединения формулы I.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы 1 соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

В еще одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы 1 соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

Данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы 1 соединения формулы I без каких-либо ограничительных толкований представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Дифракционный угол 2θ	Величина d	Относительная интенсивность, % (Рассчитывается в соответствии с высотой пика)
8,5	10,3378	100
14,8	5,9874	15,7
16,1	5,5068	16,1

17,1	5,1787	11,5
18,8	4,7149	17,9
19,6	4,5237	26,1
23,8	3,7351	19,3
25,3	3,519	24,1
26,1	3,4072	16,1

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 1.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 2А. Термограмма ДСК показывает, что начальная точка плавления кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению составляет 160,76°C, а широкий эндотермический пик при 91,85°C представляет собой пик обезвоженного растворителя.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 3. Термограмма ТГА показывает, что эффект потери массы в 5,353% для кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению в интервале изменения температуры от 25°C до 133°C соответствует массовому проценту потери одной молекулы воды.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы динамической сорбции паров (ДСП) кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению показан на Фиг. 4. График изотермы ДСП показывает, что увеличение массы на 5,2% для кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению за счет поглощения влаги при изменении относительной влажности в пределах от 0% до 95% указывает на то, что образец является гигроскопичным, но вода во время десорбции не может быть удалена из него полностью (2% остается).

В настоящем изобретении предложен способ получения кристаллической формы I соединения формулы I; в частности, указанный способ представляет собой следующее:

способ 1:

растворение соединения формулы I в растворителе, перемешивание при комнатной температуре, затем добавление воды к полученному раствору соединения формулы I, перемешивание, фильтрование и сушка с получением кристаллической формы I соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, метанола, воды и любых их комбинаций; растворитель предпочтительно представляет собой ацетон, или смешанный растворитель, состоящий из метанола и воды, или смешанный растворитель, состоящий из ацетона и воды, при этом объемное соотношение (мл/мл) метанола и воды в смешанном растворителе, состоящем из метанола и воды, составляет 30:1 - 1:1, предпочтительно 9:1; объемное соотношение (мл/мл) ацетона и воды в смешанном растворителе, состоящем из ацетона и воды, составляет 6:1 - 1:1, предпочтительно 4:1.

В предпочтительном варианте реализации объемно-массовое соотношение (мл/г) растворителя и соединения формулы I составляет 20:1 - 45:1; и объемно-массовое соотношение (мл/г) воды, добавляемой в раствор соединения формулы I, и соединения формулы I составляет 20:1 - 90:1.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I растворяют в растворителе при 50-60°C.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения после растворения соединения формулы I в растворителе полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5-24 часов;

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения после добавления воды к раствору соединения формулы I полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5-24 часов, затем охлаждают до 5-15°C и продолжают перемешивание в течение еще 1-4 часов.

Способ 2:

добавление растворителя к соединению формулы I, получение суспензии соединения формулы I с помощью ультразвуковой обработки, защита полученной суспензии от света, перемешивание, центрифугирование и сбор твердой фазы с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации растворитель выбран из группы, состоящей из ТГФ, метил-трет-бутилового эфира, воды, ацетона, изопропанола, дихлорметана, этанола и любых их комбинаций.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения суспензию соединения формулы I перемешивают при комнатной температуре или при 45-55°C, предпочтительно при 50°C.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения суспензию соединения формулы I защищают от света и перемешивают в течение 6-10 суток.

Способ 3:

добавление растворителя к соединению формулы I, перемешивание при 50-60°C до растворения с получением раствора соединения формулы I, фильтрование полученного раствора пока он еще горячий, затем охлаждение и кристаллизация фильтрата при температуре от -20 до 10 °C, затем центрифугирование и сбор твердой фазы с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, ТГФ, дихлорметана и любых их комбинаций.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения после фильтрования раствора соединения формулы I, когда он еще горячий, раствор медленно охлаждают до комнатной температуры со скоростью 6 °C/ч, затем охлаждают и кристаллизуют при температурах в диапазоне от -20 до 10 °C, предпочтительно от 2 до 8 °C.

Способ 4:

добавление к соединению формулы I первого растворителя, затем получение пересыщенного раствора соединения формулы I с помощью ультразвуковой обработки, фильтрование, затем добавление к фильтрату второго растворителя, перемешивание, центрифугирование и сбор твердой фазы с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения первый растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, ТГФ, ацетона, изопропанола и любых их комбинаций, второй растворитель выбран из группы,

состоящей из воды, метил-трет-бутилового эфира, дихлорметана и любых их комбинаций;

В предпочтительном варианте реализации объемное соотношение (мл/мл) первого растворителя и второго растворителя составляет от 1:5 до 1:20, предпочтительно 1:10.

Еще одна задача настоящего изобретения заключается в обеспечении кристаллических форм солей соединения формулы I, в частности кристаллической формы гидрохлорида, кристаллической формы сульфата, кристаллической формы гидробромида, кристаллической формы фосфата соединения формулы I, которые далее именуется как кристаллическая форма А гидрохлорида, кристаллическая форма В сульфата, кристаллическая форма С гидробромида, кристаллическая форма D фосфата соединения формулы I.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ и $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

В еще одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в Таблице 2.

Таблица 2

Дифракционный угол 2θ	Величина d	Относительная интенсивность, %
------------------------------	------------	--------------------------------

		(Рассчитывается в соответствии с высотой пика)
6,4	13,8	100
8,5	10,3	10,8
11,6	7,6	9
12,8	6,9	64,9
14,2	6,2	19,7
17,1	5,2	10,6
19,0	4,7	40,3
19,7	4,5	10,5
21,3	4,2	9,4
24,5	3,6	40,4

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма XRPD кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 5.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 6.

В настоящем изобретении предложен способ получения кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I, в частности, указанный способ представляет собой следующее:

растворение соединения формулы I в растворителе с получением раствора соединения формулы I, добавление к указанному раствору соединения формулы I при перемешивании соляной кислоты в этаноле, перемешивание, центрифугирование, сбор твердой фазы и сушка с получением кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации соединения формулы I растворяют в растворителе при ультразвуковой обработке и нагревании.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения растворитель

выбран из группы, состоящей из этанола, ацетона, ацетонитрила, изопропанола и любых их комбинаций.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения концентрация соляной кислоты в этаноле составляет 30-60 мг/мл, предпочтительно 50 мг/мл.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения после добавления соляной кислоты в этаноле раствор соединения формулы I перемешивают при комнатной температуре в течение 4-24 часов.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы В сульфата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы В сульфата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы В сульфата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $29,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в Таблице 3.

Таблица 3

Дифракционный угол 2θ	Величин a d	Относительная интенсивность, % (Рассчитывается в соответствии с высотой пика)
12,2	7,3	42,1
17,1	5,2	42,0
18,4	4,8	100

19,6	4,5	10,6
20,1	4,4	75,3
20,6	4,3	34,1
22,1	4,0	48,5
23,5	3,8	37,9
26,8	3,3	23,7
29,3	3,0	19,1

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма XRPD кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 7.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 8.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ТГА кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 9.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы ДСП кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показан на Фиг. 10.

В настоящем изобретении предложен способ получения кристаллической формы В сульфата соединения формулы I, в частности, указанный способ представляет собой следующее:

растворение соединения формулы I в растворителе с получением раствора соединения формулы I, добавление к указанному раствору соединения формулы I при перемешивании серной кислоты в этаноле, перемешивание, затем центрифугирование, сбор твердой фазы и сушка с получением кристаллической формы В сульфата соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I растворяют в растворителе с помощью ультразвуковой обработки и нагревания;

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения растворитель

выбран из группы, состоящей из этанола, ацетона, ацетонитрила, изопропанола и любых их комбинаций.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения концентрация серной кислоты в этаноле составляет 30-60 мг/мл, предпочтительно 50 мг/мл.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения после добавления серной кислоты в этаноле раствор соединения формулы I перемешивают при комнатной температуре в течение 4-24 часов.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в Таблице 4.

Таблица 4

Дифракционный угол 2θ	Величина d	Относительная интенсивность, % (Рассчитывается в соответствии с высотой пика)
6,3	14,1	100
8,5	10,3	7,9
12,6	7,0	11,4
18,9	4,7	29,5
21,3	4,2	10,0
24,4	3,6	23,8

25,2	3,5	5,9
------	-----	-----

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма XRPD кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 11.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 12.

В настоящем изобретении предложен способ получения кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I, в частности, указанный способ представляет собой следующее:

растворение соединения формулы I в растворителе с получением раствора соединения формулы I, добавление к указанному раствору соединения формулы I при перемешивании бромистоводородной кислоты в этаноле, перемешивание, затем центрифугирование, отделение твердой фазы и сушка с получением кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I растворяют в растворителе с помощью ультразвуковой обработки и нагревания.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения растворитель выбран из группы, состоящей из этанола, ацетона, ацетонитрила, изопропанола и любых их комбинаций.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения концентрация бромистоводородной кислоты в этаноле составляет 30-60 мг/мл, предпочтительно 50 мг/мл.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения после добавления бромистоводородной кислоты в этаноле раствор соединения формулы I перемешивают при комнатной температуре в течение 4-24 часов.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы D фосфата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы D фосфата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в Таблице 5.

Таблица 5

Дифракционный угол 2θ	Величина d	Относительная интенсивность, % (Рассчитывается в соответствии с высотой пика)
6,1	14,5	100
10,9	8,1	19,5
11,7	7,5	8,9
12,2	7,3	11,8

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма XRPD кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 13.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 14.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ТГА кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 15.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы ДСП кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показан на Фиг. 16.

В настоящем изобретении предложен способ получения кристаллической формы D фосфата соединения формулы I; в частности, указанный способ представляет собой следующее:

соединение формулы I растворяют в первом растворителе с получением раствора

соединения формулы I, к указанному раствору соединения формулы I при перемешивании добавляют фосфорную кислоту в этаноле, раствор перемешивают, затем центрифугируют и собирают твердую фазу, к собранному твердому веществу добавляют второй растворитель, раствор перемешивают, затем центрифугируют, собирают твердую фазу и сушат с получением кристаллической формы D фосфата соединения формулы I.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I растворяют в первом растворителе при ультразвуковой обработке и нагревании.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения первый растворитель выбран из группы, состоящей из этанола, ацетона, ацетонитрила, изопропанола и любых их комбинаций; второй растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из ацетона и воды, где объемное соотношение (мл/мл) ацетона и воды составляет 7:1-9:1.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения концентрация фосфорной кислоты в этаноле составляет 30-60 мг/мл, предпочтительно 50 мг/мл.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения после добавления фосфорной кислоты в этаноле раствор соединения формулы I перемешивают при комнатной температуре в течение 4-24 часов; после добавления второго растворителя полученный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму 1 соединения формулы I, кристаллическую форму A гидрохлорида соединения формулы I, кристаллическую форму B сульфата соединения формулы I, кристаллическую форму C гидробромида соединения формулы I и/или кристаллическую форму D фосфата соединения формулы I, а также фармацевтический состав, содержащий кристаллическую форму 1 соединения формулы I, кристаллическую форму A гидрохлорида соединения формулы I, кристаллическую форму B сульфата соединения формулы I, кристаллическую форму C гидробромида соединения формулы I и/или кристаллическую форму D фосфата соединения формулы I.

В настоящем изобретении также предложено применение кристаллической формы 1 соединения формулы I, кристаллической формы A гидрохлорида соединения формулы I

I, кристаллической формы В сульфата соединения формулы I, кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I и/или кристаллической формы D фосфата соединения формулы I для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, связанных с JAK1/TYK2, при этом заболевания или состояния представляют собой аутоиммунные заболевания или расстройства, такие как ревматоидный артрит или воспалительные заболевания или расстройства, а также раковые заболевания или опухолевые пролиферативные заболевания или расстройства.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 2А показана термограмма ДСК кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 2В показана еще одна термограмма ДСК кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 3 показана термограмма ТГА кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 4 показан график изотермы ДСП кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 5 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 6 показана термограмма ДСК кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 7 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 8 показана термограмма ДСК кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 9 показана термограмма ТГА кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 10 показан график изотермы ДСП кристаллической формы В сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 11 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 12 показана термограмма ДСК кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 13 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 14 показана термограмма ДСК кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 15 показана термограмма ТГА кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 16 показан график изотермы ДСП кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 17 показано наложение дифрактограмм XRPD кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению после ее выдерживания при высокой температуре и в условиях ускоренного старения в течение 2 недель.

На Фиг. 18 показано наложение дифрактограмм XRPD кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению после ее выдерживания при высокой температуре и в условиях ускоренного старения в течение 2 недель.

На Фиг. 19 показано наложение ДСК-термограмм кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению после ее выдерживания при высокой температуре и в условиях ускоренного старения в течение 2 недель.

На Фиг. 20 показано наложение ДСК-термограмм кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению после ее выдерживания при высокой температуре и в условиях ускоренного старения в течение 2 недель.

ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Приведенные ниже примеры дополнительно поясняют изобретение, однако, объем изобретения не ограничивается только данными примерами.

Информация о приборах, применяемых при работе над настоящим изобретением, и условия их применения:

№	Прибор	Модель	Производитель	Процедура испытания
1	Высокоэффективный жидкостный хроматограф (ВЭЖХ)	Agilent 1200, DAD	Agilent	Прибор: Agilent 1200 DAD HPLC System или аналогичная конфигурация Колонка: Waters XBridge Shield RP18 4,6×150 мм, 3,5 мкм Подвижная фаза: А: 0,05%-ный водный раствор фосфорной кислоты; В: Ацетонитрил
2	ЖХ-МС	Agilent 1200	Agilent	Прибор: Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System Колонка: Agilent XDB-C18, 4,6 мм × 50 мм, 1,8 мкм Подвижная фаза: А: 0,05 % ТФУК в воде; В: 0,05 % ТФУК в ацетонитриле
3	¹ H ЯМР	AVANCE III 400 MHz	BRUKER	Прибор: BRUKER AVANCE III 400 MHz UltraShield-Plus Digital NMR Spectroscopy Эксперимент: Эксперимент N PROTON 1H (параметры по умолчанию)
4	Рентгеновский	D8	BRUKER	Источник света: CuK.

	порошковый дифрактометр (XRPD)	Advance		Интенсивность рентгеновского излучения: 40 кВ/40 мА. Режим сканирования: Theta-theta. Диапазон угла сканирования: 4 - 40°. Величина шага сканирования: 0,05°. Скорость сканирования: 0,5 сек/шаг.
5	Дифференциальный сканирующий калориметр (ДСК)	Q1000	ТА	Берут навеску 2-4 мг образца, переносят его в открытый алюминиевый контейнер, уравнивают образец в токе азота (50 мл/мин) при 25°C и повышают температуру от 25°C до 300°C со скоростью 10°C/мин.
6	Термогравиметрический анализатор (ТГА)	Q500	ТА	Берут навеску 10-20 мг образца, переносят его на платиновую пластинку для образцов, от 25°C до 300°C со скоростью 10°C/мин с током азота над образцом 60 мл/мин и уравнивающим током азота 40 мл/мин.
7	Анализатор динамической сорбции паров (ДСП)	Advantage 1	Surface Measurement System	Берут навеску примерно 10 мг образца, устанавливают температуру на 25°C, сушат в течение 60 минут при относительной влажности 0% и определяют показатели влагопоглощения образца при изменении относительной влажности от 0% до 95% и показатели влагоудаления из образца при изменении относительной влажности от 95% до 0%. Шаг изменения относительной влажности: 5%.

				<p>Массовый баланс считают достигнутым, когда скорость изменения массы dm/dt становится меньше 0,002%. Критерием баланса в испытании является скорость изменения массы менее 0,01%/мин в течение 5 минут, а максимальное время достижения равновесия составляет 2 часа.</p>
--	--	--	--	--

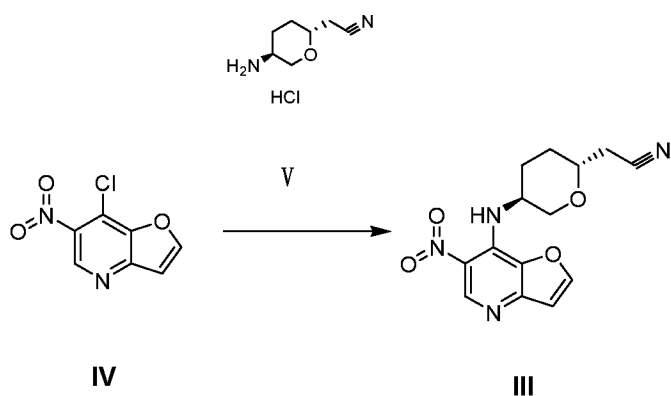
Материалы и реагенты, применяемые в настоящем изобретении, представляют собой следующее:

Материал	Чистота/класс чистоты	№ партии	Производитель
Соединение формулы V	≥98,0%	KM1009-1804001	ZINNOVA
Соединение формулы IV	≥98,0%	KM1008-1804001	ZINNOVA
N,N-диизопропилэтиламин (ДИПЭА)	ЧДА	KM261A-1801002	Shanghai Qiao Chemical Science Co., Ltd.
Этанол	/	160321047B	Nanjing Chemical Reagent Co., Ltd.
Метанол	ЧДА	P1176856	GENERAL-REAGENT
Тetraгидрофуран	Класс чистоты: ЧДА	P1167158	GENERAL-REAGENT
Дихлорметан	ЧДА	P1216848	GENERAL-REAGENT
Этилацетат (ЭА)	ЧДА	P1080359	GENERAL-REAGENT
Ацетон	ЧДА	P1160778	GENERAL-REAGENT
Очищенная вода	Milli-Q	Приготовлена в	Milli-Q

		тот же день	
Метил-трет-бутиловый эфир	ЧДА	P1135054	GENERAL-REAGENT
Изопропанол	ВЭЖХ	6553IU13	Anhui Fulltime Specialized Solvent & Reagent Co., Ltd.
Палладий на угле (Pd/C)	ЧДА	KM416A-1603001	Shaanxi Rock New Materials Co., Ltd.
(R)-лактиамид	ЧДА	KM1012-1806001	Shanghai Zhongnai Biological Medical Technology Co., Ltd.
Et ₃ O-BF ₄	ЧДА	KM416A-1603001	Shaanxi Rock New Materials Co., Ltd.
Хлористоводородная кислота	ЧДА	GM007-1809001	Suzhou Zhoushi Chemical Reagent Co., Ltd.
Калия карбонат	Технический	GM009-1804001	Shanghai Weitang Industry Co., Ltd.

Примеры

Получение соединения формулы III



Пример 1. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 25 мл добавляли этанол (4 мл), соединение формулы IV (0,20 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (0,18 г, 1,0 экв.) и ДИПЭА (0,39 г, 3,0 экв.), систему перемешивали; нагревали в атмосфере азота систему до достижения

дефлегмации паров (70-80°C) и перемешивали в течение ночи с обратным холодильником при температуре дефлегмации; затем систему охлаждали до комнатной температуры (15-20°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (4 мл), систему перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре (15-20°C), затем фильтровали и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (2 мл, 1:1 об/об), фильтровальный осадок сушили под вакуумом при температуре 45-50°C в течение 16 часов; было получено около 0,21 г твердого вещества с чистотой согласно ЖХ-МС (при 214 нм) равной 96,4% и выходом 69%.

