

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392387** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.10.25

(22) Дата подачи заявки
2022.02.28

(51) Int. Cl. **C07D 211/98** (2006.01)
C07D 309/40 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА СУР11А1 И СООТВЕТСТВУЮЩИХ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(31) **20215216**

(32) **2021.03.01**

(33) **FI**

(86) **PCT/FI2022/050127**

(87) **WO 2022/184975 2022.09.09**

(71) Заявитель:
ОРИОН КОРПОРАЙШН (FI)

(72) Изобретатель:
Карьялайнен Оскари (FI)

(74) Представитель:
**Гизатуллина Е.М., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения 4Н-пираноновых структурированных ингибиторов СУР11А1, таких как 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (1А), и соответствующих основных промежуточных соединений, таких как 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он (II), 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (III), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (V') и (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (V''). Ингибиторы СУР11А1 являются пригодными для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.

A1

202392387

202392387

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА СYP11A1 И СООТВЕТСТВУЮЩИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

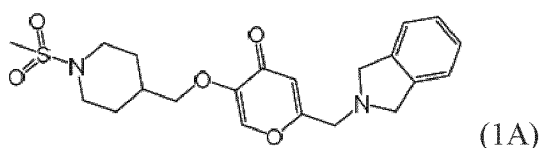
ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

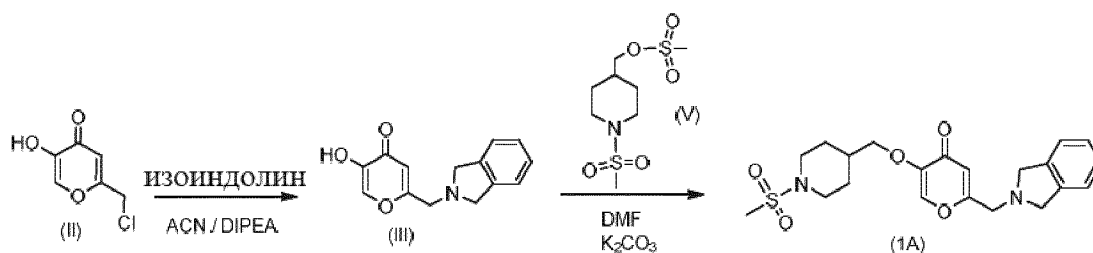
Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения 4Н-пираноновых структурированных ингибиторов СYP11A1, таких как 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (1А), и соответствующих основных промежуточных соединений, таких как 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он (II), 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (III), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (V') и (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (V'').

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Соединение 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он формулы (1А) и его производные были раскрыты в международной патентной заявке WO 2018/115591. Соединение формулы (1А) представляет собой селективный ингибитор фермента СYP11A1 и является пригодным для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.



В публикации WO 2018/115591 раскрыт способ получения соединения формулы (1А) согласно схеме 1.



Этот способ включает реакцию 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (II) с изоиндолином в ацетонитриле в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) с получением 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (III) и последующую реакцию с (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонатом (V) в диметилформамиде (DMF) в присутствии карбоната калия в качестве основания. Соединение формулы (1A) выделяют из реакционной смеси посредством добавления воды, экстракции этилацетатом и испарения досуха с последующей очисткой методом колоночной хроматографии.

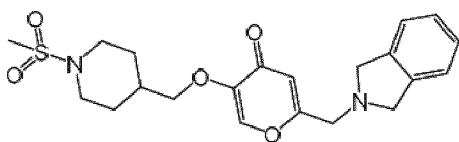
Вышеупомянутый способ имеет несколько недостатков. Выход на первой стадии получения соединения формулы (III) является неудовлетворительным, составляя не более чем приблизительно 36%, и требуются большие объемы растворителя. Недостаток заключительной стадии представляет собой необходимость испарения растворителя досуха с получением коричневатого неочищенного продукта, который должен быть очищен методом колоночной хроматографии, что приводит к неудовлетворительному выходу. Данный способ не обеспечивает возможности кристаллизации конечного продукта непосредственно из растворителя.

Таким образом, требуется более практичный и экономичный способ, который является подходящим для крупномасштабного производства соединения (1A) и соответствующих промежуточных соединений.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Было обнаружено, что соединение формулы (1A) и соответствующие промежуточные соединения могут быть получены с использованием способа, который является более практичным, экономичным и подходящим для крупномасштабного производства. В частности, соединение формулы (1A) и соответствующие промежуточные соединения могут быть получены со значительно более высокими выходами и с использованием растворителей в меньших объемах. Кроме того, соединение формулы (1A) получается как высокочистый и слабоокрашенный продукт непосредственно в результате кристаллизации без необходимости очистки посредством хроматографии.

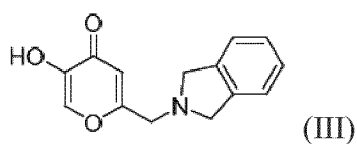
Таким образом, согласно настоящему изобретению предложен способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли



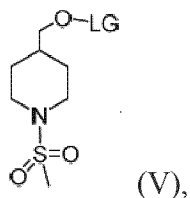
(1A),

включающий следующие стадии:

a) реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



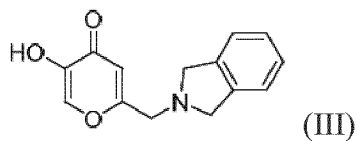
причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в сульфолане в присутствии карбоната цезия;

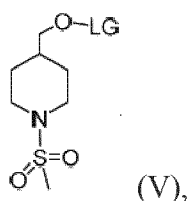
b) добавление ацетона и воды в смесь; и

c) выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль; или

a') реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



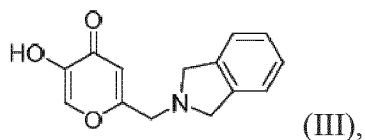
причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в диметилсульфоксиде или диметилформамиде при повышенной температуре в присутствии карбоната цезия и трис[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин;

b') добавление изопропанола и воды в смесь; и

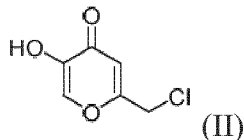
c') выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы (III)



включающий следующие стадии:

а) реакция соединения формулы (II)

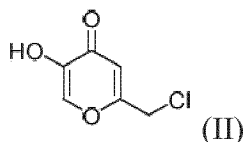


с изоиндолингидрохлоридом в воде в присутствии гидроксида калия;

б) перенос реакционной смеси, полученной на стадии (а), в смесь ацетона и уксусной кислоты; и

с) выделение соединения формулы (III); или

а') реакция соединения формулы (II)

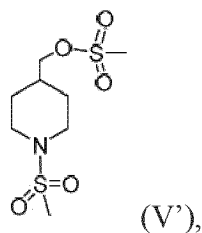


с изоиндолингидрохлоридом в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

б') добавление ацетонитрила и воды в смесь; и

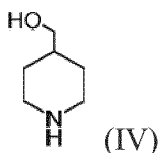
с') выделение соединения формулы (III).