MS-ESI: [M+1]⁺: 303,1

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 9,238 (s, 1H), 8,400 (d, 1H), 7,968 (d, 1H), 6,987 (d, 1H), 4,537 - 4,613 (m, 1H), 4,305 - 4,350 (m, 1H), 3,661 - 3,722 (m, 1H), 3,313 - 3,366 (m, 1H), 2,590 - 2,699 (m, 2H), 2,407 - 2,454 (m, 1H), 1,815 - 2,035 (m, 1H), 1,688 - 1,806 (m, 2H).

Пример 2. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 250 мл добавляли этанол (120 мл, 20 объемов), соединение формулы IV (6,0 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (5,4 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (11,7 г, 3,0 экв.) и систему перемешивали; затем систему в атмосфере азота нагревали до 70-80°C (внутренней температуры), температуру поддерживали при перемешивании системы в течение 8 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (15-20°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (120 мл, 20 объемов), систему перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре (10-15°C), затем фильтровали и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (30 мл, 1:1); фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; было получено около 7,7 г твердого вещества желтого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 95,5% и выходом 84,3%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 3. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 25 мл добавляли этанол (5 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (0,50 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (0,45 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (0,98 г, 3,0 экв.) и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере

азота до 70-80°C, выдерживали с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (15-20°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (5 мл, 10 объемов), систему перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре (10-15°C), затем фильтровали и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1) (1,5 мл, 3 объема), фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; получали около 0,54 г твердого вещества коричневого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 95,4% и выходом 71%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 4. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 25 мл добавляли этанол (5 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (0,50 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (0,45 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (0,72 г, 2,2 экв.) и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере азота до 70-80°C, выдерживали с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (15-20°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (7,5 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15°C), затем охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2 часов, после этого систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1) (1,5 мл, 3 объема), фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; получали около 0,57 г твердого вещества коричневого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 91,4% и выходом 75%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 5. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 250 мл добавляли этанол (50 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (5,0 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (4,5 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (7,2 г, 2,2 экв.) и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере азота до 70-80°C, выдерживали с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (15-20°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (75 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15°C), затем охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2 часов,

после этого систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1, 15 мл), фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; получали около 6,6 г твердого вещества желтого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 94,2% и выходом 86,7%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 6. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 500 мл добавляли этанол (180 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (17,8 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (16,0 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (25,7 г, 2,2 экв.), и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере азота до 70-80°C, выдерживали с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (15-20°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (270 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15°C), затем охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2 часов, после этого систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (этанол/вода = 1:1,5, об/об, 40 мл), фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; получали около 23,0 г твердого вещества коричневого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 95,3% и выходом 85,2%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 7. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 3000 мл добавляли этанол (1000 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (100 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (89,9 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (143,2 г, 2,2 экв.), и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере азота до 85-90°C (внутренняя температура примерно 75°C), выдерживали с обратным холодильником и перемешивали в течение 10 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (15-20°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (1500 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15°C), затем охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2 часов, после этого систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1,5, об/об, 200 мл), фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50°C

в течение 16 часов; получали около 130 г твердого вещества красновато-коричневого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 94,2% и выходом 85,5%.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 8. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 5000 мл добавляли этанол (2000 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (200 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (179,7 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (286,4 г, 2,2 экв.), и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере азота до 70-80°C (внутренняя температура примерно 65-70°C), выдерживали с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (15-20°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (3000 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15°C), затем охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2 часов, после этого систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1,5, об/об, 400 мл), фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; получали около 251 г твердого вещества красновато-коричневого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 93,4% и выходом 78,1%.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 9. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 20000 мл добавляли этанол (5000 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (500 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (450 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (723 г, 2,2 экв.), и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере азота до 80-90°C (внутренняя температура примерно 70-80°C), выдерживали с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (25-30°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (7500 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (25-30°C), затем охлаждали до 10-15°C и перемешивали в течение 2 часов, после этого систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1,5, об/об, 1000 мл), фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50-55°C в течение 24 часов; получали около 623 г продукта с чистотой согласно ВЭЖХ равной 93,7%, остаточным этанолом порядка 0,5%, содержанием продукта 93,1% и

выходом по содержанию равным 76,2%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 10. Получение соединения формулы III

В трехгорлую колбу объемом 500 мл добавляли этанол (100 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (10,0 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (9,0 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (14,3 г, 2,2 экв.), и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере азота до 70-80°C, выдерживали с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры (20-30°C), во время охлаждения в осадок выпадала твердая фаза; затем к системе по каплям добавляли воду (150 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре (20-30°C), затем охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2 часов, после этого систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1,5, об/об, 25 мл), фильтровальный осадок сушили в сушильном шкафу под вакуумом при температуре 50-55°C в течение 16 часов; получали около 13,7 г продукта с чистотой согласно ВЭЖХ равной 93,7% и выходом 90%.

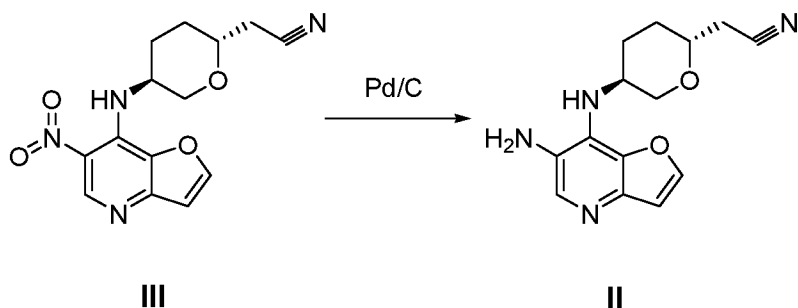
Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Пример 11. Получение соединения формулы III

В реактор R0462 добавляли этанол (17 кг, 10 объемов), соединение формулы IV (2,2 кг, 1,0 экв.), соединение формулы V (1,98 кг, 1,01 экв.) и ДИПЭА (3,19 кг, 2,2 экв.) и полученную систему перемешивали; затем систему нагревали в атмосфере азота до 75-80°C (внутренняя температура около 70-80°C), перемешивали в течение 16 часов, после чего систему охлаждали до комнатной температуры (15-25°C), при охлаждении выпадал твердый осадок; затем в систему по каплям добавляли воду (33 кг, 15 объемов), систему перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре (10-15°C), затем охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 4 часов; после этого систему фильтровали, осадок, полученный на фильтре, промывали водным раствором этанола (этанол/вода = 1:2, об/об, 6,2 кг), затем фильтровальный осадок сушили под вакуумом ≤ 0,08 МПа при температуре в водяной рубашке порядка 45-55°C в течение 16 часов; было получено 2,64 кг твердого вещества коричневого цвета с чистотой по ВЭЖХ равной 94,0%, содержанием основного вещества 93,4% и выходом по содержанию равным 79,04%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 1.

Получение соединения формулы II



Пример 12. Получение соединения формулы II

В реактор высокого давления из нержавеющей стали объемом 100 мл последовательно добавляли соединение формулы III (5,0 г), ТГФ (50 мл, 10 объемов) и палладий на угле (0,75 г, 10% Pd/C с 50% влажностью); систему продували 5 раз азотом, а затем 5 раз водородом; давление в системе повышали до 0,50 МПа водородом, систему нагревали до 25-35°C и поддерживали температуру при постоянном перемешивании системы в течение 24 часов; реакционный раствор фильтровали с помощью диатомита, фильтровальный осадок промывали ТГФ (20 мл), фильтрат концентрировали досуха и получали 4,2 г твердого вещества коричневого цвета с чистотой по ВЭЖХ 94,9% и выходом 93,3%.

MS-ESI: [M+1]⁺: 273,1

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,988 (s, 1H), 7,688 (d, 1H), 6,805 (d, 1H), 4,190 - 4,338 (m, 3H), 3,584 - 3,648 (m, 1H), 3,147 - 3,206 (t, 1H), 2,594 - 2,651 (d, 2H), 2,318 - 2,364 (m, 1H), 1,917 - 1,974 (m, 1H), 1,633 - 1,738 (m, 1H), 1,456 - 1,525 (m, 1H).

Пример 13. Получение соединения формулы II

В реактор высокого давления из нержавеющей стали объемом 5000 мл последовательно добавляли соединение формулы III (120,0 г), ТГФ (2400 мл, 20 объемов) и палладий на угле (18 г, 10% Pd/C с 50% влажностью); систему продували 5 раз азотом, а затем 5 раз водородом; давление в системе повышали до 0,50 МПа водородом, систему нагревали до 25-35°C и поддерживали температуру при постоянном перемешивании системы в течение 24 часов; реакционный раствор

фильтровали с помощью диатомита, фильтровальный осадок промывали ТГФ (600 мл) (до практически полного исчезновения флуоресцентного сигнала на пластинках ТСХ), фильтрат концентрировали, в результате чего получали 130 г твердого маслянистого вещества черного цвета с чистотой по ВЭЖХ 91,7% и выходом 120,26%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 12.

Пример 14. Получение соединения формулы II

В реактор высокого давления из нержавеющей стали объемом 5 л последовательно добавляли соединение формулы III (100,0 г), ТГФ (2000 мл, 20 объемов) и палладий на угле (15,0 г, 10% Pd/C с 50% влажностью); систему продували 5 раз азотом, а затем 5 раз водородом; давление в системе повышали до 0,5-1,0 МПа водородом, температуру водяной рубашки установили на 30°C и систему перемешивали, поддерживая указанную температуру, в течение 16 часов, затем реакционный раствор фильтровали с применением диатомита, фильтровальный осадок промывали ТГФ (1000 мл), в результате чего было получено 3877 г раствора соединения формулы II в ТГФ. Последующая обработка 1: указанный выше фильтрат (1820 г, примерно 40 г соединения формулы II, рассчитанных, исходя из 100% выхода) концентрировали до 2-3 объемов (80-120 мл) на роторном испарителе, затем в системе произвели замену растворителя на этанол (150 мл × 2) до 2-3 объёмов (80-120 мл), в результате чего было получено 78 г раствора соединения формулы II в этаноле с содержанием 47,25% и выходом по содержанию 92,14%.

Последующая обработка 2: указанный выше фильтрат (450 г, содержащий примерно 10 г соединения формулы II из расчета 100%-ного выхода) концентрировали досуха на роторном испарителе, в результате чего получили 10,5 г твердого вещества коричневатого-красного цвета.

Последующая обработка 3: указанный выше фильтрат (450 г, примерно 10 г соединения формулы II из расчета 100%-ного выхода) помещали в колбу и концентрировали примерно до 30-40 мл (3-4 объема) на роторном испарителе; остаток концентрата подвергали замене растворителя на этанол (50 мл × 2), доводя объем примерно до 30-40 мл (3-4 объема), в результате чего получали черный маслянистый остаток концентрата, который непосредственно направляли на следующую стадию реакции.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 12.

Пример 15. Получение соединения формулы II

В трехгорлую колбу объемом 500 мл последовательно добавляли ТГФ (240 мл, 20 объемов), соединение формулы III (12,0 г) и палладий на угле (1,8 г, 5% Pd/C с 50% влажностью водой); систему продували 5 раз азотом, а затем 5 раз водородом, перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре (25-30°C) и давлении водорода порядка 0,1 МПа; реакционный раствор фильтровали, фильтровальный осадок промывали ТГФ (60 мл), объединенный фильтрат концентрировали до 20-30 мл на роторном испарителе, затем произвели замену растворителя на этанол (60 мл × 2), доводя объем до 20-30 мл, в результате чего было получено 24 г соединения формулы II в этаноле, раствор использовали непосредственно на следующей стадии реакции.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 12.

Пример 16. Получение соединения формулы II

В трехгорлую колбу объемом 5000 мл последовательно добавляли ТГФ (1500 мл, 15 объемов), соединение формулы III (100 г) и палладий на угле (15 г, 5% Pd/C с 50% влажностью водой); систему продували 5 раз азотом, а затем 5 раз водородом, перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре (20-25°C) и давлении водорода порядка 0,1 МПа; реакционный раствор фильтровали, и фильтровальный осадок промывали ТГФ (200 мл), объединенный фильтрат концентрировали до 200-300 мл на роторном испарителе, в результате чего было получено 185,6 г соединения формулы II в ТГФ с чистотой согласно ВЭЖХ равной 94,2%, содержанием 43,2% и выходом по содержанию 94,0%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 12.

Пример 17. Получение соединения формулы II

В трехгорлую колбу объемом 20000 мл последовательно добавляли ТГФ (12400 мл, 20 объемов), соединение формулы III (620 г) и палладий на угле (93 г, 5% Pd/C с 50% влажностью водой); систему продували 5 раз азотом, а затем 5 раз водородом, перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре (30-35°C) и давлении водорода порядка 0,1 МПа; реакционный раствор фильтровали с применением диатомита (200 г), фильтровальный осадок промывали ТГФ (1200 мл), объединенный фильтрат концентрировали до 1200-1800 мл на роторном испарителе, в результате чего было получено 1664 г соединения формулы II в ТГФ с чистотой согласно ВЭЖХ равной

93,8%, содержанием 34,57% и выходом по содержанию 110,6%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 12.

Пример 18. Получение соединения формулы II

В реактор высокого давления объемом 250 мл добавляли ТГФ (140 мл, 70 объемов), соединение формулы III (2,0 г) и палладий на угле (0,3 г, 5% Pd/C с 50% влажностью); реактор высокого давления закрыли и плотно затянули гайку; систему продули 3 раза азотом, а затем 3 раза водородом; затем в реактор высокого давления нагнетали водород до давления примерно $0,50 \pm 0,05$ МПа, впускной вентиль перекрывали; запускали мешалку со скоростью вращения 500 об/мин; давление водорода в реакторе высокого давления поддерживали на уровне $0,5 \pm 0,05$ МПа при температуре 25-35 °С, перемешивание в реакторе высокого давления и реакцию в системе поддерживали в течение 96 часов; затем реакционный раствор фильтровали с применением диатомита (10 г), фильтровальный осадок промывали ТГФ (60 мл); объединенный фильтрат концентрировали на роторном испарителе досуха, в результате чего получали 1,8 г полутвердого маслянистого вещества с чистотой согласно ВЭЖХ 91,2% и выходом 99,9%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 12.

Пример 19. Получение соединения формулы II

В реактор высокого давления объемом 500 л добавляли ТГФ (167 кг, 70 объемов), соединение формулы III (2,64 кг) и палладий на угле (0,4 кг, 5% Pd/C с 50% влажностью); систему продували 5 раз азотом, а затем 5 раз водородом; затем в реактор высокого давления нагнетали водород до давления примерно $0,50 \pm 0,05$ МПа, впускной вентиль перекрывали; запускали мешалку; давление водорода в реакторе высокого давления поддерживали на уровне $0,5 \pm 0,05$ МПа при температуре 25-35°С, перемешивание в реакторе высокого давления и реакцию в системе поддерживали в течение 120 часов; реакционный раствор подвергали прессованию на фильтре, фильтровальный осадок промывали ТГФ (13 кг); объединенный фильтрат перегоняли при пониженном давлении (до 2-3 объемов), в результате чего получали 11 кг соединения формулы II в ТГФ с чистотой согласно ВЭЖХ равной 90,7%, содержанием 18,5% и выходом по содержанию 91,9%.

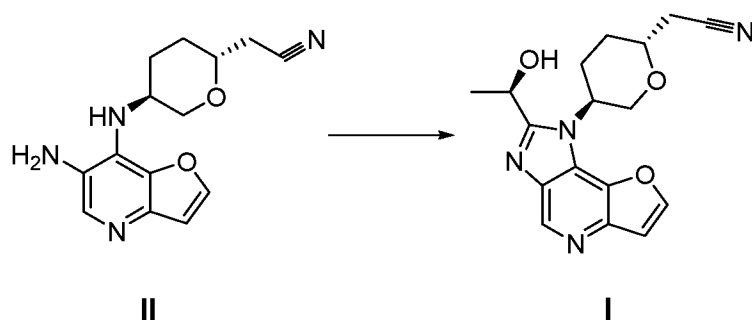
Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 12.

Пример 20. Получение соединения формулы II

В реактор высокого давления из нержавеющей стали объемом 100 мл добавили ТГФ (60 мл, 12 объемов), соединение формулы III (5,0 г) и палладий на угле (0,75 г, 5% Pd/C с 50% влажностью); систему продували 5 раз азотом, а затем 5 раз водородом; затем в реактор высокого давления нагнетали водород до давления примерно 0,5 - 1,0 МПа, температуру рубашки устанавливали на 30°C, и систему перемешивали, поддерживая данную температуру, в течение 42 часов; после завершения реакции реакционный раствор фильтровали с применением диатомита, фильтровальный осадок промывали ТГФ (100 мл); при этом получали 197,8 г соединения формулы II в ТГФ; раствор концентрировали на роторном испарителе до 2-3 объемов (10-15 мл); затем в системе производили замену растворителя на этанол (25 мл × 2), доводя до 2-3 объемов (10-15 мл); полученное соединение формулы II в этаноле непосредственно использовали на следующей стадии реакции.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 12.

Получение соединения формулы I



Пример 21. Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 250 мл (№1) добавляли ТГФ (60 мл, 12 объемов), (R)-лактамид (6,6 г, 4,0 экв.) и Et₃O-BF₄ (13,9 г, 4,0 экв.), систему перемешали; затем материалы в трехгорлой колбе №1 перемешивали в атмосфере азота и оставляли для последующего применения; в другую трехгорлую колбу (№ 2) объемом 250 мл добавляли соединение формулы II (5,0 г, 1,0 экв.) и этанол (80 мл, 16 объемов); систему нагревали до 70 ± 5°C в атмосфере азота; затем материалы из трехгорлой колбы №1 по каплям добавляли в трехгорлую колбу №2 с помощью шприца в течение 10-20 минут; для проведения реакции систему нагревали до 85 ± 5°C (внутренняя температура была

в диапазоне 72-75°C) в атмосфере азота в течение 2 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры; реакционную жидкость концентрировали на роторном испарителе до практически полного завершения отгонки жидкой фракции; к остаточной концентрированной жидкости добавляли раствор 1М HCl (80 мл), при этом рН раствора составил примерно 1 (определяли с помощью индикаторной бумаги); затем систему четырежды экстрагировали ДХМ (50 мл × 4); рН водной фазы доводили до 7-8 насыщенным раствором бикарбоната натрия; систему перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (60 мл) и ЭА (10 мл), соответственно; затем фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50°C в течение 16 часов; в результате получали 4,3 г твердого вещества бледно-желтого цвета с чистотой 95,0%; указанное твердое вещество растворяли в метаноле (30 мл); добавляли 4,1 г магнитного сепаратора металлических включений на основе кремния и 1,0 г активированного угля, систему нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждали, фильтровали, промывали метанолом (30 мл); полученный фильтрат концентрировали на роторном испарителе до практически полного завершения отгонки жидкой фракции, и к остатку добавляли метанол (10 мл) и МТБЭ (25 мл); систему нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 0,5 часа и оставляли остыть, затем систему охлаждали до 10 ± 5 °С и перемешивали в течение 0,5 часа, после чего фильтровали; осадок, полученный на фильтре, промывали МТБЭ (25 мл); затем фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50 °С в течение 16 часов, в результате чего получали 3,2 г твердого вещества бледно-желтого цвета с чистотой 97,9%.

MS-ESI: [M+1]⁺: 327,6

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,988 (s, 1H), 7,922 (d, 1H), 7,175 (d, 1H), 5,200 - 5,265 (m, 1H), 4,859 - 4,942 (m, 1H), 4,350 - 4,406 (t, 1H), 4,020 - 4,108 (m, 2H), 3,067 (d, 1H), 2,619 - 2,779 (m, 3H), 2,108 - 2,269 (m, 2H), 1,790 - 1,895 (m, 3H).

Пример 22. Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 1000 мл (№1) добавляли ТГФ (650 мл, 12 объемов), (*R*)-лактамид (70,6 г, 4,0 экв.) и Et₃O-BF₄ (150,6 г, 4,0 экв.), систему перемешали; затем материалы в трехгорлой колбе №1 перемешивали в атмосфере азота и оставляли для последующего применения; в другую трехгорлую колбу объемом 2000 мл (№ 2) добавляли соединение формулы II (54 г, 1,0 экв.) и этанол (860 мл, 16 объемов); систему нагревали до 70 ± 5°C в атмосфере азота; затем материалы из трехгорлой колбы №1 по каплям медленно добавляли в трехгорлую колбу №2 с помощью шприца в течение 1

часа; для проведения реакции систему нагревали до $85 \pm 5^\circ\text{C}$ (внутренняя температура была в диапазоне $72-75^\circ\text{C}$) в атмосфере азота в течение 2 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры; реакционную жидкость концентрировали на роторном испарителе до практически полного завершения отгонки жидкой фракции; к остаточной концентрированной жидкости добавляли раствор 1М HCl (450 мл), при этом pH раствора составил примерно 1 (определяли с помощью индикаторной бумаги); затем систему четырежды экстрагировали ДХМ (270 мл \times 4); pH водной фазы доводили до 7-8 насыщенным раствором бикарбоната натрия; систему перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (540 мл), к отфильтрованному осадку добавляли МТВЕ (270 мл), систему перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали МТВЕ (108 мл); затем фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50°C в течение 16 часов; в результате получали 49,2 г твердого вещества светло-желтого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 94,2%; указанное твердое вещество растворяли в метаноле (380 мл); добавляли магнитный сепаратор металлических включений на основе кремния (44 г) и активированный уголь (5,4 г), систему нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждали, фильтровали, промывали метанолом (430 мл); полученный фильтрат концентрировали на роторном испарителе до объема примерно 80-110 мл (1,5-2 объема), и к остатку добавляли МТВЭ (540 мл); систему нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждали до $10 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 0,5 часа, после чего фильтровали; осадок, полученный на фильтре, промывали МТВЭ (270 мл); в результате получали 42,4 г отфильтрованного осадка с чистотой согласно ВЭЖХ равной 96,9%, затем фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 часов, в результате чего получали 41,0 г твердого вещества светло-желтого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 96,7% и выходом 63,3%.

Очистка соединения формулы I:

Соединение формулы I (41 г) растворяли в метаноле; к раствору добавляли силикагель (50 г), систему концентрировали досуха и оставляли для последующего применения; в хроматографическую колонку загружали силикагель (200 г), колонку уплотняли с помощью воздушного насоса; затем в хроматографическую колонку добавляли соединение формулы I, смешанное с силикагелем, колонку уплотняли с помощью воздушного насоса; после этого хроматографическую колонку элюировали элюентом ($V_{\text{MeOH}}:V_{\text{DCM}} = 1:100 - 1:30$); отбирали квалифицированные компоненты, концентрировали досуха, и продукт сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 часов;

при этом получали 36 г твердого вещества почти белого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 98,5%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 21.

Пример 23. Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 100 мл (№1) добавляли ТГФ (60 мл, 6 объемов), (*R*)-лактамид (13,2 г, 4,0 экв.) и Et₃O-BF₄ (27,9 г, 4,0 экв.), систему перемешивали; затем материалы в колбе №1 перемешивали в атмосфере азота и оставляли для последующего применения; в другую трехгорлую колбу объемом 250 мл (№2) добавляли соединение формулы II (10 г, 1,0 экв.) и этанол (100 мл, 10 объемов); систему нагревали до 70 ± 5°C в атмосфере азота; затем материалы из трехгорлой колбы №1 медленно по каплям добавляли в трехгорлую колбу №2 в течение 20 минут; для проведения реакции систему нагревали до 80 ± 5°C (внутренняя температура была в диапазоне 72-75 °C) в атмосфере азота в течение 0,5 часа; затем систему охлаждали до комнатной температуры (20-30°C); реакционную жидкость концентрировали до объема примерно 50-80 мл на роторном испарителе при температуре в пределах 30-40°C; затем в систему добавляли воду (100 мл, 10 объемов), затем систему концентрировали с помощью роторного испарителя при температуре в пределах 30-40°C до практически полного завершения отгонки жидкой фракции; систему охлаждали до 20-30 °C, после чего температуру системы контролировали в пределах 20-30°C, для доведения pH системы до 2-3 использовали раствор 12М HCl (5,5 г), затем систему экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2, 5 объемов × 2); органическую фазу отделяли, а водную фазу переносили в колбу; температуру системы контролировали в пределах 20-30°C, а pH доводили до 8-9 насыщенным раствором карбоната калия (23 г); затем температуру системы контролировали в пределах 20-25°C, систему перемешивали в течение 2 часов, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (50 мл) и МТБЭ (50 мл); затем фильтровальный осадок сушили на воздуходувке при 50°C в течение 24 часов, в результате чего было получено 18 г твердого вещества землисто-желтого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 93,5%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 21.

Пример 24. Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 250 мл (№1) добавляли ТГФ (120 мл, 12 объемов), (*R*)-лактамид (13,2 г, 4,0 экв.) и Et₃O-BF₄ (27,8 г, 4,0 экв.), систему перемешивали; затем

материалы в колбе №1 перемешивали в атмосфере азота и оставляли для последующего применения; в другую трехгорлую колбу объемом 500 мл (№2) добавляли соединение формулы II (10 г, 1,0 экв.) и этанол (140 мл, 14 объемов); систему нагревали до 40-45°C (внутренней температуры) в атмосфере азота; затем материалы из трехгорлой колбы №1 по каплям добавляли в трехгорлую колбу №2 в течение 1 часа; для проведения реакции систему поддерживали при температуре 40-45°C (внутренняя температура) в атмосфере азота в течение 4,5 часа; затем систему охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл, 2 объема); реакционную жидкость концентрировали на роторном испарителе при температуре в пределах 30-40°C до практически полного завершения отгонки жидкой фракции; затем систему охлаждали до 20-30 °С, после чего температуру системы контролировали в пределах 20-30 °С, для доведения pH системы до 2-3 использовали раствор 12М HCl (3 мл), затем систему экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2, 5 объемов × 2); органическую фазу отделяли, а водную фазу переносили в колбу; температуру системы контролировали в пределах 20-30°C, а pH доводили до 8-9 с помощью 50%-ного раствора карбоната калия (15 мл); затем температуру системы контролировали в пределах 20-25 °С, систему перемешивали в течение 2 часов, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (50 мл) и ацетоном (50 мл); сырой продукт тритурировали и перемешивали с водой (50 мл) при 20-25 °С в течение 1 часа, затем систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водой (50 мл) и ацетоном (50 мл), фильтровальный осадок сушили на воздуходувке при 50 °С в течение 24 часов, в результате чего было получено 17,8 г твердого вещества цвета хаки с чистотой согласно ВЭЖХ равной 95,3%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 21.

Пример 25. Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 250 мл (№1) добавляли ТГФ (60 мл, 12 объемов), (*R*)-лактид (6,6 г, 4,0 экв.) и Et₃O-BF₄ (13,9 г, 4,0 экв.), систему перемешивали; затем материалы в колбе №1 перемешивали в атмосфере азота и оставляли для последующего применения; в другую трехгорлую колбу объемом 250 мл (№2) добавляли соединение формулы II (5 г, 1,0 экв.) и этанол (70 мл, 14 объемов); систему нагревали до 40-45°C (внутренней температуры) в атмосфере азота; затем материалы из трехгорлой колбы №1 по каплям добавляли в трехгорлую колбу №2 в течение 20 минут; для проведения реакции систему поддерживали при температуре 40-45°C (внутренняя температура) в атмосфере азота в течение 3 часов; затем систему

охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтровальный осадок промывали ТГФ (10 мл), а к фильтрату добавляли воду (10 мл, 2 объема); затем фильтрат концентрировали на роторном испарителе до объема 10-20 мл (2-4 объема), концентрированный остаток подвергали замене растворителя на этилацетат (25 мл × 2) и концентрировали до объема 10-20 мл (2-4 объема), к концентрированному остатку добавляли воду (50 мл, 10 объемных частей), внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 20-25°C, для доведения pH системы до 1-2 использовали раствор 12M HCl (4,1 г), затем в систему добавляли активированный уголь (0,5 г) и систему перемешивали в течение 2 часов, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (10 мл) и раствором 1M HCl (10 мл); объединенный фильтрат экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2), органическую фазу удаляли, затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 20-25°C, а pH доводили до 9-10 с помощью насыщенного раствора карбоната калия (15 г); затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 15-20°C, систему перемешивали в течение 1 часа и фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (10 мл), затем его тритурировали в водно-ацетоновом растворе (50 мл, V/V=1:1) в течение 1 часа, систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водно-ацетоновым раствором (10 мл, V/V=1:1); фильтровальный осадок сушили на воздуходувке при 50°C в течение 24 часов, в результате чего было получено 5,0 г твердого вещества бледно-серого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 95,6% и выходом 83,5%;

Очистка соединения формулы I:

В колбу добавляли 5,0 г полученного твердого вещества и метанол (40 мл), смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, материалы в основном растворились и получился прозрачный раствор; затем к системе добавляли активированный уголь (0,5 г) и силикагель (4,0 г); систему нагревали до 50-55°C, и температуру поддерживали при перемешивании системы в течение 2 часов, затем систему фильтровали с применением силикагеля (5 г), фильтровальный осадок промывали метанолом (50 мл); фильтрат концентрировали на роторном испарителе до объема 5-10 мл; к концентрированному остатку добавляли МТБЭ (50 мл); систему нагревали с обратным холодильником и выдерживали с обратным холодильником в течение 1 часа; затем систему охлаждали до 5-10°C, температуру поддерживали на этом уровне, и систему перемешивали в течение 1 часа, после чего фильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ; фильтровальный осадок сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; в результате было получено 3,0 г твердого вещества почти белого цвета с выходом 60% и чистотой 97,9%;

фильтрат концентрировали досуха и получали 1,4 г твердого вещества желтого цвета.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют Примеру 21.

Пример 26. Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 250 мл (№1) добавляли ТГФ (55 мл, 12 объемов), (*R*)-лактамид (5,9 г, 4,0 экв.) и $\text{Et}_3\text{O}\text{-BF}_4$ (12,6 г, 4,0 экв.), систему перемешивали; затем материалы в колбе №1 перемешивали в атмосфере азота и оставляли для последующего применения; в другую трехгорлую колбу объемом 250 мл (№2) добавляли соединение формулы II (4,5 г, что соответствовало 5,0 г соединения формулы III в Примере 20 из расчета 100%-ного выхода) и этанол (70 мл, 15,5 объемов); систему нагревали с обратным холодильником до начала дефлегмации в атмосфере азота; затем материалы из трехгорлой колбы №1 по каплям добавляли в трехгорлую колбу №2 за один сеанс; для проведения реакции систему нагревали до температуры $85 \pm 5^\circ\text{C}$ (внутренняя температура $74\text{-}76^\circ\text{C}$) в атмосфере азота в течение 1 часа; затем систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтровальный осадок промывали ТГФ (10 мл), а к фильтрату добавляли воду (10 мл, 2 объема); затем фильтрат концентрировали на роторном испарителе до объема 10-20 мл (2-4 объема), концентрированный остаток подвергали замене растворителя на этилацетат (25 мл \times 2) и концентрировали до объема 10-20 мл (2-4 объема), к концентрированному остатку добавляли воду (50 мл, 10 объемных частей), внутреннюю температуру системы контролировали в пределах $20\text{-}25^\circ\text{C}$, для доведения pH системы до 1-2 использовали раствор 12M HCl (3,6 г), затем в систему добавляли активированный уголь (0,5 г) и систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (10 мл) и раствором 1M HCl (10 мл); объединенный фильтрат экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 2), органическую фазу отделяли, затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах $20\text{-}25^\circ\text{C}$, а pH доводили до 9-10 насыщенным раствором карбоната калия (15 г); затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах $15\text{-}20^\circ\text{C}$, систему перемешивали в течение 1 часа и фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (10 мл), затем его тритурировали в водно-ацетоновом растворе (50 мл, $V/V=1:1$) в течение 1 часа, систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водно-ацетоновым раствором (10 мл, $V/V=1:1$); фильтровальный осадок сушили на воздуходувке при 50°C в течение 16 часов, в результате чего было получено 4,9 г твердого вещества бледно-серого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 94,5%;

Очистка соединения формулы I:

В колбу помещали полученное твердое вещество (4,9 г) и добавляли этанол (100 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, материалы в основном растворялись, и получался прозрачный раствор; затем к системе добавляли силикагель (5,0 г, 1X), систему концентрировали на роторном испарителе досуха, оставляли для последующего применения; сырое соединение формулы I, смешанное с силикагелем, пропускали через колонку с силикагелем (40 г, 8X), колонку элюировали смешанным раствором этилацетата и этанола ($V_{EA}:V_{EtOH} = 100:1 - 30:1$); компоненты проверяли с помощью ТСХ, и компоненты, содержащие продукт, собирали и концентрировали досуха; в результате получали 0,5 г продукта белого цвета с чистотой 95,0% и 2,9 г продукта бледно-желтого цвета с чистотой 98,7%; затем в колбу, содержащую 2,9 г продукта добавляли этилацетат (30 мл) и этанол (3 мл); систему нагревали с обратным холодильником до кипения и оставляли кипеть в течение 1 часа; затем систему охлаждали до 5-10°C, и, поддерживая температуру на этом уровне, перемешивали в течение 1 часа, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали этилацетатом (5 мл); фильтровальный осадок сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; в результате получали 2,3 г бледно-желтого или почти-белого твердого вещества с чистотой согласно ВЭЖХ равной 99,6%. Примесей с содержанием > 0,1% не обнаружено. Суммарный выход на Стадиях 2 и 3 составил 42,7%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 21.

Пример 27 Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 250 мл (№1) добавляли ТГФ (120 мл, 12 объемов), (*R*)-лактамид (13,2 г, 4,0 экв.) и Et₃O-BF₄ (27,8 г, 4,0 экв.), систему перемешивали; затем материалы в колбе №1 перемешивали в атмосфере азота и оставляли для последующего применения; в другую трехгорлую колбу объемом 500 мл (№2) добавляли этанол (140 мл, 14 объемов) и концентрированный остаток (содержащий примерно 10 г соединения формулы II), полученный в результате Последующей обработки 3 в Примере 14; систему нагревали до температуры 45 ± 2°C в атмосфере азота; затем материалы из трехгорлой колбы №1 по каплям добавляли в трехгорлую колбу №2 за один сеанс; для проведения реакции систему поддерживали при температуре 45 ± 5°C (внутренняя температура 45°C) в атмосфере азота в течение 6 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтровальный осадок промывали ТГФ (20 мл), к фильтрату добавляли воду (20 мл, 2 объема); затем фильтрат концентрировали на роторном испарителе до объема 20-40

мл (2-4 объема), концентрированный остаток подвергали замене растворителя на этилацетат (50 мл × 2) и концентрировали до объема 20-40 мл (2-4 объема), к концентрированному остатку добавляли воду (90 мл, 10 объемных частей), внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 20-25°C, для доведения pH системы до 1-2 использовали раствор 12M HCl (8,0 г), затем в систему добавляли активированный уголь (1,0 г) и систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (20 мл) и раствором 1M HCl (20 мл); объединенный фильтрат экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), органическую фазу отделяли, затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 20-25°C, а pH доводили до 9-10 насыщенным раствором карбоната калия (28 г); затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 15-20°C, систему перемешивали в течение 1 часа и фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (20 мл), затем его тритуровали в водно-ацетоновом растворе (100 мл, V/V=1:1) в течение 1 часа, систему фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водно-ацетоновым раствором (10 мл, V/V=1:1); фильтровальный осадок сушили на воздуходувке при 50°C в течение 16 часов, в результате чего было получено 15,0 г твердого вещества бледно-серого цвета с чистотой 92,4%.

Очистка соединения формулы I:

Полученные твердое вещество (10 г) помещали в колбу и добавляли этанол (100 мл); систему нагрели до 50-60°C и перемешивали при 50-60°C в течение 30 минут, материалы в основном растворились и раствор стал прозрачным; затем к системе добавили силикагель (20,0 г, 2X), систему концентрировали с помощью роторного испарителя досуха, и оставляли для последующего применения; сырое соединение формулы I, смешанное с силикагелем, пропускали через колонку с силикагелем (100 г, 10X), колонку элюировали этилацетатом до практического исчезновения бывших (примерно 1,5 л элюента), затем элюировали смешанным раствором этилацетата и этанола ($V_{EA}:V_{EtOH} = 100:1 - 30:1$, сначала 0,5 л $V_{EA}:V_{EtOH} = 100:1$, затем 1,5 л $V_{EA}:V_{EtOH} = 30:1$); компоненты проверяли методом ТСХ, и собирали компоненты, содержащие продукт; собранные компоненты концентрировали роторным испарением до объема 50 мл (5 объемных частей), после чего производили замену растворителя на этилацетат (50 мл × 2), доводя до объема 50 мл (5 объемных частей); затем систему охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2 часов, поддерживая температуру при 5-10°C, после чего фильтровали, фильтровальный осадок промывали этилацетатом (5 мл); маточную жидкость концентрировали досуха, в результате чего получали 0,6 г продукта;

фильтровальный осадок сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; в результате было получено 4,6 г твердого вещества почти-белого цвета с чистотой 98,1%. Суммарный выход на Стадиях 2 и 3 составил 57,6%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 21.

Пример 28. Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 1000 мл (№1) добавляли ТГФ (660 мл, 12 объемов), (*R*)-лактамид (72 г, 4,0 экв.) и Et₃O-BF₄ (153,5 г, 4,0 экв.), систему перемешивали; затем материалы в колбе №1 перемешивали в атмосфере азота и оставляли для последующего применения; в отдельную колбу помещали соединение формулы II в ТГФ, полученное в Примере 16 (127,3 г, 55 г соединения формулы II согласно расчетам), в системе производили замену растворителя на этанол (280 мл × 2) и концентрировали до 120-180 мл; концентрированный остаток переносили в другую трехгорлую колбу объемом 2000 мл (№2) и добавляли в нее этанол (770 мл, 14 объемных частей); систему нагревали до температуры 45-50 °С (внутренняя температура); затем материалы из трехгорлой колбы №1 по каплям добавляли в трехгорлую колбу №2 в течение 1 часа; для проведения реакции систему поддерживали при температуре 45-50°C (в основном примерно 45°C) в атмосфере азота в течение 3 часов; затем систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтровальный осадок промывали ТГФ (60 мл), к фильтрату добавляли воду (110 мл, 2 объема); затем фильтрат концентрировали на роторном испарителе до объема 110-220 мл (2-4 объема), концентрированный остаток подвергали замене растворителя на этилацетат (280 мл × 2) и концентрировали до объема 110-220 мл (2-4 объема), к концентрированному остатку добавляли воду (550 мл, 10 объемных частей), внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 20-25°C, для доведения pH системы до 1-2 использовали раствор 12M HCl (35 г), затем в систему добавляли активированный уголь (5,5 г) и систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (110 мл) и раствором 1M HCl (110 мл); объединенный фильтрат экстрагировали этилацетатом (280 мл × 2), органическую фазу отделяли, затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 20-25°C, а pH доводили до 9-10 50%-ным раствором карбоната калия (180 г); затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 15-20°C, систему перемешивали в течение 2 часов и фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (110 мл), затем фильтровальный осадок тритурировали в водно-ацетоновом растворе (550 мл, V/V=1:1) в течение 2 часов, систему фильтровали, и фильтровальный осадок

промывали водно-ацетоновым раствором (110 мл, V/V=1:1); фильтровальный осадок сушили на воздуходувке при 50°C в течение 16 часов, в результате чего было получено 80 г твердого вещества бледно-серого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 96,4%, содержанием 50,32% и выходом по содержанию 61,1%.