Согласно следующему аспекту согласно настоящему изобретению предложены способ получения соединения формулы (V')



включающий следующие стадии:

а) реакция соединения формулы (IV)

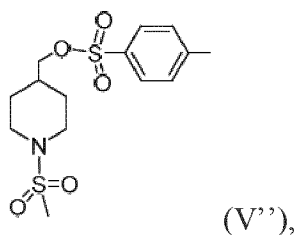


с метансульфонилхлоридом в состоящем из ацетонитрила и пиридина растворителе;

б) добавление воды и уксусной кислоты в смесь; и

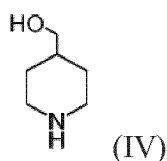
с) выделение соединения формулы (V').

Согласно следующему аспекту согласно настоящему изобретению предложены способ получения соединения формулы (V'')

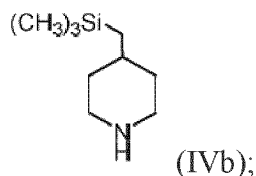


включающий следующие стадии:

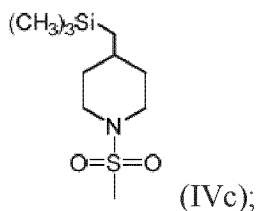
a) реакция соединения формулы (IV)



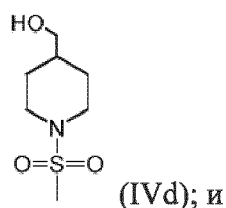
с хлортриметилсианом с получением соединения формулы (IVb)



b) реакция соединения формулы (IVb) с метансульфонилхлоридом с получением соединения формулы (IVc)

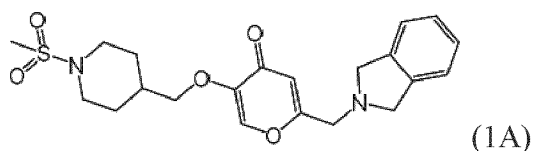


c) обработка соединения формулы (IVc) п-толуолсульфоновой кислотой в присутствии метанола с получением соединения формулы (IVd)

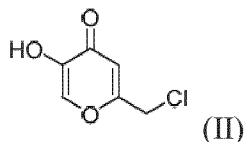


d) реакция соединения формулы (IVd) п-толуолсульфонилхлоридом с получением соединения формулы (V'').

Согласно следующему аспекту согласно настоящему изобретению предложены способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий следующие стадии:



a) реакция соединения формулы (II)

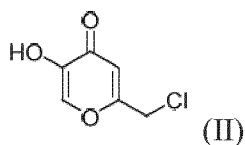


с изоиндолингидрохлоридом в воде в присутствии гидроксида калия;

b) перенос реакционной смеси, полученной на стадии (a), в смесь ацетона и уксусной кислоты; и

c) выделение соединения формулы (III); или

a') реакция соединения формулы (II)

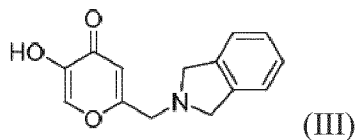


с изоиндолингидрохлоридом в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

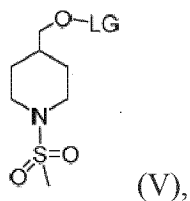
b') добавление ацетонитрила и воды в смесь; и

c') выделение соединения формулы (III);

d) реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



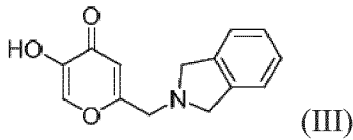
причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в сульфолане в присутствии карбоната цезия;

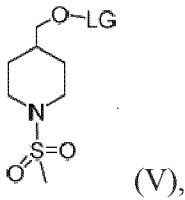
e) добавление ацетона и воды в смесь; и

f) выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль; или

d') реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в диметилсульфоксиде или диметилформамиде в присутствии карбоната цезия и трис[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин;

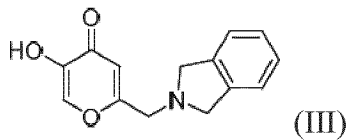
e') добавление изопропанола и воды в смесь; и

f') выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

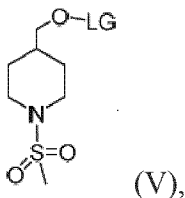
Подробное раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4H-пиран-4-он формулы (1A) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены с использованием способа, включающего следующие стадии:

a) реакция 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-она формулы (III)



с (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонатом формулы (V)



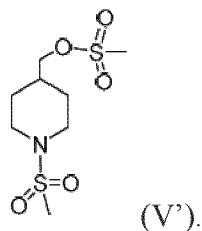
причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в сульфолане в присутствии карбоната цезия;

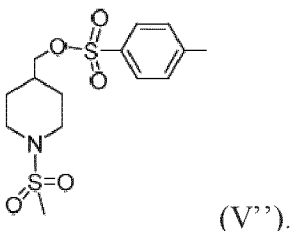
b) добавление ацетона и воды в смесь; и

с) выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления этого способа соединение формулы (V) представляет собой (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (V')



Согласно следующему варианту осуществления этого способа соединение формулы (V) представляет собой (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (V'')

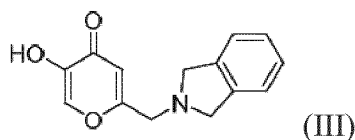


Для осуществления этого способа сульфолан в качестве растворителя, 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (III), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (V') или (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (V'') и карбонат цезия помещают в реакционный сосуд, в котором предпочтительно присутствует атмосфера азота. Соответствующее количество сульфолана составляет приблизительно 500 мл на 100 г исходного соединения (III). Реакция может быть осуществлена при повышенной температуре, составляющей, как правило, от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C, например, 80 ± 5°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение достаточного периода времени для завершения реакции. Продолжительность реакции обычно составляет приблизительно 1-6 часов, как правило, приблизительно 2-4 часа. После завершения реакции смесь соответствующим образом охлаждается до температуры, составляющей от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C, например, до приблизительно 55°C. После этого в смесь добавляют ацетон, а затем воду, поддерживая при этом температуру полученной в результате смеси выше 45°C, например, в пределах диапазона 50-55°C. Соответствующее соотношение ацетона и воды составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3, например, приблизительно 1:2, по объему. Соответствующее соотношение водно-ацетоновой смеси и сульфолана составляет приблизительно 1,5:1 по объему. Если это желательно, на этой стадии в смесь могут быть внесены затравочные

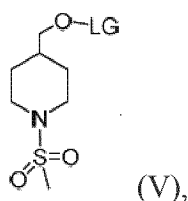
кристаллы, после чего осуществляется перемешивание, как правило, в течение приблизительно 0,5-1 часа. После этого смесь медленно охлаждается до температуры, которая может составлять, как правило, от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C, например, $15 \pm 5^\circ\text{C}$. Охлаждение соответствующим образом осуществляется в течение приблизительно от 1 часа до 6 часов, например, в течение приблизительно 3 часов. Смесь затем перемешивают в течение достаточного периода времени для завершения осаждения, как правило, в течение приблизительно 2 часов, перед выделением конечного продукта, например, в результате фильтрования. Продукт может быть промыт водой и изопропанолом и высушен, например, при пониженном давлении и температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, с получением соединения формулы (1A). Этим способом может быть получено слабоокрашенное высокочистое соединение формулы (1A) в виде призматических объемных кристаллов, имеющих хорошую технологичность и фильтруемость.