Очистка соединения формулы I:

В колбу помещали полученное твердое вещество (80 г), силикагель (160 г, 2X) и добавляли этанол (800 мл); систему нагревали до 50-60°C и перемешивали при 50-60°C в течение 30 минут, затем систему концентрировали на роторном испарителе досуха и оставляли для последующего применения; сырое соединение формулы I, смешанное с силикагелем, пропускали через колонку с силикагелем (800 г, 10X), колонку элюировали этилацетатом до тех пор, пока практически не исчезли бывшие примеси, затем колонку элюировали смешанным раствором этилацетата и этанола ($V_{EA}:V_{EtOH} = 100:1 - 30:1$); компоненты проверяли методом ТСХ, и отбирали компоненты, показавшие при ТСХ практическое отсутствие примесей; отобранные компоненты концентрировали на роторном испарителе до ~200 мл; концентрированный остаток дважды подвергали замене растворителя на метанол (с доведением объема до ~200 мл); затем концентрированный остаток дважды подвергали замене растворителя на МТБЭ (с доведением объема до ~200 мл); к концентрированному остатку добавляли МТБЭ (~300 мл); систему нагревали с обратным холодильником и оставляли систему кипеть в течение 1 часа; затем систему охлаждали до 5-10°C, перемешивали при температуре в пределах 5-10°C в течение 2 часов; фильтровали, и фильтровальный осадок промывали МТБЭ (30 мл); фильтровальный осадок сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 50°C в течение 16 часов; в результате было получено 39 г твердого вещества бледно-желтого цвета с чистотой согласно ВЭЖХ равной 99,7% и отсутствием примесей с содержанием >0,1%.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют Примеру 21.

Пример 29. Получение соединения формулы I

В реактор объемом 100 л (№1) добавляли ТГФ (11 кг, 12 объемов), (R)-лактамид (1,64 кг, 5,0 экв.) и Et₃O-BF₄ (3,50 кг, 5,0 экв.), систему перемешивали; затем материалы в реакторе №1 перемешивали в атмосфере азота, и оставляли для последующего применения; в отдельную колбу помещали соединение формулы II в ТГФ (5,4 кг), полученное в Примере 19, в системе дважды производили замену растворителя на этанол (4,2 кг × 2), затем в систему добавляли этанол (11,2 кг, 14 объемных частей), и

систему переносили в другой реактор объемом 100 л (№2); систему нагревали в атмосфере азота до температуры 45-50°C (внутренняя температура); затем материалы из реактора №1 по каплям добавляли в реактор №2 в течение 1 часа; для проведения реакции систему поддерживали при температуре 45-50°C в атмосфере азота в течение 3 часов; затем в отдельную колбу объемом 5 л загружали ТГФ (1,0 кг, 12 объемов), (*R*)-лактамид (0,16 кг, 0,50 экв.) и Et₃O-BF₄ (0,35 кг, 0,50 экв.) и перемешивали до растворения; полученный раствор по каплям добавляли в реактор №2, реакцию вели еще 2 часа с поддержанием той же температуры; затем систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтровальный осадок промывали ТГФ (1,0 кг), к фильтрату добавляли воду (2 кг, 2 объема); затем фильтрат концентрировали на роторном испарителе до объема 3 л (2-4 объема), концентрированный остаток подвергали замене растворителя на этилацетат (4 кг × 2) с доведением до объема 3 л (2-4 объема), к концентрированному остатку добавляли воду (10 кг, 10 объемных частей), внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 20-25°C, для доведения рН системы до 1-2 использовали раствор 12М HCl, затем в систему добавляли активированный уголь (0,1 кг), и систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (2 кг) и раствором 1М HCl (2 кг); объединенный фильтрат экстрагировали этилацетатом (3,90 кг × 2), органическую фазу отделяли, затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 20-25 °С, а рН доводили до 9-10 50%-ным раствором карбоната калия; затем внутреннюю температуру системы контролировали в пределах 15-20 °С, систему перемешивали в течение 2 часов и фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (2 кг), затем фильтровальный осадок тритурировали в водно-ацетоновом растворе (8,9 кг, V/V=1:1) при 25-30°C в течение 2 часов, затем систему охлаждали до 5-10°C, тритурировали в течение 2 часов и затем фильтровали, фильтровальный осадок промывали водно-ацетоновым раствором (1,86 кг, V/V=1:2); фильтровальный осадок сушили под вакуумом при 50-55 °С, в результате чего было получено 1,3 кг твердого вещества с содержанием основного вещества 39,9% и чистотой согласно ВЭЖХ равной 97,1%.

Очистка соединения формулы I:

Во вращающуюся колбу загружали указанное твердое вещество (1,3 кг) и добавляли этанол (6,50 кг); систему нагревали до 45-55 °С и перемешивали в течение 30 минут при 45-55 °С, при этом материалы в основном растворились и был получен прозрачный раствор; затем во вращающуюся колбу добавили силикагель (2,60 кг), колбу поместили на водяную баню с температурой 50-60 °С, систему концентрировали при пониженном

давлении до практически полного завершения отгонки жидкой фракции; затем в системе произвели замену растворителя на этилацетат (6,50 кг) и систему концентрировали до завершения отгонки жидкой фракции и оставляли для последующего применения; затем готовили и промывали хроматографическую колонку, в колонку загружали силикагель (13,00 кг, 200 - 300 меш), после чего колонку с силикагелем уплотняли этилацетатом (26,0 кг); в колонку с силикагелем загружали подготовленные образцы, образцы размещали равномерно; колонку элюировали этилацетатом (52,0 кг), после чего колонку элюировали смешанным раствором этилацетата и этанола в соотношении $V_{EA}:V_{EtOH} = 100:1$ (65,6 кг), смешанным раствором этилацетата и этанола в соотношении $V_{EA}:V_{EtOH} = 80:1$ (64,7 кг), смешанным раствором этилацетата и этанола в соотношении $V_{EA}:V_{EtOH} = 50:1$ (123,1 кг), смешанным раствором этилацетата и этанола в соотношении $V_{EA}:V_{EtOH} = 30:1$ (64,8 кг); собирали компоненты с чистотой $\geq 99,0\%$ согласно ВЭЖХ; компоненты с чистотой $\geq 99,0\%$ согласно ВЭЖХ закачивали в реактор и концентрировали до минимального перемешиваемого объема; 4,0 кг метанола закачивали в реактор, концентрировали до минимального объема перемешивания; затем в реактор закачивали 6,50 кг \times 5 МТБЭ, систему концентрировали до минимального перемешиваемого объема; затем в реактор закачивали 6,50 кг МТБЭ; систему нагревали с обратным холодильником и оставляли систему кипеть с обратным холодильником в течение 1 часа; затем систему охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2 часов при 5-10°C, затем фильтровали, и фильтровальный осадок промывали МТБЭ (1,3 кг); в результате было получено 260 г влажного продукта, фильтровальный осадок сушили в вакуумно-сушильном шкафу при 50-55°C в течение 16 часов; после высушивания получали 0,250 кг продукта с чистотой согласно ВЭЖХ равной 100,0%.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют Примеру 21.

Во всех следующих примерах, описывающих получение кристаллической формы 1 соединения формулы I, кристаллической формы A гидрохлорида соединения формулы I, кристаллической формы B сульфата соединения формулы I, кристаллической формы C гидробромида соединения формулы I и кристаллической формы D фосфата соединения формулы I в качестве исходного вещества использовали соединение формулы I.

Получение кристаллической формы 1 соединения формулы I

Пример 30

В трехгорлую колбу объемом 5000 мл добавляли соединение формулы I (172,6 г) и ацетон (2705 г, ~3500 мл); систему нагревали до 50-60°C и перемешивали в течение 2 часов при температуре 50-60°C; затем систему охлаждали до комнатной температуры (25-30°C); перемешивали при комнатной температуре (25-30°C) в течение 24 часов; после этого систему перегоняли при пониженном давлении, объем жидкости в колбе при отгонке уменьшился до примерно 0,8-0,9 л; эту жидкость охлаждали до 15-25°C, добавляли к ней примерно 4,3 кг очищенной воды; систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; после чего охлаждали до 5-10°C, затем перемешивали в течение 2 часов, проводили фильтрование с отсасыванием, фильтровальный осадок промывали водой, затем фильтровальный осадок сушили на воздуходувке при 50-55°C в течение 16 часов; в результате было получено 158,8 г твердого вещества почти белого цвета с выходом 92,0%. По результатам испытаний это почти белое твердое вещество представляет собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD, термограмма ДСК, термограмма ТГА и график изотермы ДСП кристаллической формы 1 показаны на Фиг. 1, 2А, 3 и 4, соответственно.

Пример 31

Соединение формулы I (100 мг) растворяли в ацетоне (2 мл) при температуре в пределах 50-55°C и получали прозрачный раствор, указанный раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение примерно 16 часов, затем добавляли 2 мл воды, систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, охлаждали до 10-15°C, перемешивали в течение 2 часов, фильтровали и собирали твердое вещество. По результатам испытаний это твердое вещество представляет собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 1.

Пример 32

Соединение формулы I (200 мг) растворяли в 9 мл смеси метанол/вода (9:1) при комнатной температуре и получали прозрачный раствор, к нему добавляли 5 мг затравочных кристаллов кристаллической формы 1 соединения формулы I, при этом происходило осаждение твердого вещества, затем систему перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, добавляли воду (18 мл), после чего систему

перемешивали при комнатной температуре еще в течение 4 часов, охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 1 часа, подвергали фильтрованию с отсосом, сушили под вакуумом (при примерно 50°C), в результате чего получали 180 мг твердого вещества почти-белого цвета. По результатам испытаний это почти белое твердое вещество представляет собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 1.

Пример 33

Применяли тот же способ кристаллизации, что и в Примере 32. Для получения кристаллической формы 1 соединения формулы I производили замену кристаллизационного растворителя на смесь ацетон/вода (4:1). Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 1.

Кристаллическая форма 1 соединения формулы I также может быть получена следующим способом:

Суспендирование и кристаллизация при комнатной температуре

Пример 34

Брали навеску примерно 20 мг соединения формулы I и помещали ее в стеклянный флакон, добавляли подходящее количество ТГФ, и флакон подвергли ультразвуковой обработке в течение 5 минут, в результате чего получали суспензию, затем флакон с образцом оборачивали в станиоль для защиты его от света и помещали на лабораторный ротатор Labquaker, где вращали на 360 градусов при комнатной температуре; образец суспензии центрифугировали на 10-й день, твердый остаток, образовавшийся на дне, собирали, растворитель упаривали досуха, в результате чего получали твердое вещество почти-белого цвета. По результатам испытаний это почти белое твердое вещество представляет собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 1.

Пример 35 - Пример 40

Применяли тот же способ кристаллизации, что и в Примере 34. Для получения

кристаллической формы 1 соединения формулы I производились замены кристаллизационного растворителя на метил-трет-бутиловый эфир, воду, ацетон, изопропанол, дихлорметан и этанол. Результаты представлены в Таблице 6 ниже.

Таблица 6

Пример №	Кристаллизационный растворитель	Кристаллическая форма соединения формулы I
35	Метил-трет-бутиловый эфир	Кристаллическая форма 1
36	Вода	Кристаллическая форма 1
37	Ацетон	Кристаллическая форма 1
38	Изопропанол	Кристаллическая форма 1
39	Дихлорметан	Кристаллическая форма 1
40	Этанол	Кристаллическая форма 1

Дифрактограмма XRPD кристаллической формы 1 соединения формулы I, полученного в Примерах 35-40, соответствует Фиг. 1.

Суспендирование и кристаллизация при 50°C

Пример 41

Брали навеску примерно 20 мг соединения формулы I и помещали ее в стеклянный флакон, добавляли подходящее количество ТГФ, и флакон подвергли ультразвуковой обработке в течение 5 минут, в результате чего получали суспензию, затем флакон с образцом оборачивали в станиоль для защиты его от света и помещали на встряхиватель-инкубатор с постоянно поддерживаемой температурой 50°C для тритурирования суспензии; образец суспензии центрифугировали на 10-й день, твердый остаток, образовавшийся на дне, собирали, растворитель упаривали досуха, в результате чего получали твердое вещество почти-белого цвета. По результатам испытаний это почти белое твердое вещество представляет собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 1.

Пример 42 - Пример 45

Применяли тот же способ кристаллизации, что и в Примере 41. Для получения кристаллической формы 1 соединения формулы I производили замены кристаллизационного растворителя на метил-трет-бутиловый эфир, воду, ацетон и изопропанол. Результаты представлены в Таблице 7 ниже.

Таблица 7

Пример №	Кристаллизационный растворитель	Кристаллическая форма соединения формулы I
42	Метил-трет-бутиловый эфир	Кристаллическая форма 1
43	Вода	Кристаллическая форма 1
44	Ацетон	Кристаллическая форма 1
45	Изопропанол	Кристаллическая форма 1

Дифрактограмма XRPD кристаллической формы 1 соединения формулы I, полученного в Примерах 42-45, соответствует Фиг. 1.

Пример 46

Применяли тот же способ кристаллизации, что и в Примере 41. Для получения кристаллической формы 1 соединения формулы I производилась замена кристаллизационного растворителя на метанол. XRPD кристаллической формы соответствует Фиг. 1, что говорит о том, что это кристаллическая форма 1 соединения формулы I. Однако на ДСК кристаллической формы виден дополнительный пик примерно при 151°C, как это показано на Фиг. 2B.

Нагрев насыщенного раствора - быстрое охлаждение и кристаллизация

Пример 47

Брали навеску примерно 30 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли подходящее количество ацетона, флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, и температуру водяной бани контролировали в пределах $50 \pm 2^\circ\text{C}$, скорость вращения мешалки устанавливали на 200 об/мин, образец нагревали для ускорения растворения, температуру поддерживали еще в течение 15 минут после того, как образец растворился. Полученный пересыщенный раствор фильтровали через мембрану с порами 0,45 мкм в горячем состоянии, последовательные фильтраты

переносили в новый флакон, после чего флакон сразу же помещали в морозильную камеру при -20°C на ночь. Затем систему с выпавшими в осадок твердыми веществами центрифугировали, и твердую фазу собирали. Растворитель выпаривали досуха естественным путем, в результате чего получали твердое вещество почти белого цвета. По результатам испытаний это твердое вещество представляет собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 1.

Пример 48

Применяли тот же способ кристаллизации, что и в Примере 47. Для получения кристаллической формы 1 соединения формулы I производили замену кристаллизационного растворителя на ТГФ. Дифрактограмма XRPD полученной кристаллической формы 1 соединения формулы I соответствует Фиг. 1.

Нагрев насыщенного раствора - медленное охлаждение и кристаллизация

Пример 49

Брали навеску примерно 30 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли подходящее количество ацетона, флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, и температуру водяной бани контролировали в пределах $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$, скорость вращения мешалки устанавливали на 200 об/мин, образец нагревали для ускорения растворения, температуру поддерживали еще в течение 15 минут после того, как образец растворился. Полученный пересыщенный раствор фильтровали через мембрану с порами 0,45 мкм в горячем состоянии, последовательные фильтраты переносили в новый флакон, который медленно охлаждали до комнатной температуры со скоростью $6^{\circ}\text{C}/\text{час}$, помещали в холодильник и выдерживали в нем в течение следующих суток, т.е. примерно 24 часа (при $2-8^{\circ}\text{C}$). Затем систему с растворителем и выпавшими в осадок твердыми веществами центрифугировали, и твердую фазу собирали. Растворитель испаряли досуха естественным путем, в результате чего получали твердое вещество почти белого цвета. По результатам испытаний это почти белое твердое вещество представляет собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 1.

Пример 50

Применяли тот же способ кристаллизации, что и в Примере 49. Для получения кристаллической формы 1 соединения формулы I производилась замена кристаллизационного растворителя на дихлорметан. Дифрактограмма XRPD полученной кристаллической формы соединения формулы I соответствует Фиг. 1.

Кристаллизация антирастворителем

Пример 51 - Пример 62

Брали навеску примерно 30 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли определенный объем хорошего растворителя, флакон с образцом подвергли ультразвуковой обработке при комнатной температуре для равномерного диспергирования образца. Если раствор получался прозрачным, к нему добавляли еще твердого образца и продолжали ультразвуковую обработку для облегчения растворения и получения пересыщенного раствора образца в хорошем растворителе. Раствор фильтровали через мембрану с размером пор 0,45 мкм, первую порцию фильтрата отделяли, последующий фильтрат переносили в новый флакон, туда же при постоянном перемешивании добавляли антирастворитель с объемом, в 10 раз превышающим объем хорошего растворителя, и перемешивании поддерживали со скоростью 50 об/мин, затем систему растворителей с осажденной твердой фазой центрифугировали и получали твердое вещество почти белого цвета. По результатам испытаний твердое вещество почти белого цвета, полученное в Примерах 51-62, представляет собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 1. Полученные результаты представлены в Таблице 8 ниже.

Таблица 8

Пример №	Растворитель для кристаллизации (хороший растворитель - антирастворитель)	Кристаллическая форма соединения формулы I
51	Метанол - вода (1:10)	Кристаллическая форма 1
52	Этанол - вода (1:10)	Кристаллическая форма 1
53	ТГФ - метил-трет-бутиловый эфир	Кристаллическая

	(1:10)	форма 1
54	Этанол-метил-трет-бутиловый эфир (1:10)	Кристаллическая форма 1
55	Метанол - метил-трет-бутиловый эфир (1:10)	Кристаллическая форма 1
56	Ацетон - метил-трет-бутиловый эфир (1:10)	Кристаллическая форма 1
57	Изопропанол - метил-трет-бутиловый эфир (1:10)	Кристаллическая форма 1
58	ТГФ - дихлорметан (1:10)	Кристаллическая форма 1
59	Этанол - дихлорметан (1:10)	Кристаллическая форма 1
60	Метанол - дихлорметан (1:10)	Кристаллическая форма 1
61	Ацетон - дихлорметан (1:10)	Кристаллическая форма 1
62	Изопропанол - дихлорметан (1:10)	Кристаллическая форма 1

Получение кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I

Пример 63

Брали навеску примерно 200 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли 4 мл этанола, флакон подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца, затем флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, производили постоянное перемешивание полученного раствора, и при перемешивании к нему медленно по каплям добавили 1,32 мл раствора хлористоводородной кислоты в этаноле (концентрация хлористоводородной кислоты в этаноле составляла 50 мг/мл), при этом образовался белый осадок, флакон плотно закрывали крышкой при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 суток,

затем реакционную суспензию центрифугировали, и собранное твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C в течение ночи, в результате чего получали твердый гидрохлорид соединения формулы I. По результатам испытаний твердое вещество представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD и термограмма ДСК кристаллической формы показаны на Фиг. 5 и 6.