В качестве альтернативы, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он формулы (1A) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены с использованием способа, включающего следующие стадии:

а') реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



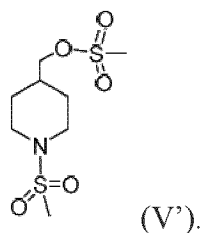
причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в диметилсульфоксиде или диметилформамиде при повышенной температуре в присутствии карбоната цезия и трис[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин;

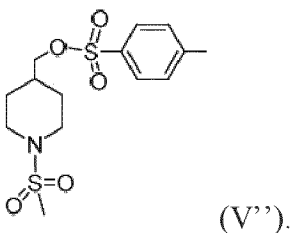
b') добавление изопропанола и воды в смесь; и

c') выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления этого способа соединение формулы (V) представляет собой (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (V')



Согласно следующему варианту осуществления этого способа соединение формулы (V) представляет собой (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (V'')

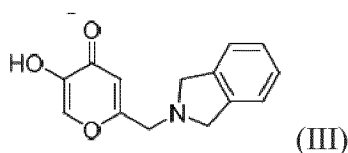


Способ может быть осуществлен посредством помещения диметилсульфоксида или диметилформамида в качестве растворителя, 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (III), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфоната (V') или (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (V'') и трис[2-(2-метоксиэтокси)этил]амина (TDA-1) в реакционный сосуд, в котором предпочтительно присутствует атмосфера азота. Соответствующее количество диметилсульфоксида или диметилформамида составляет приблизительно 500 мл на 100 г исходного соединения (III). Реакция может быть осуществлена при повышенной температуре. Если используется диметилсульфоксид, соответствующая температура реакции составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 70°C, например, приблизительно 60°C. Если используется диметилформамид, соответствующая температура реакции составляет от приблизительно 65°C до приблизительно 75°C, например, приблизительно 70°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение достаточного периода времени для завершения реакции. Продолжительность реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно 1 часов до приблизительно 8 часов, как правило, от приблизительно 2 часов до приблизительно 5 часов. После завершения реакции в смесь добавляют изопропанол, а затем воду, поддерживая при этом температуру полученной в результате смеси выше приблизительно 50°C. Соответствующее соотношение изопропанола и воды составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3, например, приблизительно 1:2, по объему. Соответствующее соотношение водно-изопропанольной смеси и диметилсульфоксида или диметилформамида находится в диапазоне от приблизительно 1,5:1 до приблизительно 2:1, по объему. Если это желательно, на этой стадии в смесь могут быть внесены затравочные кристаллы, после чего осуществляют перемешивание,

как правило, в течение приблизительно 0,5-1 часа. После этого смесь медленно охлаждается до температуры, которая может составлять, как правило, от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C, например, $15 \pm 5^\circ\text{C}$. Охлаждение соответствующим образом осуществляется в течение приблизительно от 1 часа до 6 часов, например, в течение приблизительно 3 часов. После этого смесь перемешивают в течение достаточного периода времени для завершения осаждения, например, в течение приблизительно 2 часов, перед выделением конечного продукта, например, в результате фильтрования. Продукт может быть промыт водой и изопропанолом и высушен, например, при пониженном давлении и температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, с получением соединения формулы (1A).

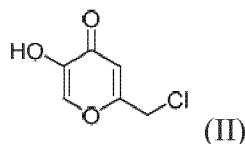
Если это желательно, соединение (1A) может быть превращено в соответствующую фармацевтически приемлемую соль с использованием способов, известных в технике.

Соединение формулы (III)



может быть получено способом, включающим следующие стадии:

a) реакция соединения формулы (II)



с изоиндолингидрохлоридом в воде в присутствии гидроксида калия;

b) перенос реакционной смеси, полученной на стадии (a), в смесь ацетона и уксусной кислоты; и

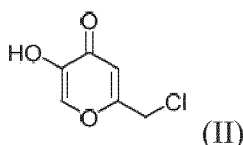
c) выделение соединения формулы (III).

Неожиданно было обнаружено, что описанная выше реакция для получения соединения формулы (III) может быть осуществлена в воде без использования органических оснований. Для осуществления этого способа воду и изоиндолингидрохлорид помещают в реакционный сосуд, в котором предпочтительно присутствует атмосфера азота. Температуру данной смеси предпочтительно устанавливают на уровне, составляющем приблизительно $5 \pm 5^\circ\text{C}$. После этого добавляют водный раствор гидроксида калия, содержащий, например, 48% KOH, а затем добавляют 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4H-пиран-4-он формулы (II). После этого дополнительное количество водного раствора гидроксида калия может быть медленно добавлено, и при этом температуру поддерживают на уровне, составляющем $10 \pm 5^\circ\text{C}$. Соответствующее

количество воды составляет приблизительно 500 мл на 100 г исходного соединения (II). Смесь выдерживают при температуре, которая составляет от приблизительно 0 до приблизительно 20°C, например, приблизительно 10 ± 5°C, в течение достаточного периода времени для завершения реакции. Продолжительность реакции обычно находится диапазоне от приблизительно 1 часа до приблизительно 6 часов, как правило, от приблизительно 2 часов до приблизительно 4 часов. Для выделения соединения (III) в результате кристаллизации во второй сосуд помещают смесь ацетона и уксусной кислоты, которую нагревают до температуры, составляющей приблизительно 35 ± 5°C. Соответствующее соотношение ацетона и уксусной кислоты составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 6:1, например, приблизительно 8:1 по объему. Содержимое первого сосуда затем переносят медленно, например, в течение приблизительно 0,5-1 часа, во второй сосуд, поддерживая при этом температуру в диапазоне от приблизительно 30°C до приблизительно 40°C. Соответствующее соотношение ацетано-уксуснокислой смеси и воды после переноса составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2, например, приблизительно 1:1 по объему. Смесь перемешивают в течение достаточного периода времени для завершения осаждения, например, в течение приблизительно 0,5-2 часов, перед выделением конечного продукта, например, в результате фильтрования. Продукт может быть промыт водой и ацетоном и высушенный, например, при пониженном давлении и температуре, составляющей приблизительно 40-60°C. Данный способ позволяет получать слабоокрашенное высокочистое соединение формулы (III). В результате переноса реакционной смеси в кристаллизационный сосуд получается конечный продукт в кристаллической форме, который характеризуется хорошей технологичностью и фильтруемостью. С другой стороны, при помещении реакционной смеси в кристаллизационный сосуд получается соединение формулы (III) в такой форме, которая является грязеподобной и отличается неудовлетворительной фильтруемостью.

В качестве альтернативы, 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он формулы (III) может быть получен с использованием способа, включающего следующие стадии:

а') реакция соединения формулы (II)



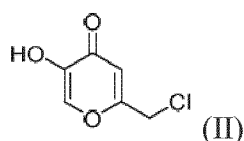
с изоиндолингидрохлоридом в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

b') добавление ацетонитрила и воды в смесь; и

c') выделение соединения формулы (III).

Этот способ может быть осуществлен посредством помещения диметилсульфоксида, изоиндолингидрохлорида и 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (II) в реакционный сосуд, в котором присутствует атмосфера азота. Соответствующее количество диметилсульфоксида составляет приблизительно 500 мл на 100 г исходного соединения (II). После этого в реакционную смесь добавляют N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA). Соответствующее количество DIPEA составляет приблизительно 250 мл на 100 г исходного соединения (II). После этого смесь перемешивают при температуре, которая, как правило, составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 60°C, например, 50 ± 5°C, в течение достаточного периода времени для завершения реакции. Продолжительность реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно 1 часа до приблизительно 6 часов, и, как правило, составляет приблизительно 2-3 часа. После этого ацетонитрил и необязательно уксусную кислоту добавляют в реакционную смесь. Температуру соответствующим образом устанавливают на уровне, составляющем приблизительно 40-60°C, например, 45 ± 5°C. После этого воду добавляют медленно в условиях перемешивания, например, в течение 0,5-1 часа, поддерживая при этом температуру выше 45°C. Соответствующее соотношение ацетонитрила и воды составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3, например, приблизительно 1:2 по объему. Смесь может перемешиваться в течение приблизительно 0,5 часов, а затем охлаждаться до температуры, которая составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 30°C, например, 20 ± 5°C. Охлаждение соответствующим образом осуществляется в течение приблизительно 0,5-3 часов, например, в течение приблизительно 1 часа. Смесь перемешивают в течение достаточного периода времени для завершения осаждения. Осажденная масса может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыта водой и ацетонитрилом и высушена, например, при пониженном давлении и температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, с получением кристаллического соединения формулы (III).

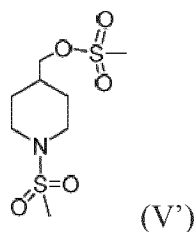
Соединение формулы (II)



может быть соответствующим образом получено в результате реакции соединения формулы (I) с тионилхлоридом в ацетонитриле, добавления воды, охлаждения смеси и выделения соединения формулы (II).

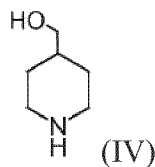
Для осуществления этого способа ацетонитрил и койевую кислоту (I) помещают в реакционный сосуд, в котором присутствует атмосфера азота. Соответствующее количество ацетонитрила составляет приблизительно 350 мл на 100 г исходного соединения (I). Смесь соответствующим образом нагревается до температуры, которая составляет от приблизительно 30°C до приблизительно 60°C, например, $45 \pm 5^\circ\text{C}$. После этого тионилхлорид добавляют медленно, например, в течение приблизительно 0,5-1 часа, поддерживая при этом температуру, составляющую приблизительно $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивают в течение достаточного периода времени для завершения реакции, например, в течение приблизительно 0,5-1 часа. После этого воду добавляют медленно, например, в течение приблизительно 0,5-1 часа, поддерживая при этом температуру, составляющую приблизительно $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Соответствующее соотношение воды и ацетонитрила составляет от приблизительно 1:1,5 до приблизительно 1:2, например, приблизительно 1:1,75. Смесь перемешивают при этой температуре в течение по меньшей мере 0,5 часа перед охлаждением, например, до температуры, которая составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 10°C. Охлаждение осуществляется медленно, например, в течение приблизительно 2-8 часов. После этого осажденная масса может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыта водой и ацетонитрилом и высушена, например, при пониженном давлении и температуры, составляющей приблизительно 40-60°C, с получением кристаллического соединения формулы (II).

Соединение формулы (V')



может быть получено с использованием способа, включающего следующие стадии:

(а) реакция соединения формулы (IV)



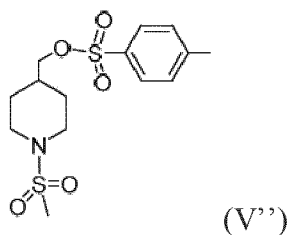
с метансульфонилхлоридом в состоящем из ацетонитрила и пиридина растворителе;

b) добавление воды и уксусной кислоты в смесь; и

c) выделение соединения формулы (V').

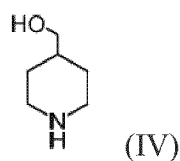
Данный способ может быть осуществлен посредством помещения ацетонитрила, пиридина и пиперидин-4-илметанола (IV) в реакционный сосуд, в котором присутствует атмосфере азота. Соотношение ацетонитрила и пиридина на этой стадии составляет как правило, от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1, например, приблизительно 1:1 по объему. Соответствующее количество смеси ацетонитрила и пиридина составляет от приблизительно 600 мл до приблизительно 700 мл на 100 г исходного соединения (IV). Метансульфонилхлорид добавляют медленно, например, в течение 0,5-1 часа, поддерживая при этом температуру, составляющую менее 35°C. После этого температура смеси может быть установлена на уровне, составляющем приблизительно 25-50°C, например, $35 \pm 5^\circ\text{C}$, с перемешиванием в течение достаточного периода времени для завершения реакции. Продолжительность реакции обычно составляет от приблизительно 1 часа до приблизительно 6 часов, как правило, приблизительно 2-3 часа. После этого воду быстро добавляют в смесь, а затем добавляют уксусную кислоту. Соотношение воды и уксусной кислоты может составлять от приблизительно 5:1 до приблизительно 10:1, например, приблизительно 7:1 по объему. Смесь затем охлаждается до температуры, которая составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 10°C, например, $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Охлаждение может быть осуществлено в течение приблизительно 1-6 часов, например, в течение приблизительно 3 часов, после чего осуществляется перемешивание в течение достаточного периода времени для завершения осаждения, например, в течение приблизительно 1 часа, перед выделением конечного продукта, например, в результате фильтрования. Осажденный продукт может быть промыт водой и высушен, например, при пониженном давлении и температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, с получением кристаллического соединения формулы (V').

Соединение формулы (V'')

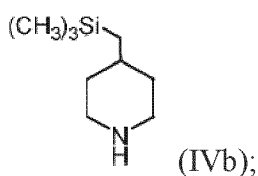


может быть получено с использованием способа, включающего следующие стадии:

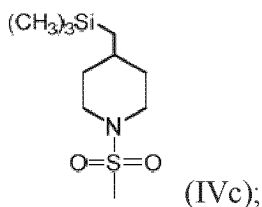
(а) реакция соединения формулы (IV)



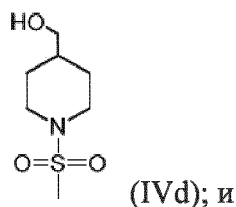
с хлортриметилсиланом с получением соединения формулы (IVb)



b) реакция соединения формулы (IVb) с метансульфонилхлоридом с получением соединения формулы (IVc)



с) обработка соединения формулы (IVc) п-толуолсульфоновой кислотой в присутствии метанола с получением соединения формулы (IVd)



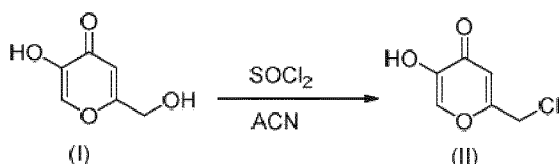
d) реакция соединения формулы (IVd) п-толуолсульфонилхлоридом с получением соединения формулы (V'').