Пример 64

Брали навеску примерно 50 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли 1 мл этанола, флакон подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца, затем флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, производили постоянное перемешивание полученного раствора, и при перемешивании к нему медленно по каплям добавили 0,33 мл раствора хлористоводородной кислоты в этаноле (концентрация хлористоводородной кислоты в этаноле составляла 50 мг/мл), при этом образовался белый осадок, флакон плотно закрывали крышкой при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 суток, затем реакционную суспензию центрифугировали, и собранное твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C в течение ночи, в результате чего получали твердый гидрохлорид соединения формулы I. По результатам испытаний твердое вещество представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 5.

Получение кристаллической формы В сульфата соединения формулы I

Пример 65

Брали навеску примерно 200 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли 4 мл этанола, флакон подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца, затем флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, производили постоянное перемешивание полученного раствора, и при перемешивании к нему медленно по каплям добавили 1,4 мл раствора серной кислоты в этаноле (концентрация серной кислоты в этаноле составляла 50 мг/мл), при этом образовался белый осадок, флакон плотно закрывали крышкой при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 суток, затем реакционную суспензию центрифугировали, и собранное твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C в течение ночи, в результате чего получали твердый сульфат соединения формулы I. По

результатам испытаний твердое вещество представляет собой кристаллическую форму В сульфата соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD, термограмма ДСК, термограмма ТГА и график изотермы ДСП показаны на Фиг. 7-10.

Пример 66

Брали навеску примерно 50 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли 1 мл этанола, флакон подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца, затем флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, производили постоянное перемешивание полученного раствора, и при перемешивании к нему медленно по каплям добавили 0,35 мл раствора серной кислоты в этаноле (концентрация серной кислоты в этаноле составляла 50 мг/мл), при этом образовался белый осадок, флакон плотно закрывали крышкой при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 суток, затем реакционную суспензию центрифугировали, и собранное твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C в течение ночи, в результате чего получали твердый сульфат соединения формулы I. По результатам испытаний твердое вещество представляет собой кристаллическую форму В сульфата соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD полученного вещества соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 7.

Получение кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I

Пример 67

Брали навеску примерно 200 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли 4 мл этанола, флакон подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца, затем флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, производили постоянное перемешивание полученного раствора, и при перемешивании к нему медленно по каплям добавили 2,4 мл раствора бромистоводородной кислоты в этаноле (концентрация бромистоводородной кислоты в этаноле составляла 50 мг/мл), при этом образовался белый осадок, флакон плотно закрывали крышкой при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 суток, затем реакционную суспензию центрифугировали, и собранное твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C в течение ночи, в результате чего получали твердый гидробромид соединения формулы I. По результатам испытаний твердое вещество представляет собой кристаллическую форму С гидробромида соединения формулы I.

Дифрактограмма XRPD и термограмма ДСК полученного вещества показаны на Фиг. 11 и 12.

Пример 68

Брали навеску примерно 50 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли 1 мл этанола, флакон подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца, затем флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, производили постоянное перемешивание полученного раствора, и при перемешивании к нему медленно по каплям добавили 0,60 мл раствора бромистоводородной кислоты в этаноле (концентрация бромистоводородной кислоты в этаноле составляла 50 мг/мл), при этом образовался белый осадок, флакон плотно закрывали крышкой при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 суток, затем реакцию суспензию центрифугировали, и собранное твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C в течение ночи, в результате чего получали твердый гидробромид соединения формулы I. По результатам испытаний твердое вещество представляет собой кристаллическую форму C гидробрида соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD полученной кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 11.

Получение кристаллической формы D фосфата соединения формулы I

Пример 69

Брали навеску примерно 200 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли 4 мл этанола, флакон подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца, затем флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, производили постоянное перемешивание полученного раствора, и при перемешивании к нему медленно по каплям добавили 1,56 мл раствора фосфорной кислоты в этаноле (концентрация фосфорной кислоты в этаноле составляла 50 мг/мл), при этом образовался белый осадок, флакон плотно закрывали крышкой при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 суток, затем реакцию суспензию центрифугировали, и собранное твердое вещество переносили в другой флакон, туда же добавляли 3-4 мл смешанного растворителя ацетон/вода (9/1, V/V), производили перемешивание магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение ночи, затем смесь центрифугировали, твердое вещество отделяли и сушили под вакуумом при 40°C в течение ночи, в результате чего получали твердый фосфат соединения формулы I. По результатам испытаний твердое вещество представляет собой

кристаллическую форму D фосфата соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD, термограмма ДСК, термограмма ТГА и график изотермы ДСП полученного вещества показаны на Фиг. 13-16.

Пример 70

Брали навеску примерно 50 мг соединения формулы I и помещали ее во флакон, туда же добавляли 1 мл этанола, флакон подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца, затем флакон с образцом помещали на магнитную мешалку, производили постоянное перемешивание полученного раствора, и при перемешивании к нему медленно по каплям добавили 0,39 мл раствора фосфорной кислоты в этаноле (концентрация фосфорной кислоты в этаноле составляла 50 мг/мл), при этом образовался белый осадок, флакон плотно закрывали крышкой при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 суток, затем реакцию суспензию центрифугировали, и собранное твердое вещество переносили в другой флакон, туда же добавляли 0,75-1 мл смешанного растворителя ацетон/вода (9/1, V/V), производили перемешивание магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение ночи, затем смесь центрифугировали, твердое вещество отделяли и сушили под вакуумом при 40°C в течение ночи, в результате чего получали твердый фосфат соединения формулы I. По результатам испытаний твердое вещество представляет собой кристаллическую форму D фосфата соединения формулы I. Дифрактограмма XRPD полученной кристаллической формы соответствует дифрактограмме, представленной на Фиг. 13.

Экспериментальная часть

Экспериментальный пример 1. Характеристика твердого вещества

В отношении кристаллической формы A гидрохлорида соединения формулы I, кристаллической формы B сульфата соединения формулы I, кристаллической формы C гидробромида соединения формулы I и кристаллической формы D фосфата соединения формулы I проводили испытания ДСК, ТГА и ДСП.

Результаты испытаний ДСК показали, что кристаллическая форма B сульфата соединения формулы I (Фиг. 8) и кристаллическая форма D фосфата соединения

формулы I (Фиг. 14) имеют одинарные и повышенные температуры плавления, что указывает на относительно хорошую термостабильность кристаллических форм. Термодинамическое поведение кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I (Фиг. 6) и кристаллической формы С гидробромида соединения формулы I (Фиг. 12) более сложное, и их кристалличность ниже. Таким образом, дальнейшую характеризацию методами ДСП и ТГА проводили уже только в отношении кристаллической формы В сульфата соединения формулы I и кристаллической формы D фосфата соединения формулы I.

Результаты испытаний ДСП показали, что кристаллическая форма В сульфата соединения формулы I (Фиг. 10) и кристаллическая форма D фосфата соединения формулы I (Фиг. 16) обладают определенной гигроскопичностью. Увеличение массы за счет поглощения влаги при изменении окружающей относительной влажности от 0% RH до 95% RH для этих форм составляет 9,4% и 4,7%, соответственно. Значимых изменений в кристаллических формах этих двух солей до и после испытаний ДСП не обнаружено.

Результаты теста TGA показали, что кристаллическая форма D фосфата соединения формулы I (Фиг. 15) имеет потерю массы равную 2,862% в интервале изменения температур от 44°C до 120°C.

Исходя из результатов, полученных для кристаллических форм указанных четырех солей, их сравнение с кристаллической формой 1 соединения формулы I представлено в Таблице 9 ниже.

Таблица 9

	Кристаллическая форма 1 соединения формулы I	Кристаллическая форма А гидрохлорида соединения формулы I	Кристаллическая форма В сульфата соединения формулы I	Кристаллическая форма С гидробромида соединения формулы I	Кристаллическая форма D фосфата соединения формулы I
Кристалличность	Отлично	Хорошо	Отлично	Хорошо	Отлично
Начальная	161°C	Нет	199°C	145°C	207°C

температура плавления		очевидной температур ы плавления			
ТГА	~5,4% (25-133°C)	-	-	-	~2,9% (44-120°C)
Гигроскопичность (влагопоглощение при 95% относительной влажности)	5,2%	-	9,4%	-	4,7%

«-» означает, что испытание не проводилось

Можно заключить, что кристаллическая форма А гидрохлорида соединения формулы I и кристаллическая форма С гидробромида соединения формулы I имеют широкие интервалы плавления, и значения температуры плавления у них не очевидны; гигроскопичность у кристаллической формы В сульфата соединения формулы I выше, чем у кристаллической формы D фосфата соединения формулы I. Кристаллическая форма 1 соединения формулы I и кристаллическая форма D фосфата соединения формулы I имеют лучшую кристалличность, одинарные значения температуры плавления и относительно низкую гигроскопичность.

Экспериментальный пример 2. Испытание на растворимость

Брали по 4 навески образцов кристаллической формы 1 соединения формулы I и кристаллической формы D фосфата соединения формулы I и помещали в прозрачные стеклянные флаконы объемом по 4 мл, и добавляли в них соответственно по 1 мл воды, имитации желудочного сока (SGF), имитации кишечного сока натощак (FaSSIF) и имитации кишечного сока после еды (FeSSIF), получали суспензию образца и быстро помещали на шейкер (при 37°C, 200 об/мин), встряхивали на шейкере, через 5 минут образцы осматривали, количество образцов или среды пополняли, так чтобы получить умеренную суспензию, пробы образцов отбирали через 30 минут, 2 часа, 4 часа и 24 часа, соответственно, центрифугировали в течение 10 минут при 12000 об/мин,

надосадочные жидкости собирали, разбавляли соответствующим образом и подвергали испытаниям методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия хроматографирования представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Условия проведения испытаний на растворимость методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Прибор	Система Agilent 1200 DAD HPLC		
Хроматографическая колонка	Waters XBridge Shield RP18 4,6×150 мм, 3,5 мкм		
Подвижная фаза	A: 0,05 % водный раствор фосфорной кислоты B: Ацетонитрил		
Температура колонки	30°C		
Детектор	DAD		
Длина волны детектирования	232 нм		
Объем вводимой пробы	10 мкл		
Скорость потока в колонке	1,0 мл/мин		
Время хроматографирования	10 мин		
Время сбора данных	10 мин		
Процедура элюирования	Время (мин)	A (%)	B (%)
	0,0	95	5
	6,0	70	30
	7,0	5	95
	7,1	95	5
	10	95	5

Значения концентрации образцов рассчитывали методом внешнего стандарта. Результаты проведенных испытаний представлены в Таблице 11.

Таблица 11

Образец	Среда	Растворимость (в расчете на соединение формулы I, мг/мл)			
		30 мин	2 ч	4 ч	24 ч
Кристаллическая форма 1 соединения формулы I	Вода	0,16	0,18	0,16	0,18
	Искусственный желудочный сок (SGF)	16,52	16,71	16,88	16,42
	Искусственный кишечный сок натоцак (FaSSIF)	0,17	0,19	0,16	0,17
	Имитация кишечного сока после еды (FeSSIF)	0,26	0,23	0,22	0,24
Кристаллическая форма D фосфата соединения формулы I	Вода	1,85	1,78	1,73	1,80
	Искусственный желудочный сок (SGF)	30,22	29,73	29,47	30,18
	Имитация кишечного сока натоцак (FaSSIF)	0,17	0,17	0,17	0,16
	Имитация кишечного сока после еды (FeSSIF)	0,36	0,22	0,19	0,21

Результаты показали отсутствие очевидной разницы в значениях равновесной растворимостях (спустя 24 часа) кристаллической формы 1 соединения формулы I и кристаллической формы D фосфата соединения формулы I для FaSSIF и FeSSIF. Для воды и SGF равновесные значения растворимости (спустя 24 часа) у кристаллической формы D фосфата соединения формулы I составляли соответственно 1,8 мг/мл и 30,18 мг/мл, т.е. соответственно в 10 раз и в 2 раза превышали растворимость кристаллической формы 1 соединения формулы I. Значения растворимости кристаллической формы 1 соединения формулы I и кристаллической формы D фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению соответствуют требованиям, установленным для лекарственных препаратов.

Экспериментальный пример 3. Испытание на стабильность

Навески примерно 1 мг кристаллической формы 1 соединения формулы I и 1 мг кристаллической формы D фосфата соединения формулы I помещали в прозрачный стеклянный флакон объемом 40 мл, затем образцы поместили в камеру для исследований стабильности в ускоренных условиях старения (при 40°C и относительной влажности 75% в открытом состоянии) и в условиях повышенной температуры (при 60°C в закрытом состоянии), соответственно. В случае испытаний открытых образцов крышку флакона снимали, а горлышко флакона покрывали фольгированной бумагой с проколами, чтобы избежать перекрестного загрязнения; в случае испытаний закрытых образцов каждый флакон плотно и герметично закрывали крышкой. Пробы образцов отбирали через 1 и 2 недели, соответственно, и после разбавления разбавителем (ацетонитрил/вода, 1:1, об/об) жидкие фазы вводили в хроматограф и анализировали в соответствии с условиями хроматографирования, указанными в Таблице 12, для определения чистоты образцов.

Таблица 12

Прибор	Agilent 1200 DAD HPLC System		
Хроматографическая колонка	Agilent ZORBAX SB-Phenyl 150*4,6 мм*3,5 мкм		
Подвижная фаза	A: Водный раствор 20 мМ ацетата аммония B: Метанол		
Температура колонки	40 °C		
Детектор	DAD		
Длина волны детектирования	220 нм		
Объем вводимой пробы	5,0 мкл		
Скорость потока в колонке	1,0 мл/мин		
Время проведения хроматографии	42 мин		
Время сбора данных	42 мин		
Процедура элюирования	Время (мин)	A (%)	B (%)
	0	70	30

	14	46,5	53,5
	30	25	75
	35	25	75
	35,01	70	30
	42	70	30

Чистоту образцов рассчитывали методом нормализации площадей. Результаты проведенных испытаний представлены в Таблице 13.

Таблица 13

Образец	0 дне й	Исследование стабильности (чистота, % площади)					
		60°C			40°C/75 % отн. влажн.		
		1 недел я	2 недел и	Кристаллич ес-кая форма	1 недел я	2 недел и	Кристаллическ ая форма
Кристаллич ес-кая форма 1 соединения формулы I	98,7 4	98,73	98,74	Нет изменений	98,71	98,77	Нет изменений
Кристаллич ес-кая форма D фосфата соединения формулы I	99,1 3	99,11	99,11	Нет изменений	99,11	99,10	Нет изменений

Результаты показали, что внешний вид кристаллической формы 1 соединения формулы I и кристаллической формы D фосфата соединения образцов формулы I по прошествии 2 недель не изменился, и они по-прежнему представляли собой порошок почти белого цвета. Существенной разницы в их чистоте не наблюдали, и общее содержание родственных веществ в них не возросло. Испытания методами XRPD и ДСК (см. Фиг. 17-20) показали, что существенной разницы в кристаллических формах и начальных температурах плавления у двух образцов по сравнению с их значениями в день 0 нет,

что говорит о хорошей 2-недельной физической и химической стабильности кристаллической формы 1 соединения формулы I и кристаллической формы D фосфата соединения формулы I в условиях повышенных температур (при 60°C) и в условиях ускоренного старения (при 40°C и 75% относительной влажности).

Экспериментальный пример 4. Биохимические испытания на ТУК2

Для проведения биохимических испытаний на ТУК2 брали навеску подходящего количества соединения формулы I.

Испытания проводила компания Reaction Biology Corp (Малверн, Пенсильвания) (Anastassiadis et al. *Nat Biotechnol.* **2011**; 29(11):1039-45). Процедура испытаний вкратце описана следующим образом.

Реактивы:

Основной рабочий буфер: 20 mM Hepes (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT и 1% ДМСО. Соответственно, при проведении каждой киназной реакции добавляли требуемый кофактор.

Процедура проведения испытаний на реакционную способность киназ:

1. Подготовка и растворение предназначенного субстрата в свежеприготовленном основном рабочем буфере;
2. Перенос требуемого кофактора в указанный выше матричный раствор.
3. Перенос предназначенной киназы в раствор субстрата и аккуратное перемешивание;
4. Перенос соединения формулы I в ДМСО в киназную реакционную смесь с помощью акустической дозирующей станции Echo 550 (нанолитровый диапазон), культивирование в течение 20 минут при комнатной температуре;
5. Введение ³³P-АТФ (удельная активность: 10 мкКи/мкл) в реакционную смесь для запуска реакции;
6. Культивирование при комнатной температуре и проведение киназной реакции в течение 2 часов;
7. Нанесение реакционной смеси на ионообменную бумагу P81;

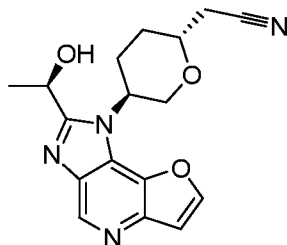
8. Проверка киназной активности с помощью метода связывания на фильтрах.

Результаты тестов показали, что соединение формулы I также является сильным ингибитором ТУК2, и его IC_{50} составляет менее 10 нМ

Специалисту в данной области техники понятно, что в настоящее изобретение можно вносить те или иные модификации или изменения, руководствуясь инструкциями, приведенными в настоящем описании. Все эти модификации и изменения следует рассматривать в рамках объема, определяемого формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кристаллической формы 1 соединения формулы I, представляющей собой



I

где дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной кристаллической формы содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$,

включающий: растворение соединения формулы I в растворителе, перемешивание при комнатной температуре, добавление к полученному раствору соединения формулы I воды, перемешивание, фильтрование и сушку с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что

указанный растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, метанола, воды и любых их комбинаций; предпочтительно указанный растворитель представляет собой ацетон или смешанный растворитель, состоящий из метанола и воды, или смешанный растворитель, состоящий из ацетона и воды, при этом объемное соотношение метанола и воды в смешанном растворителе, состоящем из метанола и воды, составляет 30:1 - 1:1, предпочтительно 9:1; объемное соотношение ацетона и воды в смешанном растворителе, состоящем из ацетона и воды, составляет 6:1 - 1:1, предпочтительно 4:1;

объемно-массовое соотношение растворителя и соединения формулы I составляет 20:1 - 45:1; и объемно-массовое соотношение воды, добавляемой в раствор соединения формулы I, и соединения формулы I составляет 20:1 - 90:1;

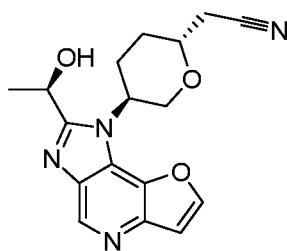
соединение формулы I растворяют в растворителе при $50-60^\circ\text{C}$;

после растворения соединения формулы I в указанном растворителе перемешивание полученного раствора проводят при комнатной температуре в течение 0,5-24 часов;

после добавления воды к раствору соединения формулы I перемешивание полученного раствора проводят при комнатной температуре в течение 0,5-24 часов, затем охлаждают до $5-15^\circ\text{C}$ и перемешивают в течение еще 1-4 часов.

3. Способ получения кристаллической формы 1 соединения формулы I, представляющей

собой



I

где дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной кристаллической формы содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$,

включающий:

добавление к соединению формулы I растворителя, получение суспензии соединения формулы I с помощью ультразвуковой обработки, защиту полученной суспензии от света, перемешивание, центрифугирование и сбор твердой фазы с получением кристаллической формы I соединения формулы I.

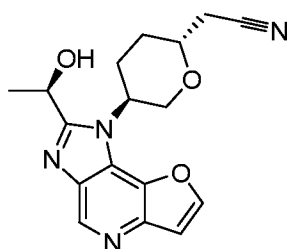
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что

указанный растворитель выбран из группы, состоящей из ТГФ, метил-трет-бутилового эфира, воды, ацетона, изопропанола, дихлорметана, этанола и любых их комбинаций;

суспензию соединения формулы I перемешивают при комнатной температуре или при $45-55^\circ\text{C}$, предпочтительно при 50°C ;

суспензию соединения формулы I хранят в защищенном от света месте и перемешивают в течение 6-10 дней.

5. Способ получения кристаллической формы 1 соединения формулы I, представляющей собой



I

где дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной кристаллической формы содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$,

включающий:

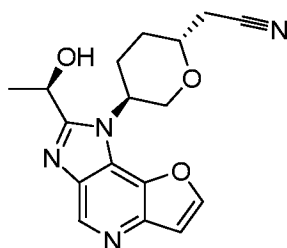
добавление к соединению формулы I растворителя, перемешивание при 50-60 °С до растворения с получением раствора соединения формулы I, фильтрование полученного раствора пока он еще горячий, затем охлаждение и кристаллизация фильтрата при температуре от -20 до 10 °С, затем центрифугирование и сбор твердой фазы с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что

указанный растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, ТГФ, дихлорметана и любых их комбинаций;

после фильтрования раствора соединения формулы I, пока он еще горячий, медленное охлаждение раствора до комнатной температуры со скоростью 6 °С/ч, затем охлаждение и кристаллизация при температуре от -20 до 10 °С, предпочтительно от 2 до 8 °С.

7. Способ получения кристаллической формы 1 соединения формулы I, представляющей собой



I

где дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной кристаллической формы содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$,

включающий:

добавление первого растворителя к соединению формулы I, получение пересыщенного раствора соединения формулы I с помощью ультразвуковой обработки, фильтрование, добавление второго растворителя к фильтрату, перемешивание, центрифугирование и затем сбор твердой фазы с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

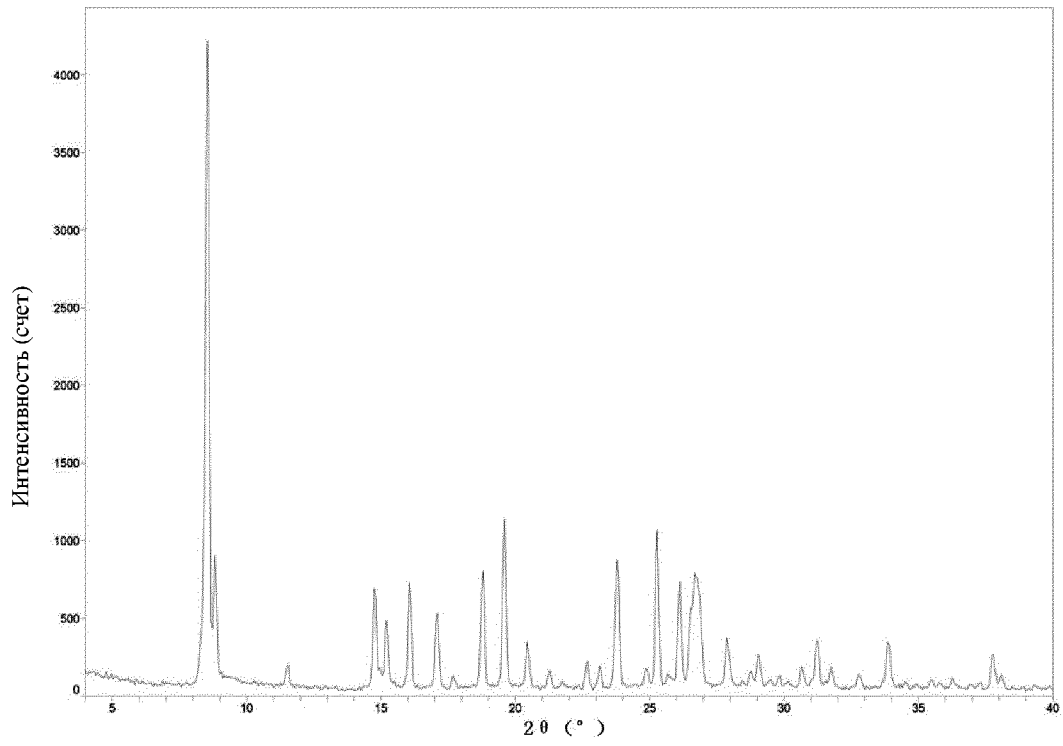
8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что

первый растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, ТГФ, ацетона, изопропанола и любых их комбинаций, второй растворитель выбран из группы, состоящей из воды, метил-трет-бутилового эфира, дихлорметана и любых их комбинаций;

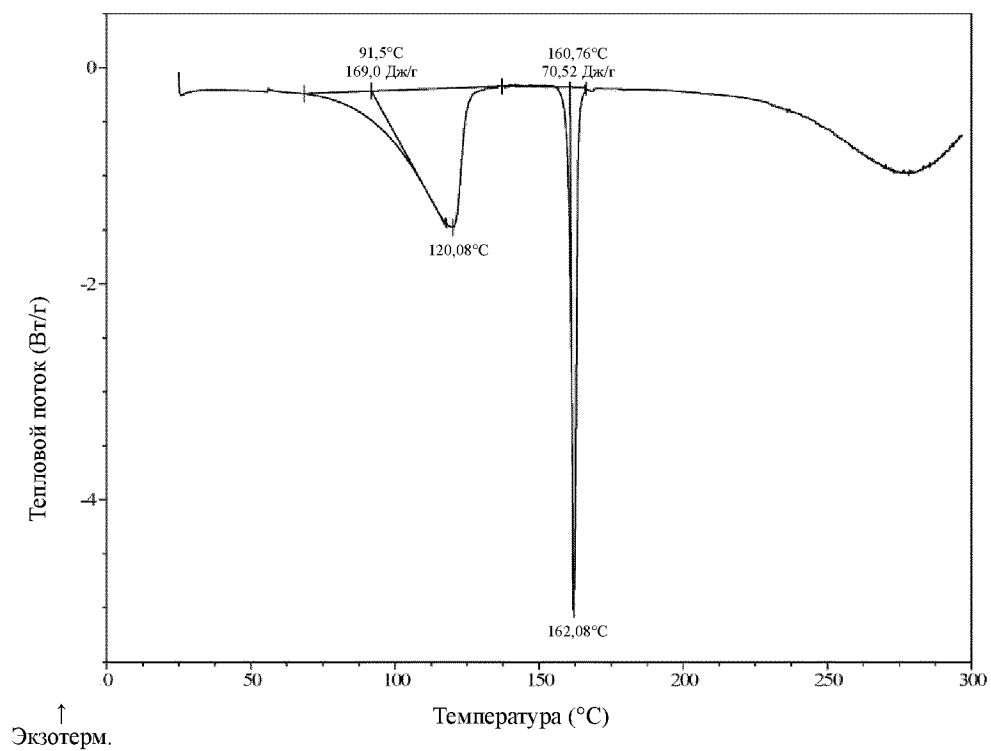
объемное соотношение первого растворителя и второго растворителя составляет от 1:5 до 1:20, предпочтительно 1:10.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где указанная дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

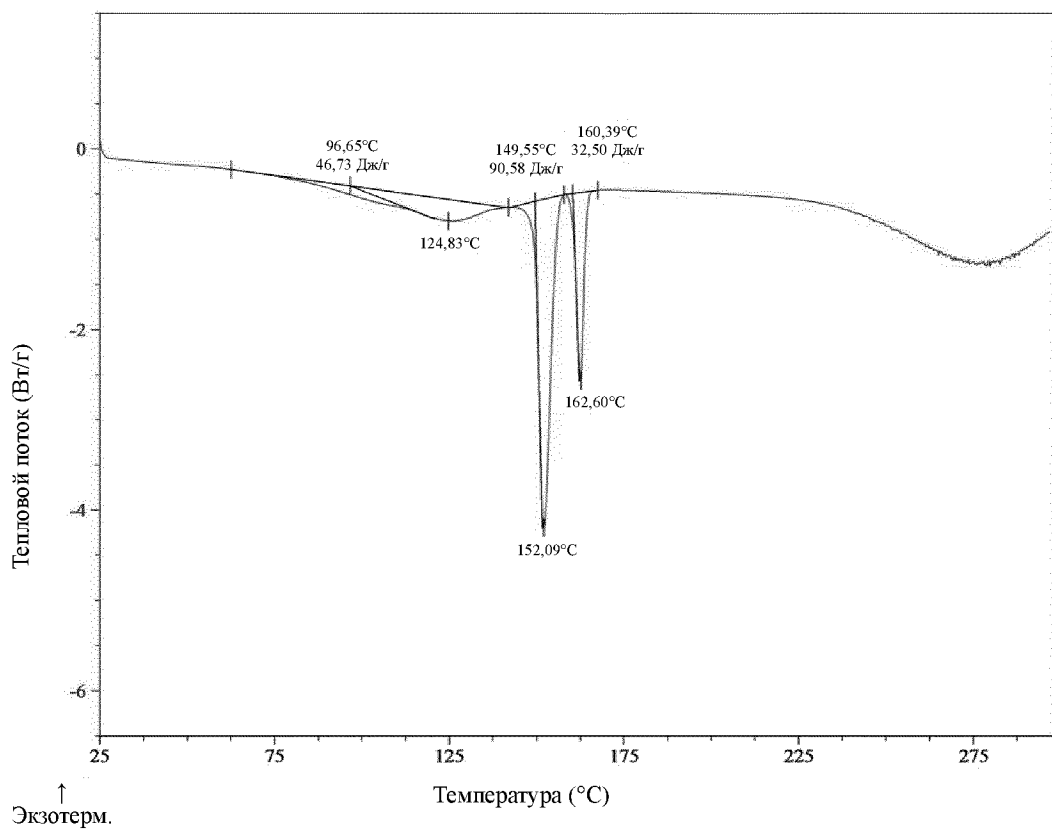
10. Способ по п. 9, где указанная дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$.