Данный способ может быть осуществлен посредством помещения в реакционный сосуд, в котором присутствует атмосфера азота, пиперидин-4-илметанола, подходящего растворителя, такого как дихлорметан, и основания, такого как 1,1,3,3-тетраметилгуанидин. После этого хлортриметилсилан добавляют постепенно, например, в течение 1 часа, поддерживая при этом температуру, составляющую менее 25°C. После перемешивания, например, в течение приблизительно 1 часа, добавляют основание, такое как N-метилморфолин, а затем осуществляют охлаждение смеси до температуры, составляющей, например, менее 10°C. Затем метансульфонилхлорид добавляют медленно, например, в течение приблизительно 2 часов, поддерживая при этом температуру, составляющую менее 25°C. После того, как реакция завершается, реакционная смесь может быть погашена, например, посредством добавления водного раствора 5% аммиака. Органический слой выделяют и объединяют с водой, а затем устанавливают значение pH на уровне 5-6, используя, например, лимонную кислоту. Органический слой выделяют, и п-толуолсульфоновую кислоту, например, в форме моногидрата, добавляют вместе с метанолом. Часть растворителя может быть удалена посредством дистилляции, ацетонитрил добавляют соответствующим образом, а затем осуществляют дополнительную дистилляцию растворителя. Остаток выдерживают для охлаждения и добавляют пиридин. Затем смесь добавляют медленно, например, в течение

приблизительно 1,5 часов, в смесь пиридина и п-толуолсульфонилхлорида, поддерживая при этом температуру, составляющую ниже 40°C, а затем осуществляют перемешивание. После этого добавляют воду, и суспензия охлаждается, например, до температуры, составляющей приблизительно 0°C, в течение несколько часов, например, в течение приблизительно 3 часов. Затем смесь может быть перемешана в течение достаточного периода времени для завершения осаждения, например, в течение приблизительно 2 часов, перед выделением конечного продукта, например, в результате фильтрования. Осадок может быть промыт водой и охлажденным на льду изопропанолом и высушен, например, при пониженном давлении при температуре, составляющей приблизительно 40-50°C, с получением соединения формулы (V'').

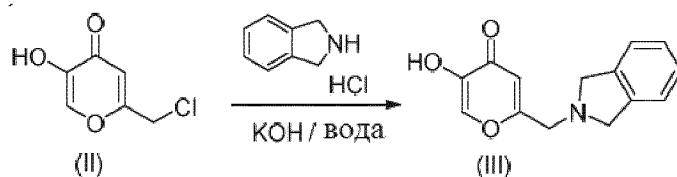
Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничительными примерами.

Пример 1. Получение 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (II)



В реактор в атмосфере азота помещали ацетонитрил (525 мл) и койевую кислоту (I) (150 г). Смесь нагревали до температуры 45 ± 5°C. Тионилхлорид (85 мл) добавляли в течение приблизительно 30 минут, поддерживая при этом температуру, составляющую 45 ± 5°C. Смесь перемешивали до завершения реакции в течение приблизительно 30 минут. Воду (300 мл) медленно добавляли в течение приблизительно 30 минут, поддерживая при этом температуру, составляющую 45 ± 5°C, а затем осуществляли перемешивание в течение приблизительно 1 часа. Суспензию охлаждали до температуры 5 ± 5°C в течение нескольких часов, а затем осуществляли перемешивание в течение приблизительно 1 часа. Продукт выделяли и промывали водой (450 мл) и ацетонитрилом (375 мл). Продукт высушивали при температуре 40-60°C в вакууме с получением 143,7 г (84,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого кристаллического порошка.

Пример 2. Получение 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (III)



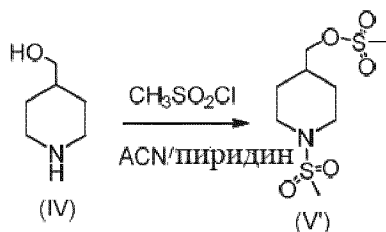
В реактор в атмосфере азота помещали воду (510 мл) и изоиндолингидрохлорид (145 г). Температуру смеси устанавливали на уровне 5 ± 5°C. Добавляли раствор

гидроксида калия (48%, 44,0 мл), а затем 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он (II) (120 г). Дополнительное количество раствора гидроксида калия (48%, 161 мл) медленно добавляли, поддерживая при этом температуру, составляющую $10 \pm 5^\circ\text{C}$. Смесь выдерживали при этой температуре до завершения реакции (в течение приблизительно 3 часов). В другой реактор в атмосфере азота помещали ацетон (600 мл) и уксусную кислоту (77 мл), и смесь нагреваем до $35 \pm 5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь из первого реактора переносили во второй реактор в течение приблизительно 30 минут, поддерживая при этом температуру, составляющую $35 \pm 5^\circ\text{C}$. Полученную в результате массу перемешивали в течение приблизительно 30 минут, и затем фильтровали. Продукт промывали водой (240 мл) и ацетоном (240 мл). Продукт высушивали в вакууме при температуре $40-60^\circ\text{C}$ с получением 159,7 г (87,8%) указанного в заголовке соединения в виде ярко-желтого кристаллического порошка.

Пример 3. Получение 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (III) (альтернативный способ)

В реактор в атмосфере азота добавляли диметилсульфоксид (300 мл), изоиндолингидрохлорид (72,7 г) и 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он (II) (60,0 г). N,N-диизопропилэтиламин (150 мл) добавляли и смесь нагревали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали до завершения реакции (в течение приблизительно 2-3 часов), а затем осуществляли добавление ацетонитрила (120 мл) и уксусной кислоты (10,7 мл). Температуру устанавливали на уровне $45 \pm 5^\circ\text{C}$, и воду (240 мл) добавляли в течение приблизительно 30 минут, поддерживая при этом температуру, составляющую более 45°C . Массу перемешивали в течение приблизительно 30 минут и затем охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. Продукт выделяли и промывали водой (180 мл) и ацетонитрилом (180 мл). Продукт высушивали при температуре $40-60^\circ\text{C}$ в вакууме с получением 81,9 г (90,1%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого кристаллического порошка.

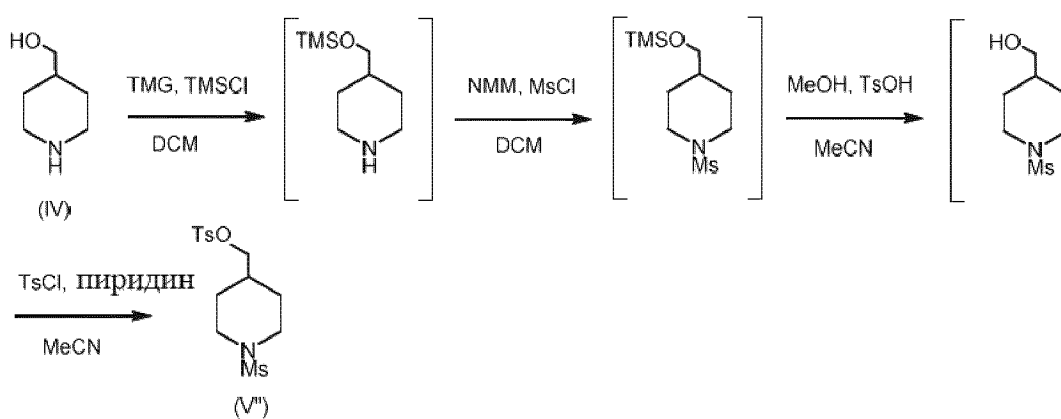
Пример 4. Получение (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфоната (V')



В реактор в атмосфере азота добавляли ацетонитрил (225 мл), пиридин (289 мл) и пиперидин-4-илметанол (IV) (75 г). Температуру смеси устанавливали на уровне $20 \pm 5^\circ\text{C}$.