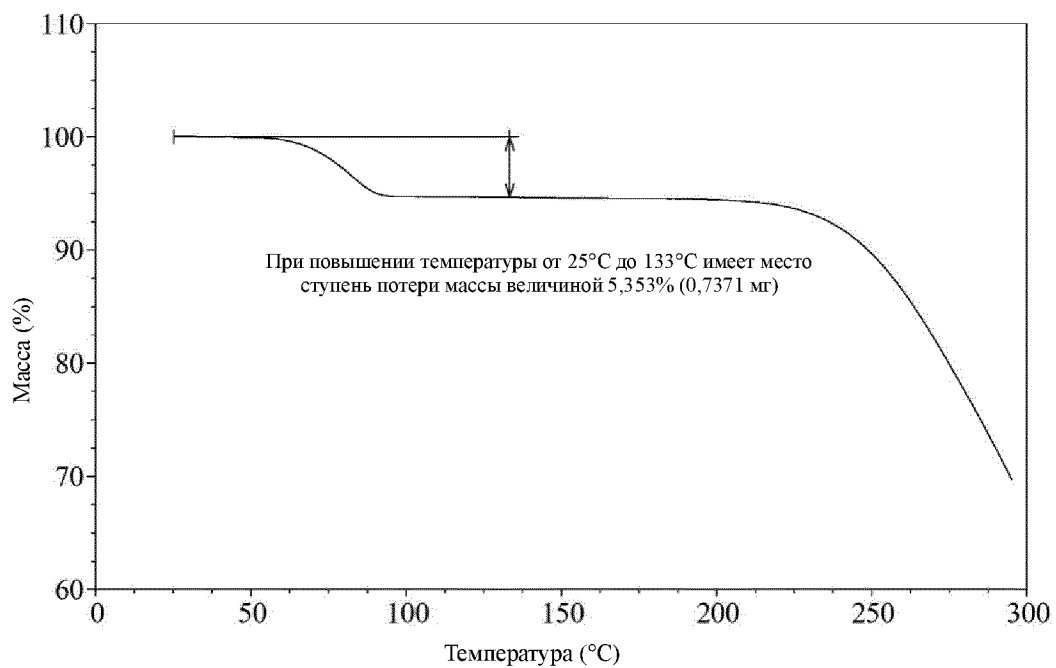
Фигура 1



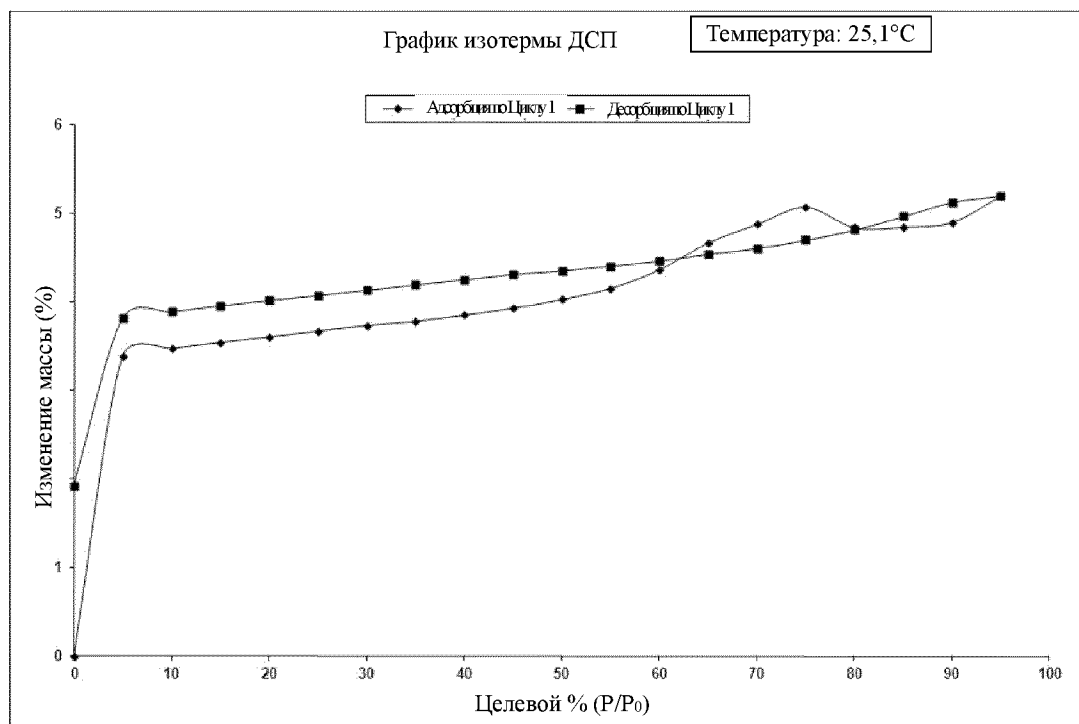
Фигура 2А



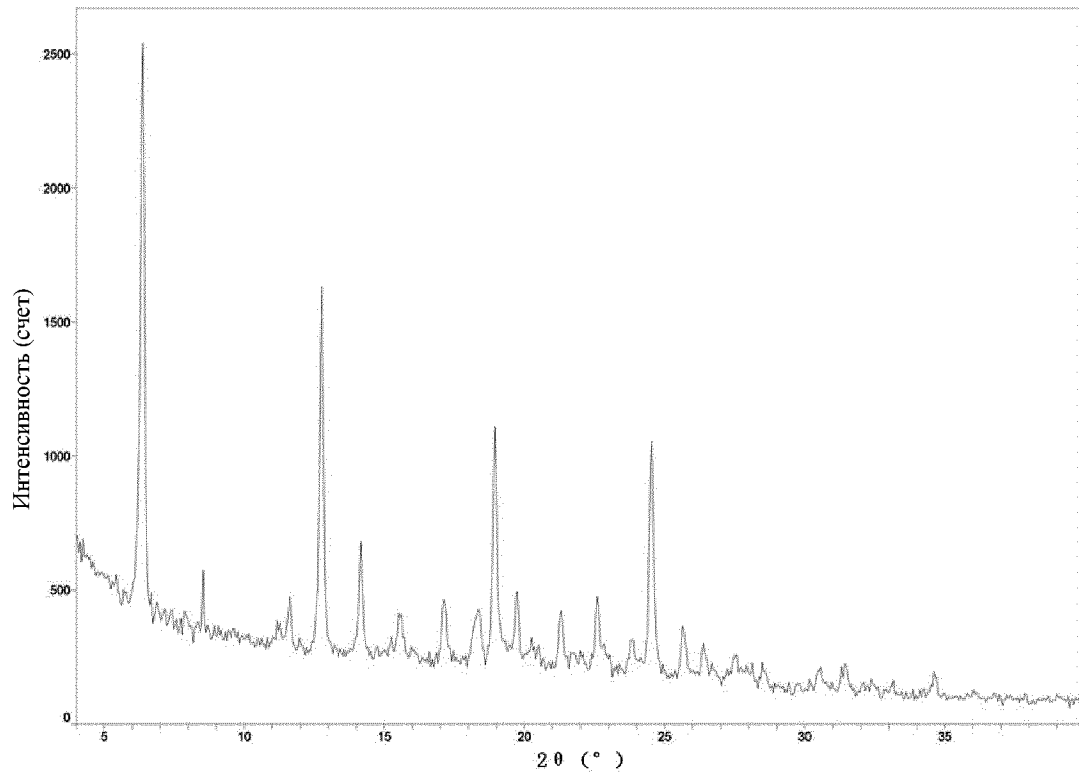
Фигура 2В



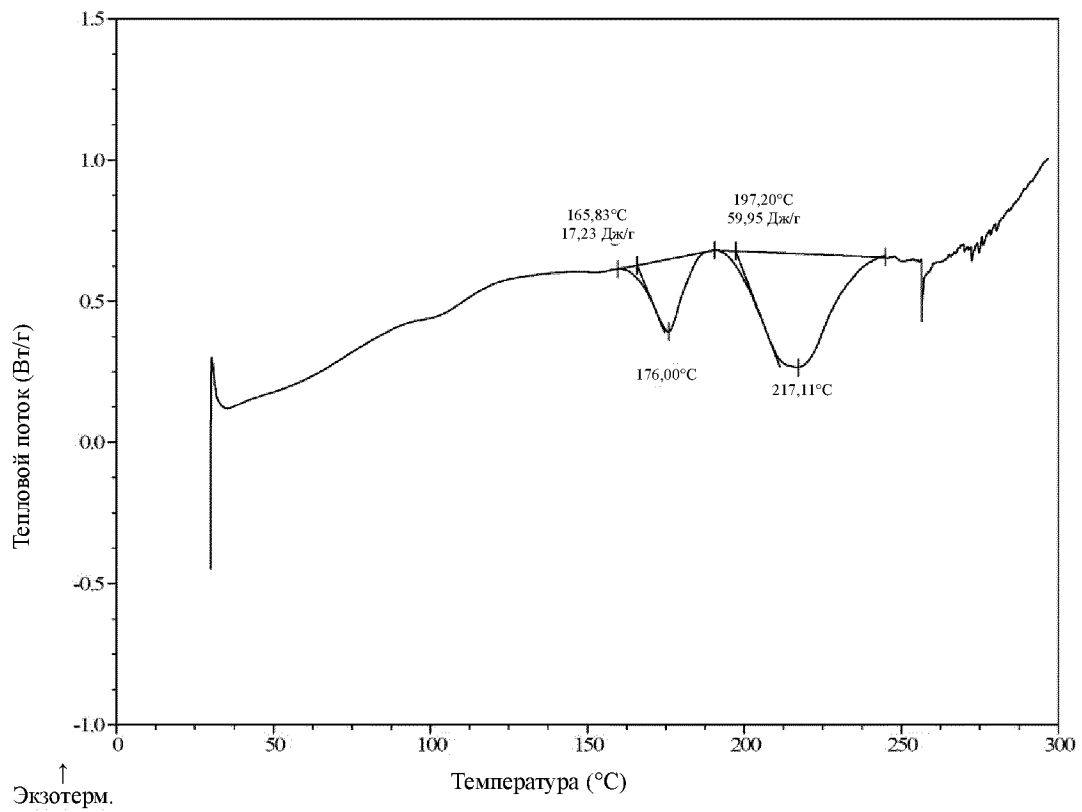
Фигура 3



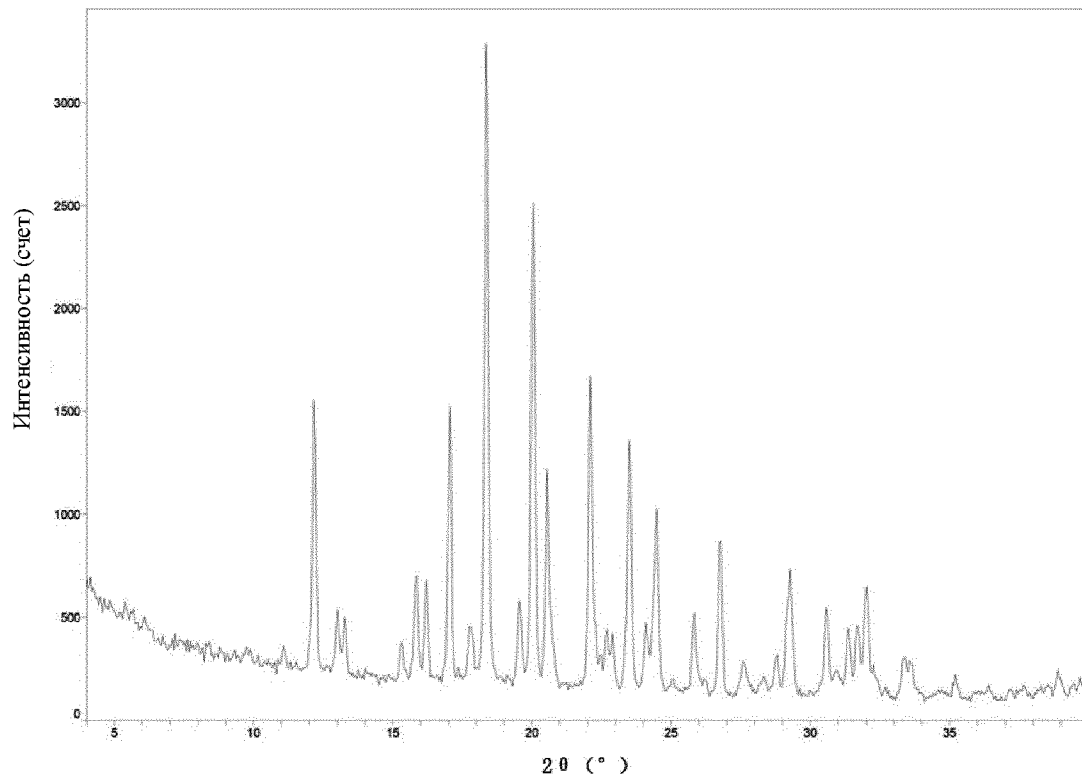
Фигура 4



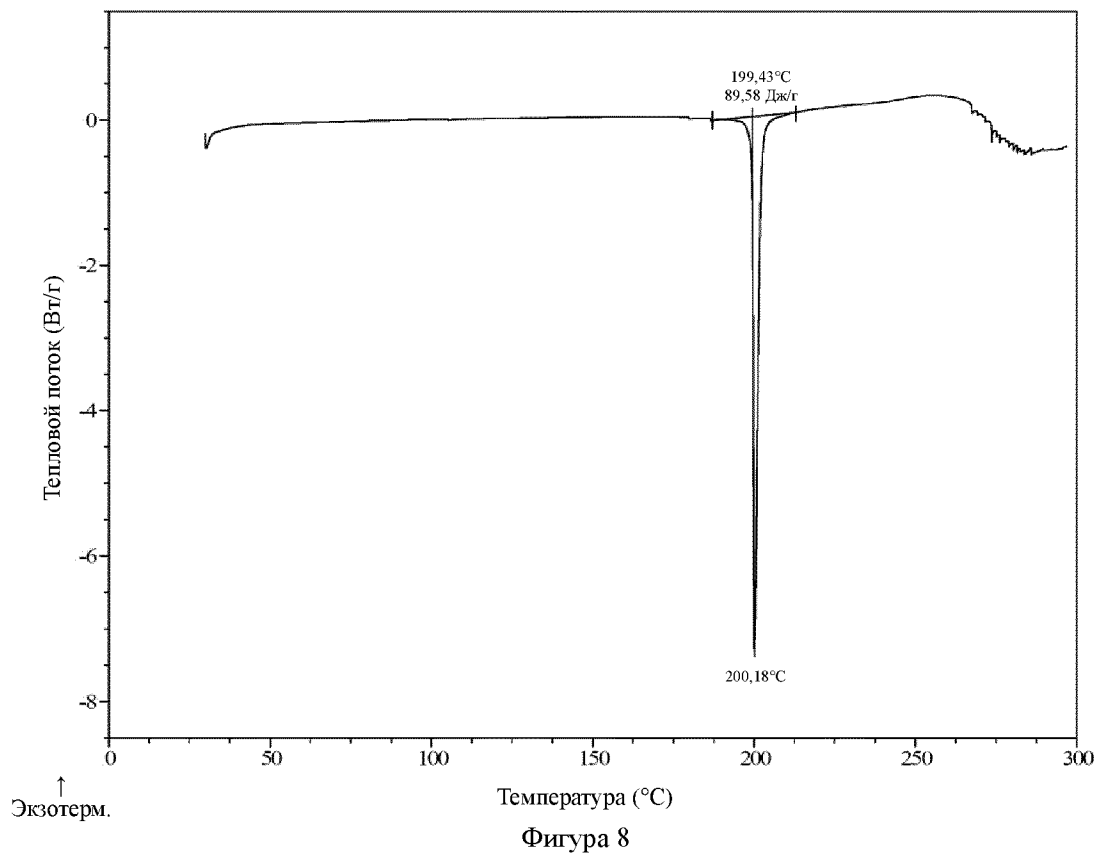
Фигура 5



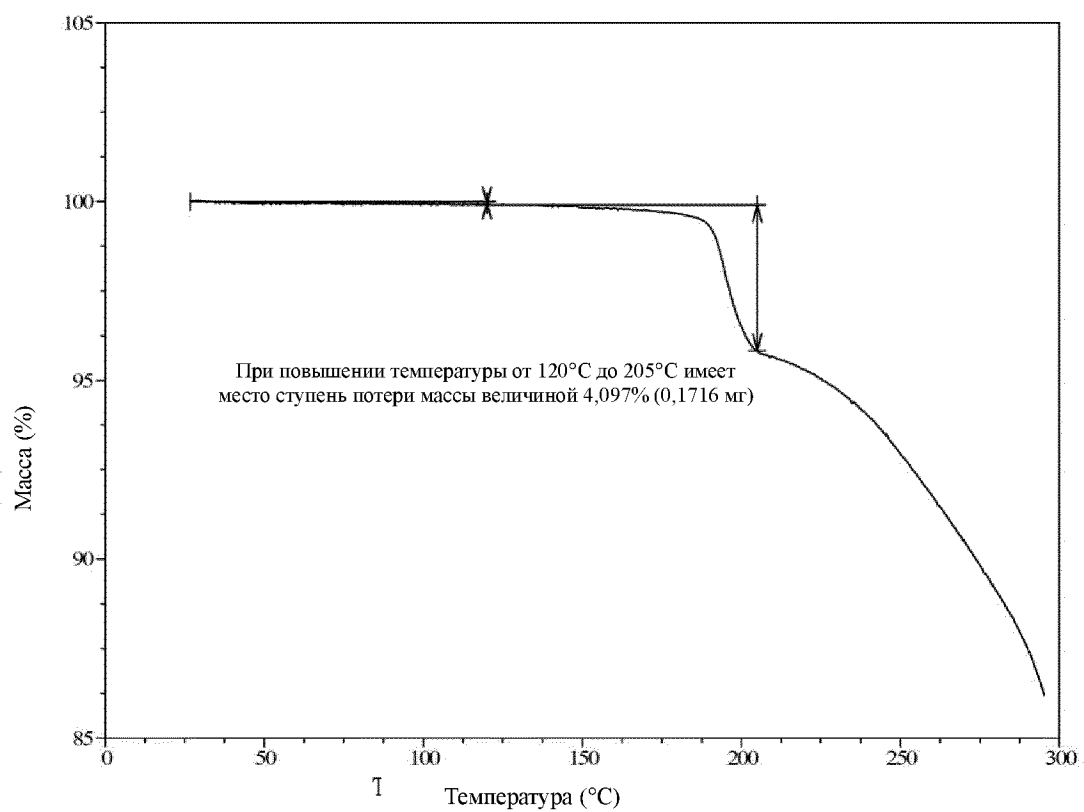
Фигура 6



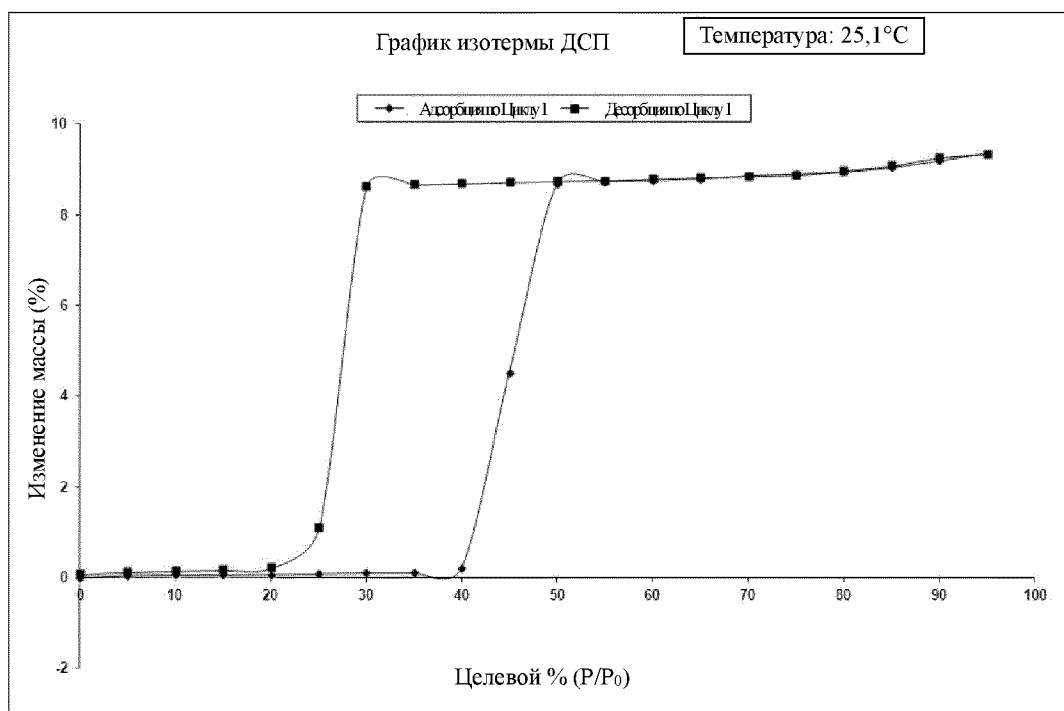
Фигура 7



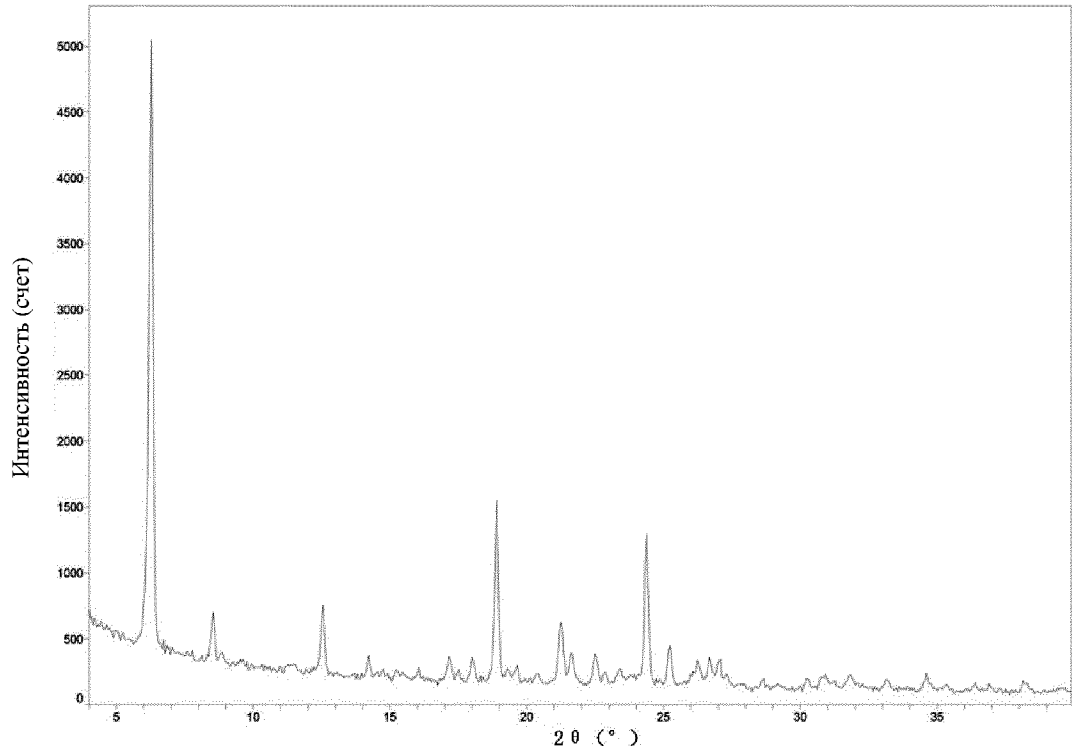
Фигура 8



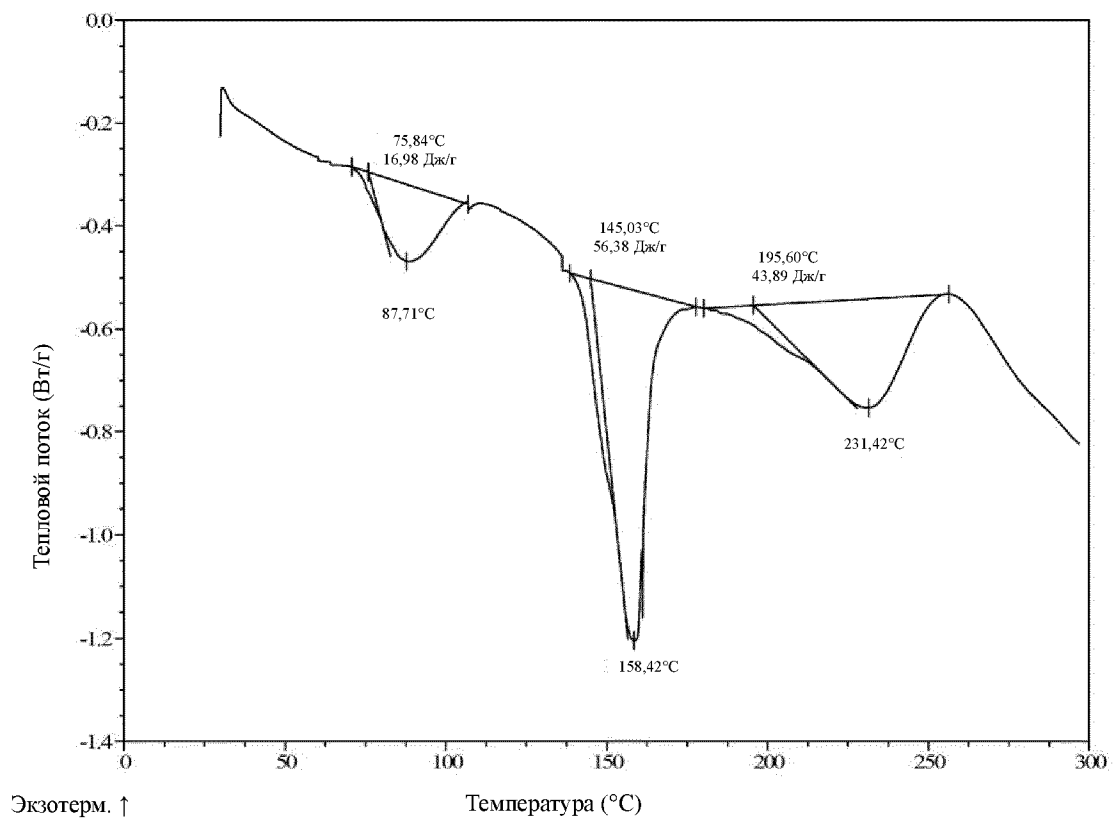
Фигура 9



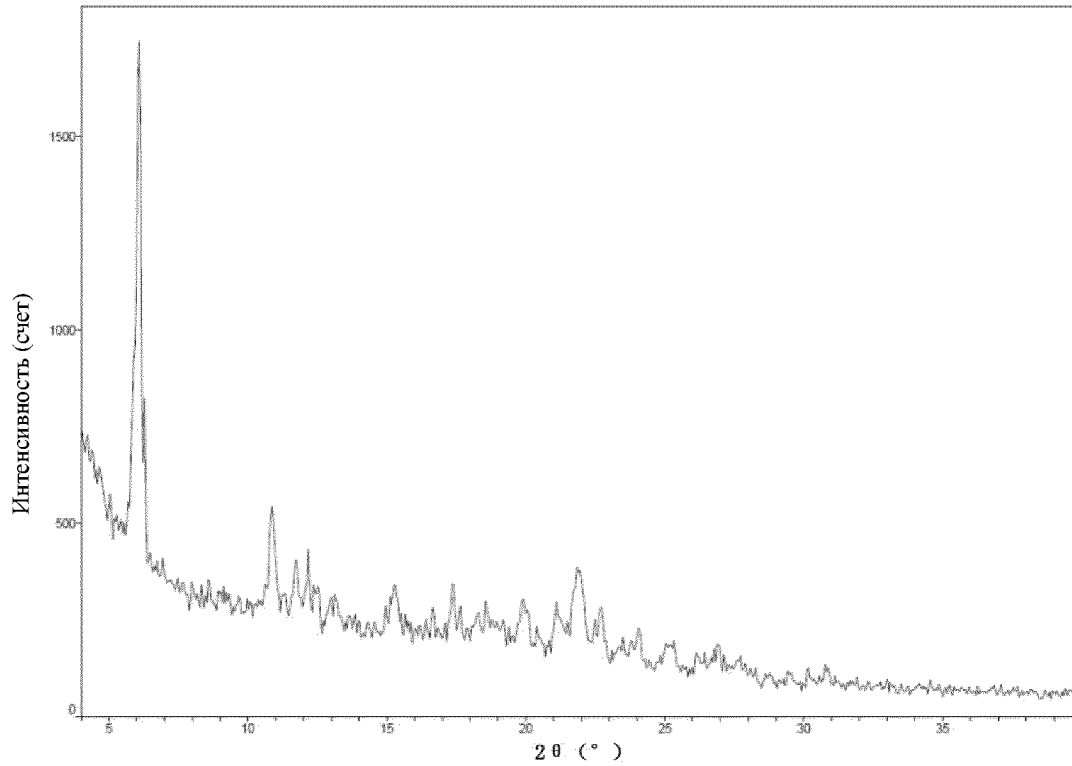
Фигура 10



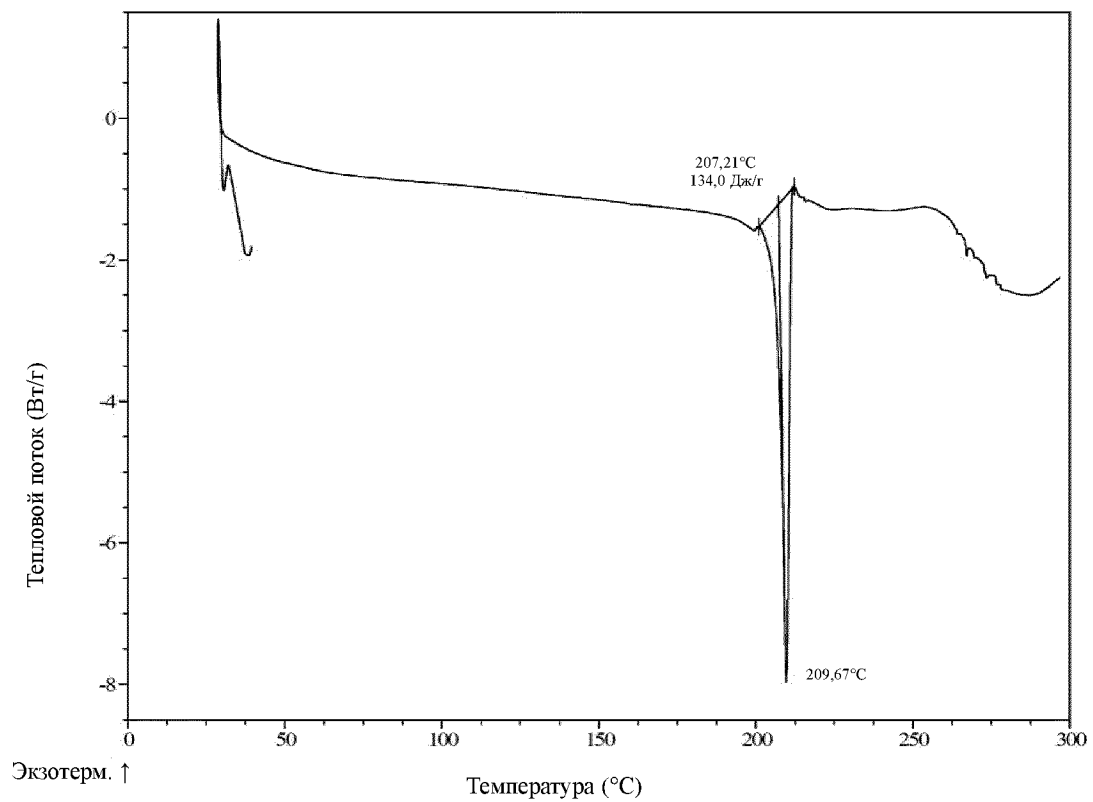
Фигура 11



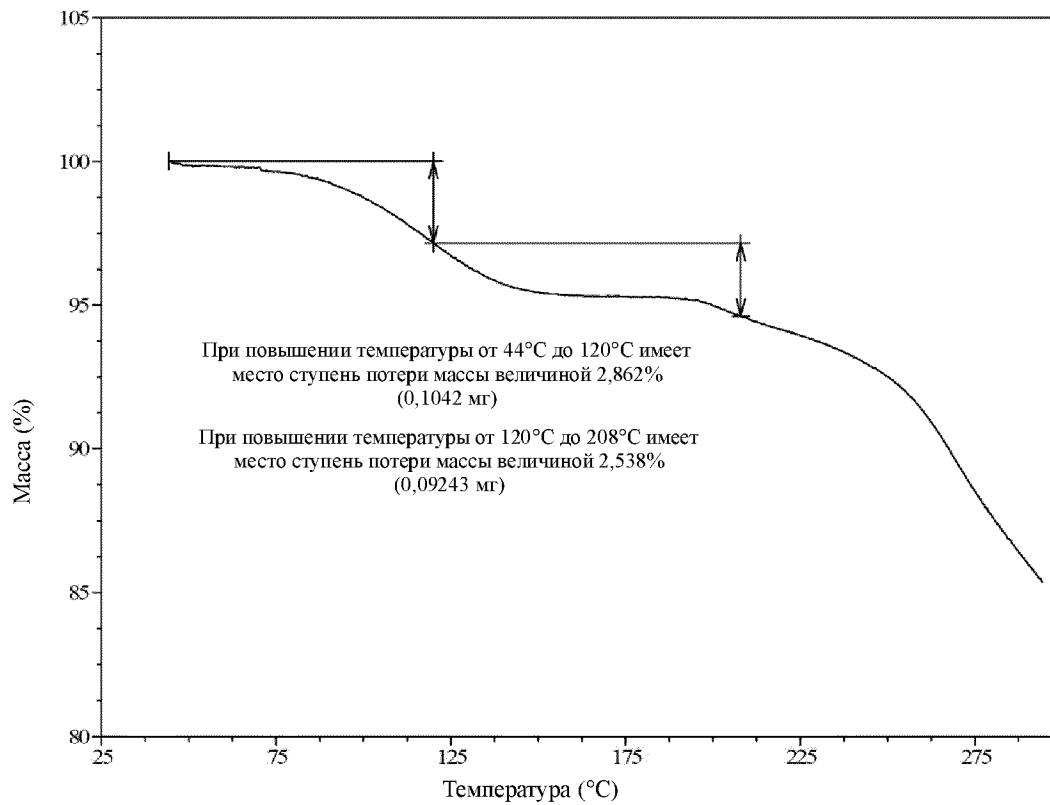
Фигура 12



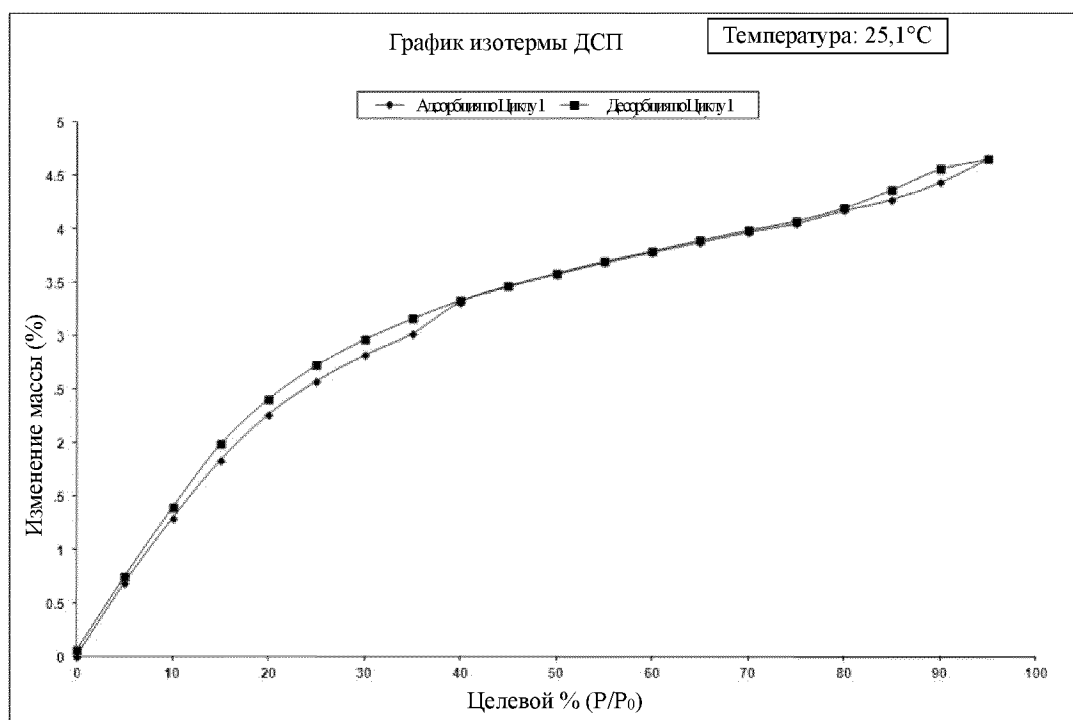
Фигура 13



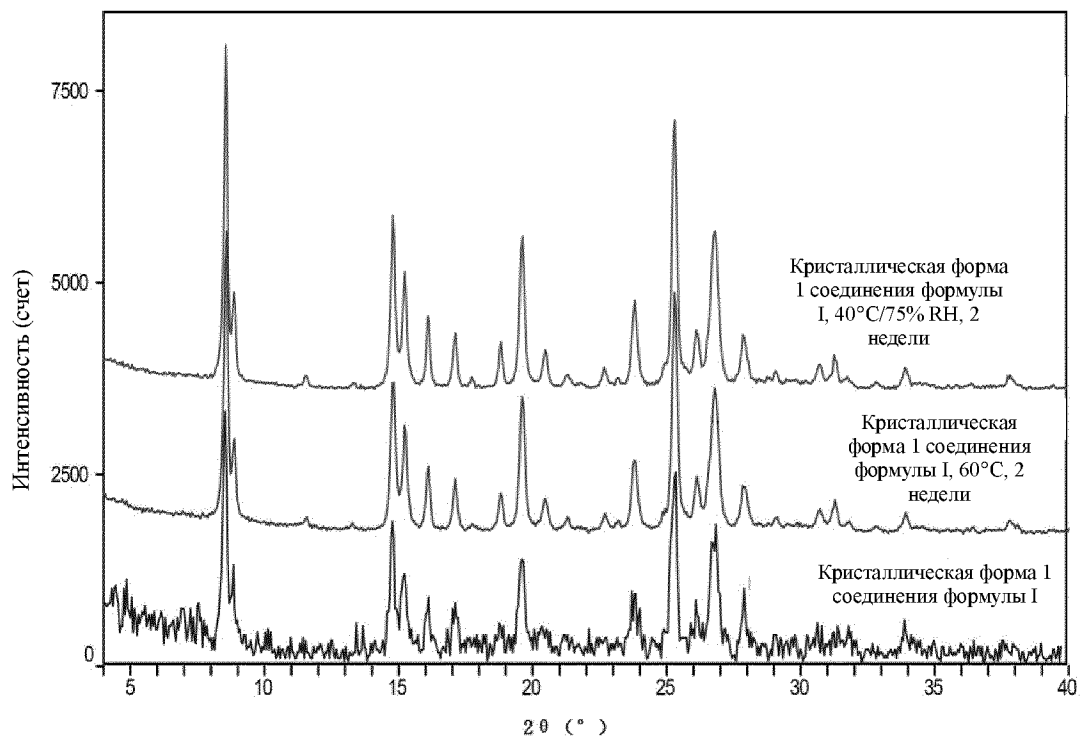
Фигура 14



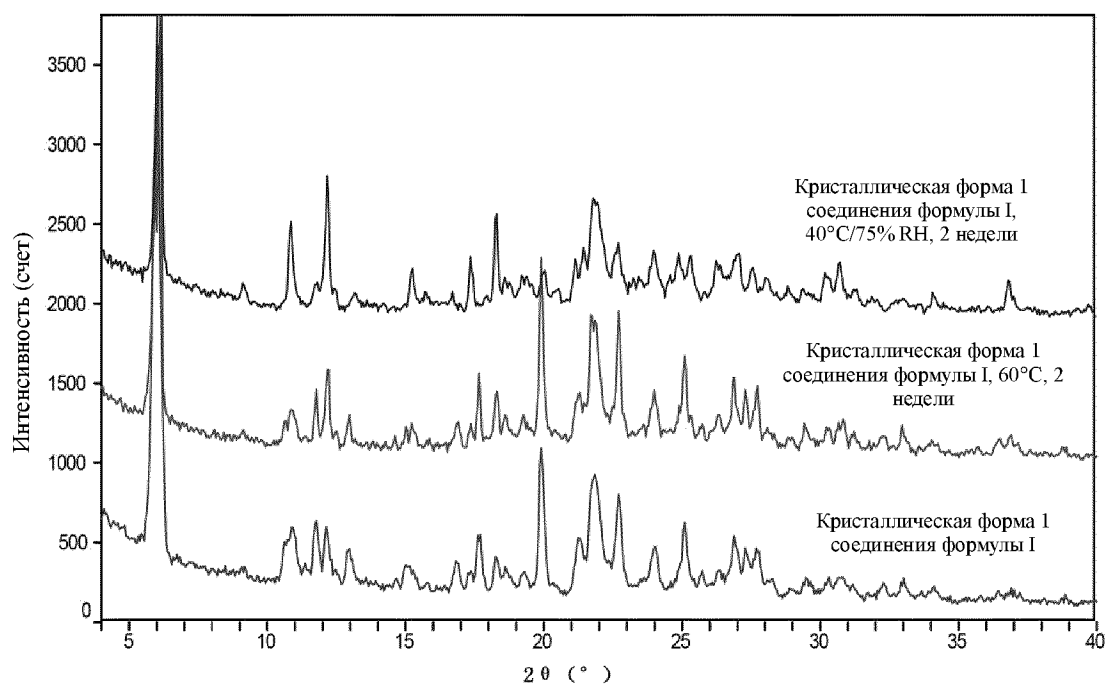
Фигура 15



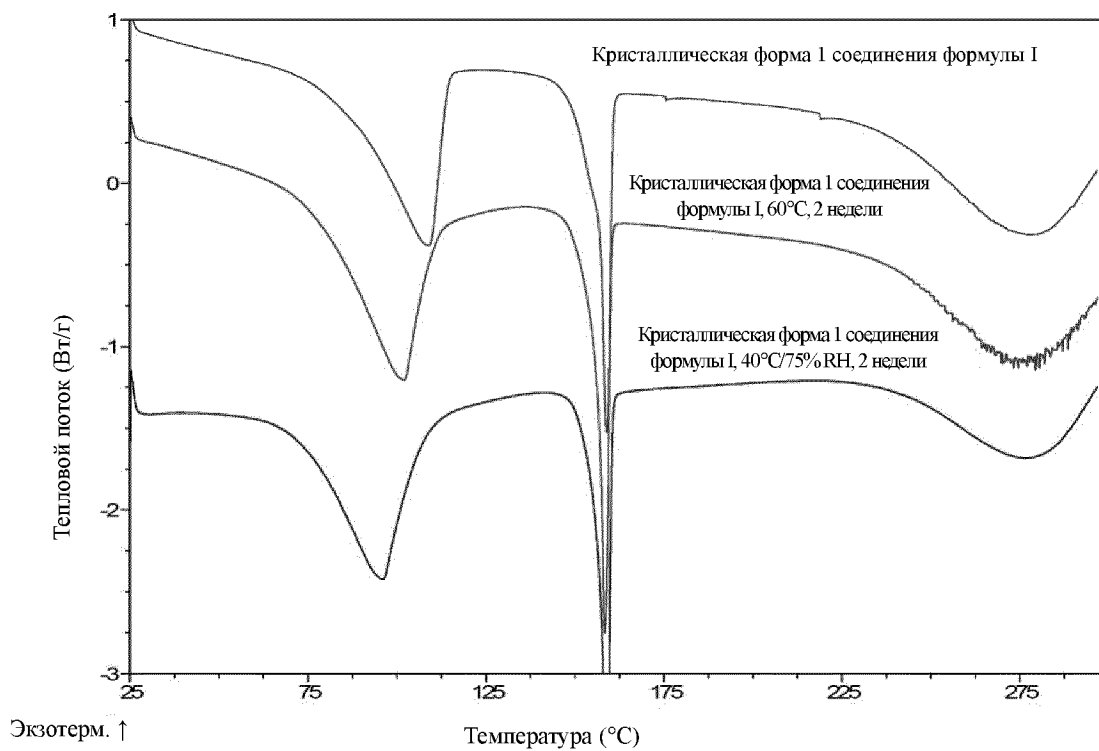
Фигура 16



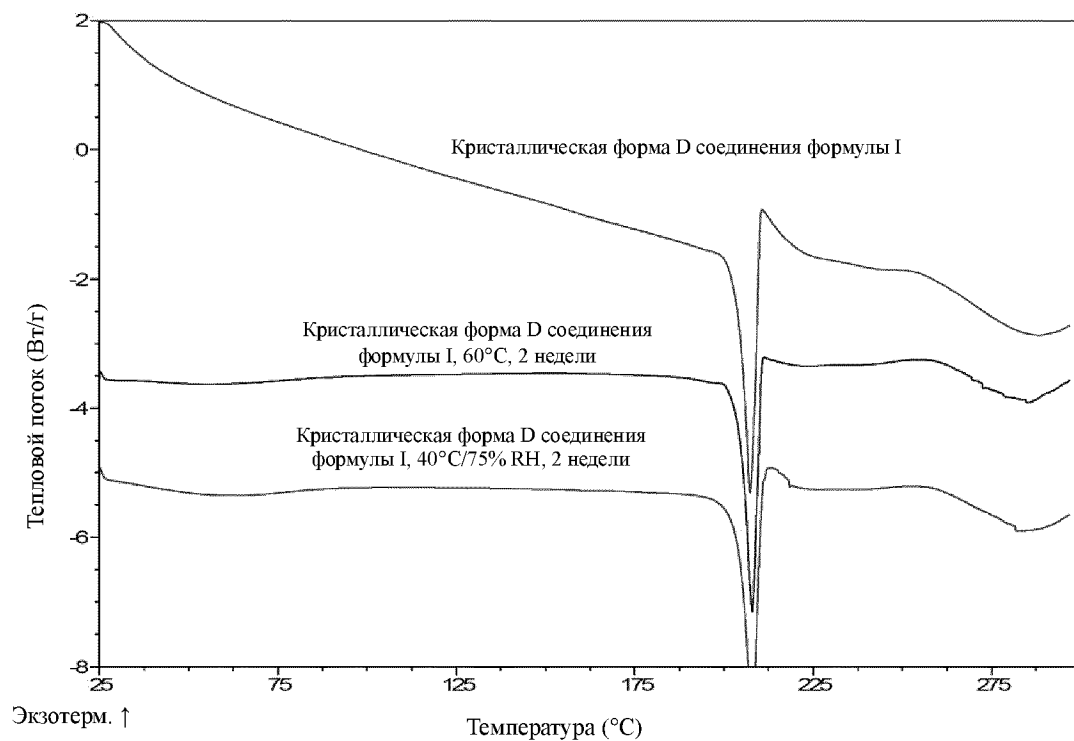
Фигура 17



Фигура 18



Фигура 19



Фигура 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/088121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/147(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61K 31/415(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D491/-;A61P29/-;A61P35/-;A61P37/-;A61K31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, WPI, VEN, STN, CNKI: 广州高瓴制药有限公司, 梁从新, 癌, 肿瘤, 蛋白激酶, 酪氨酸激酶, Protein kinase, Jak1, TYK2, TUMOR, CANCER, TUMOUR, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 108366994 A (LIANG, Congxin) 03 August 2018 (2018-08-03) claims 1, 5-10, 12-17, description, paragraphs 0018-0050, 0062-0063, 0067, 0120-0132, 0144-0154, embodiment 4	1-32
A	CN 104918945 A (INCYTE CORPORATION) 16 September 2015 (2015-09-16) claims 47, 50-60, description, embodiment 20	1-32

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

13 July 2020

Date of mailing of the international search report

10 August 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.