Метансульфонилхлорид медленно добавляли в течение 30 минут, поддерживая при этом температуру, составляющую ниже 35°C. Температуру устанавливали на уровне 35 ± 5°C, и смесь перемешивали в течение 2 часов. Быстро добавляли воду (300 мл), а затем добавляли уксусную кислоту (45 мл). Полученную в результате массу охлаждали в течение 3 часов до 0 ± 5°C и перемешивали в течение 1 часа перед фильтрованием. Продукт промывали водой (2 раза по 225 мл) и высушивали в вакууме при температуре 40-60°C с получением 153,3 г (86,8%) указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического порошка.

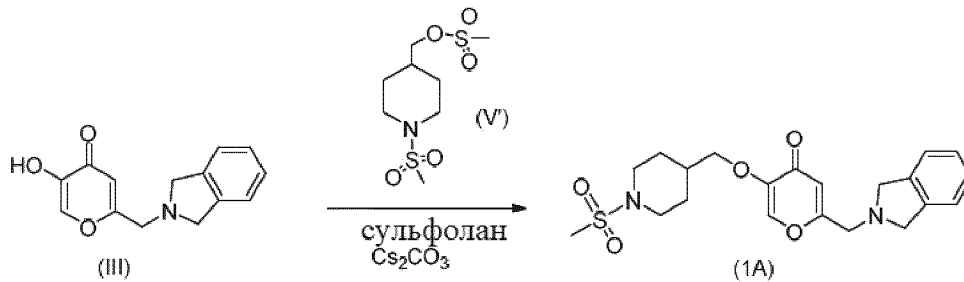
Пример 5. Получение (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (V'')



В реактор в атмосфере азота помещали дихлорметан (700 мл), пиперидин-4-илметанол (100 г) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (133 мл). Смесь перемешивали для полного растворения, а затем охлаждали до температуры ниже 10°C. Хлортриметилсилан (138 мл) добавляли в течение приблизительно 1 часа, поддерживая при этом температуру ниже 25°C, а затем осуществляли перемешивание в течение приблизительно 1 часа при температуре 20°C. Добавляли N-метилморфолин (131 мл), и смесь охлаждали до температуры ниже 10°C. Метансульфонилхлорид (82 мл) добавляли в течение приблизительно 2 часов, поддерживая при этом температуру ниже 25°C. После этого смесь перемешивали в течение приблизительно 30 минут при температуре 20°C, а затем гасили посредством добавления водного раствора 5% аммиака (500 мл). После кратковременного перемешивания разделяли слои. Органический слой объединяли с водой (400 мл) и устанавливали значение pH на уровне 5-6, используя лимонную кислоту (приблизительно 35,0 г). Слои разделяли, и добавляли метанол (140 мл) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (8,3 г). Приблизительно 500 мл растворителя удаляли посредством дистилляции при атмосферном давлении. Добавляли ацетонитрил (400 мл), и дистилляцию продолжали до тех пор, пока не было собрано приблизительно 440 мл (конечная температура составляла приблизительно 84-85°C). Остаток выдерживали для

охлаждения до 20°C, и добавляли пиридин (100 мл). Раствор переносили в капельную воронку. В другой сосуд в атмосфере азота помещали пиридин (320 мл) и п-толуолсульфонилхлорид (199 г), и температуру устанавливали на уровне 35°C. Содержимое капельной воронки добавляли в течение приблизительно 1,5 часов, поддерживая при этом температуру ниже 40°C, а затем осуществляли перемешивание в течение 2 часов при температуре 30°C. Медленно добавляли воду (600 мл). После добавления приблизительно 150 мл добавляли изопропанол (200 мл) для получения смеси, более пригодной для перемешивания. Суспензию сначала нагревали до 40°C, а затем охлаждали до 0°C в течение несколько часов. Массу выдерживали в процессе перемешивания в течение 2 часов перед фильтрованием. Отфильтрованный осадок промывали водой (200 мл) и охлажденным на льду изопропанолом (200 мл). Продукт высушивали в вакууме при температуре 40-50°C с получением 226,5 г (75,1%) указанного в заголовке соединения.

Пример 6. Получение 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (1А)



В сосуд в атмосфере азота помещали сульфолян (250 мл), 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (III) (50 г), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (V') (64 г) и карбонат цезия (80 г). Смесь нагревали до температуры, составляющей приблизительно 80°C, и перемешивали до завершения реакции (в течение приблизительно 3 часов). Смесь охлаждали до температуры, составляющей приблизительно 55°C, после этого добавляли ацетон (125 мл), а затем добавляли воду (250 мл) поддерживая при этом температуру выше 45°C. Температуру устанавливали на уровне 50-55°C, и в смесь помещали затравочные кристаллы. Перемешивание продолжали в течение приблизительно 30 минут перед охлаждением до 15 ± 5°C в течение приблизительно 3 часов. Массу перемешивали в течение по меньшей мере 2 часов перед фильтрованием. Продукт промывали водой (150 мл) и изопропанолом (150 мл) и высушивали в вакууме при температуре 40-60°C с получением 66,9 г (77,8%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого кристаллического порошка (в кристаллической форме 5).

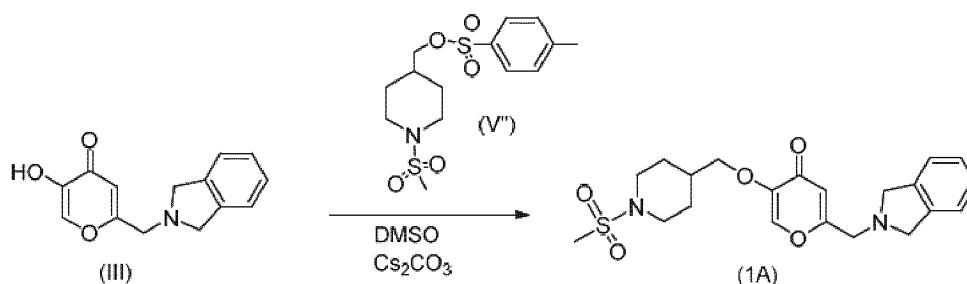
Пример 7. Получение 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (1А) (альтернативный способ)

В реактор в атмосфере азота помещали диметилсульфоксид (50 мл), 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (III) (10 г), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (V') (12,8 г), TDA-1 (0,67 мл) и карбонат цезия (16,1 г). Смесь нагревали до $65 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали до завершения реакции (в течение приблизительно 3 часов). Добавляли изопропанол (33 мл), а затем добавляли воду (55 мл), поддерживая при этом температуру, составляющую выше 60°C . В смесь помещали затравочные кристаллы и осуществляли перемешивание в течение приблизительно 30 минут. Массу охлаждали до $15 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 3 часов и перемешивали в течение по меньшей мере 2 часов перед фильтрованием. Продукт промывали водой (30 мл) и изопропанолом (30 мл) и высушивали в вакууме при температуре $40-60^\circ\text{C}$ с получением 15,0 г (87,1%) указанного в заголовке соединения в виде темно-бежевого порошка (в кристаллической форме 3).

Пример 8. Получение 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (1А) (альтернативный способ)

В реактор в атмосфере азота помещали диметилформамид (500 мл), 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (III) (100 г), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (V') (128 г), карбонат цезия (161 г) и TDA-1 (6,6 мл). Смесь нагревали до $70 \pm 3^\circ\text{C}$ и перемешивали до завершения реакции (в течение приблизительно 4 часов). Смесь охлаждали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Добавляли изопропанол (250 мл), а затем добавляли воду (500 мл), таким образом, что температура поддерживалась на уровне $50 \pm 5^\circ\text{C}$. В смесь помещали затравочные кристаллы, а затем осуществляли охлаждение до $20 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение приблизительно 3 часов. Продукт выделяли и промывали водой (300 мл) и изопропанолом (300 мл). Продукт высушивали в вакууме при температуре $40-60^\circ\text{C}$ с получением 142,4 г (82,8%) указанного в заголовке соединения в виде тонкодисперсного коричневого порошка.

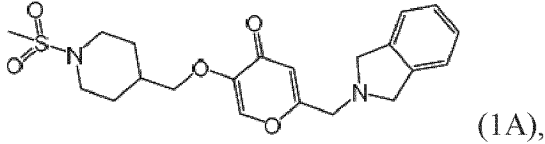
Пример 9. Получение 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (1А) (альтернативный способ)



В реактор в атмосфере азота помещали диметилсульфоксид (40 мл), 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (III) (8,0 г), (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (12,0 г) и карбонат цезия (12,3 г). Смесь нагревали до температуры, составляющей приблизительно 55°C, и перемешивали в течение приблизительно 3 часов. Добавляли изопропанол (24 мл), а затем в капельном режиме добавляли воду (40 мл) в течение приблизительно 30 минут, поддерживая при этом температуру выше 45°C. В смесь помещали затравочные кристаллы, а затем осуществляли охлаждение до температуры, составляющей приблизительно 10°C, в течение приблизительно 2 часов и перемешивали в течение 1 часа. Продукт выделяли посредством фильтрования и промывали смесью изопропанола и воды в соотношении 1:1 (50 мл). Продукт высушивали в вакууме при температуре 40-60°C с получением 10,4 г (75,6%) указанного в заголовке соединения.

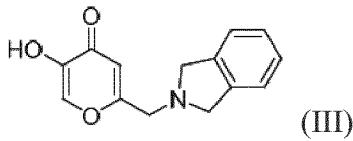
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли

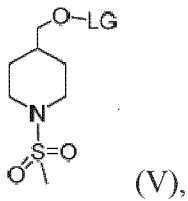


включающий следующие стадии:

а) реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



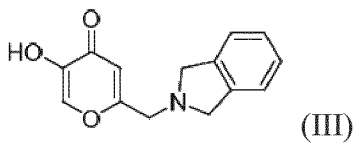
причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в сульфолане в присутствии карбоната цезия;

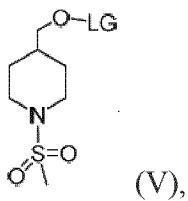
б) добавление ацетона и воды в смесь; и

с) выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль; или

а') реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

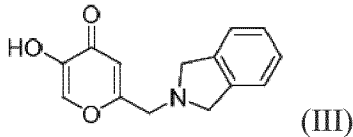
в диметилсульфоксиде или диметилформамиде в присутствии карбоната цезия и трис[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин;

b') добавление изопропанола и воды в смесь; и

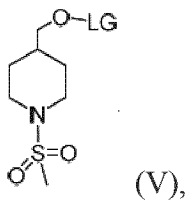
c') выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п. 1, включающий следующие стадии:

a) реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в сульфолане в присутствии карбоната цезия;

b) добавление ацетона и воды в смесь; и

c) выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором температура реакции на стадии (a) составляет от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором стадия (b) осуществляется посредством добавления ацетона, а затем воды.

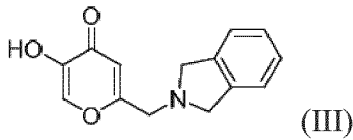
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором соотношение ацетона и воды на стадии (b) составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3 по объему.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором температура после стадии (b) составляет от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C.

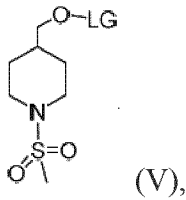
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором перед стадией (c) смесь охлаждается до температуры, составляющей от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C.

8. Способ по п. 1, включающий следующие стадии:

a') реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в диметилсульфоксиде или диметилформамиде в присутствии карбоната цезия и трис[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин;

b') добавление изопропанола и воды в смесь; и

c') выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по п. 8, в котором стадия (a') осуществляется в диметилсульфоксиде.

10. Способ по п. 8 или 9, в котором температура реакции на стадии (a') составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 70°C.

11. Способ по любому из пп. 8-10, в котором стадия (b') осуществляется посредством добавления изопропанола, а затем воды.

12. Способ по любому из пп. 8-11, в котором соотношение изопропанола и воды на стадии (b') составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3 по объему.

13. Способ по любому из пп. 9-12, в котором перед стадией (c') смесь охлаждается до температуры, которая составляет от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C.

14. Способ по п. 8, в котором стадия (a') осуществляется в диметилформамиде.

15. Способ по п. 14, в котором температура реакции на стадии (a') составляет от приблизительно 65°C до приблизительно 75°C.

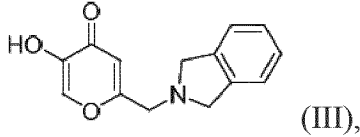
16. Способ по пп. 14 или 15, в котором стадия (b') осуществляется посредством добавления изопропанола, а затем воды.

17. Способ по любому из пп. 14-16, в котором соотношение изопропанола и воды на стадии (b') составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3 по объему.

18. Способ по любому из пп. 14-17, в котором температура после стадии (b') составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 60°C.

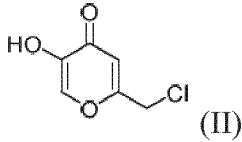
19. Способ по любому из пп. 14-18, в котором перед стадией (c') смесь охлаждается до температуры, которая составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 30°C.

20. Способ получения соединения формулы (III)



включающий следующие стадии:

a) реакция соединения формулы (II)

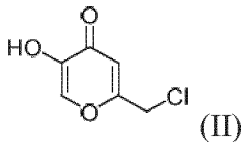


с изоиндолингидрохлоридом в воде в присутствии гидроксида калия;

b) перенос реакционной смеси, полученной на стадии (a), в смесь ацетона и уксусной кислоты; и

с) выделение соединения формулы (III); или

a') реакция соединения формулы (II)



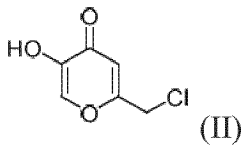
с изоиндолингидрохлоридом в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

b') добавление ацетонитрила и воды в смесь; и

с') выделение соединения формулы (III).

21. Способ по п. 20, включающий следующие стадии:

a) реакция соединения формулы (II)



с изоиндолингидрохлоридом в воде в присутствии гидроксида калия;

b) перенос реакционной смеси, полученной на стадии (a), в смесь ацетона и уксусной кислоты; и

с) выделение соединения формулы (III).

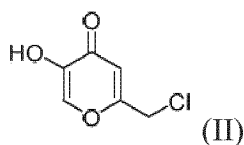
22. Способ по п. 21, в котором температура реакции на стадии (a) составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 20°C.

23. Способ по п. 21 или 22, в котором соотношение ацетона и уксусной кислоты на стадии (b) составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 6:1 по объему.

24. Способ по любому из пп. 21-23, в котором температура после стадии (b) составляет от приблизительно 30°C до приблизительно 40°C.

25. Способ по п. 20, включающий следующие стадии:

a') реакция соединения формулы (II)



с изоиндолингидрохлоридом в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

b') добавление ацетонитрила и воды в смесь; и

c') выделение соединения формулы (III).

26. Способ по п. 25, в котором температура реакции на стадии (a') составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 60°C.

27. Способ по п. 25 или 26, в котором соотношение ацетонитрила и воды на стадии (b') составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3 по объему.

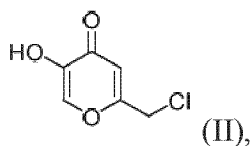
28. Способ по любому из пп. 25-27, в котором стадия (b') дополнительно включает добавление уксусной кислоты.

29. Способ по любому из пп. 25-28, в котором температура после стадии (b') составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 60°C.

30. Способ по любому из пп. 25-29, в котором перед стадией (c') смесь охлаждается до температуры, которая составляет от приблизительно 10°C до приблизительно 30°C.

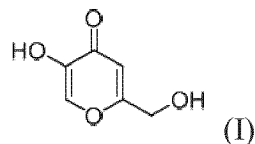
31. Способ по любому из пп. 20 до 30, в котором соединение формулы (II) получают в результате реакции соединения формулы (I) с тионилхлоридом в ацетонитриле, добавления воды и выделения соединения формулы (II).

32. Способ получения соединения формулы (II)



включающий следующие стадии:

a) реакция соединения формулы (I)

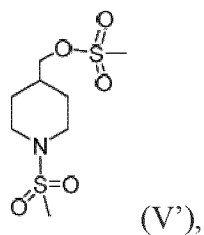


с тионилхлоридом в ацетонитриле;

b) добавление воды; и

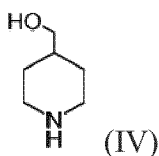
c) выделение соединения формулы (II).

33. Способ получения соединения формулы (V')



включающий следующие стадии:

а) реакция соединения формулы (IV)



с метансульфонилхлоридом в состоящем из ацетонитрила и пиридина растворителе;

б) добавление воды и уксусной кислоты в смесь; и

с) выделение соединения формулы (V').

34. Способ по п. 33, в котором температура реакции на стадии (а) составляет от приблизительно 25°C до приблизительно 50°C.

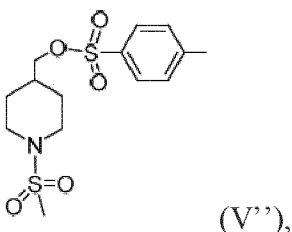
35. Способ по п. 33 или 34, в котором соотношение ацетонитрила и пиридина на стадии (а) составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1 по объему.

36. Способ по любому из пп. 33-35, в котором стадия (б) осуществляется посредством добавления воды, а затем уксусной кислоты.

37. Способ по любому из пп. 33-36, в котором соотношение воды и уксусной кислоты на стадии (б) составляет от приблизительно 5:1 до приблизительно 10:1 по объему.

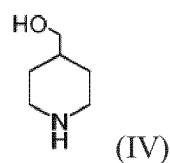
38. Способ по любому из пп. 33-37, в котором перед стадией (с) смесь охлаждается до температуры, которая составляет от приблизительно -10°C до приблизительно 10°C.

39. Способ получения соединения формулы (V'')

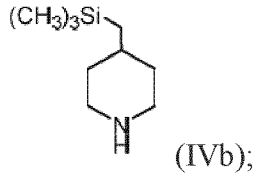


включающий следующие стадии:

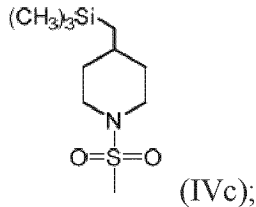
а) реакция соединения формулы (IV)



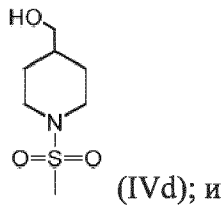
с хлортриметилсиланом с получением соединения формулы (IVb)



b) реакция соединения формулы (IVb) с метансульфонилхлоридом с получением соединения формулы (IVc)



с) обработка соединения формулы (IVc) п-толуолсульфоновой кислотой в присутствии метанола с получением соединения формулы (IVd)



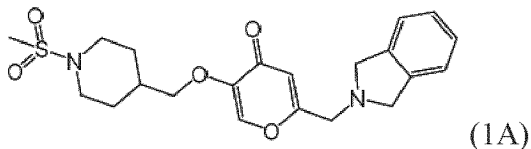
d) реакция соединения формулы (IVd) п-толуолсульфонилхлоридом с получением соединения формулы (V'').

40. Способ по п. 39, в котором стадия (a) осуществляется в присутствии 1,1,3,3-тетраметилгуанидина.

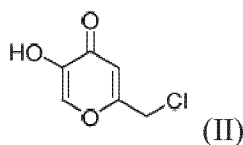
41. Способ по п. 39 или 40, в котором стадия (b) осуществляется в присутствии N-метилморфолина.

42. Способ по любому из пп. 39-41, в котором стадия (d) осуществляется в присутствии пиридина.

43. Способ получения соединения формулы (1A) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий следующие стадии:



a) реакция соединения формулы (II)

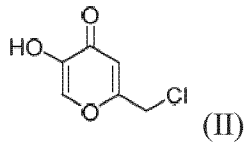


с изоиндолингидрохлоридом в воде в присутствии гидроксида калия;

b) перенос реакционной смеси, полученной на стадии (a), в смесь ацетона и уксусной кислоты; и

c) выделение соединения формулы (II); или

a') реакция соединения формулы (II)

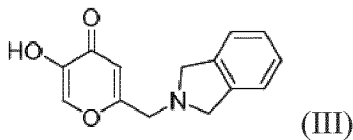


с изоиндолингидрохлоридом в диметилсульфоксиде в присутствии N,N-диизопропилэтиламина;

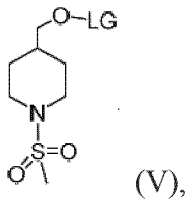
b') добавление ацетонитрила и воды в смесь; и

c') выделение соединения формулы (III);

d) реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



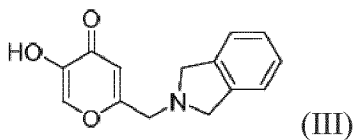
причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в сульфолане в присутствии карбоната цезия;

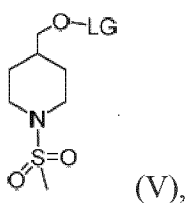
e) добавление ацетона и воды в смесь; и

f) выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль; или

d') реакция соединения формулы (III)



с соединением формулы (V)



причем LG представляет собой уходящую группу, выбранную из мезильной или тозилльной группы,

в диметилсульфоксиде или диметилформамиде в присутствии карбоната цезия и трис[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин;

е) добавление изопропанола и воды в смесь; и

г) выделение соединения формулы (1A) и его необязательное превращение в соответствующую фармацевтически приемлемую соль.