

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393293 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.04

(51) Int. Cl. C07D 205/04 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07C 309/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.17

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ (S)-2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА

(31) 63/213,043

(32) 2021.06.21

(33) US

(86) PCT/US2022/034028

(87) WO 2022/271557 2022.12.29

(71) Заявитель:

СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

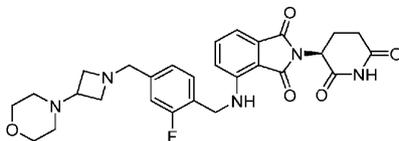
(72) Изобретатель:

Карраскуилло-Флорес Рональд,
Чэнь Цзянь, Корона Патрик, Дель
Валле Дэвид, Данн Роберт Фрэнсис,
Эммануэль Меган, Ферретти
Антонио К., Хайд Ричард Мартин,
Кассим Амуде, Котаре Мохит, Лю
Вэй, Пурдум Джеффри Юджин,
Ранганатхан Кришнакумар, Таварес-
Греко Пола Э., Йонг Келвин Хин-
Йеонг, Юй Юн, Чжан Чэньминь (US)

(74) Представитель:

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

(57) В данном документе предложены способы получения (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, который полезен для лечения, профилактики и поддерживающего лечения различных расстройств. Также представлены твердые формы различных промежуточных соединений и продуктов, полученных данными способами.



(I)

A1

202393293

202393293

A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ (S)-2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА

1. ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США за номером 63/213,043, поданной 21 июня 2021 г., и которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

2. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В данном документе предложены способы получения (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона, или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, который полезен для лечения, профилактики и поддерживающего лечения различных расстройств.

3. ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Онкологическое заболевание в первую очередь характеризуется увеличением числа аномальных клеток из определенной нормальной ткани, инвазией соседних тканей этими аномальными клетками, или лимфатическим или передаваемым через кровь распространением злокачественных клеток в региональные лимфатические узлы и метастазированием. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования указывают на то, что онкологическое заболевание представляет собой многостадийный процесс, который начинается с незначительных предраковых изменений, которые при определенных условиях могут прогрессировать до новообразований.

Опухолевый очаг поражения может возникать клонально и развивать повышающуюся способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, при которых неопластические клетки ускользают от иммунного надзора в организме хозяина. Современная терапия рака может включать хирургическое вмешательство, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для устранения неопластических клеток у пациента. Последние достижения в области средств терапии рака обсуждаются в Rajkumar и др. *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 628–630 (2014).

[0004] Гематобласты представляют собой виды рака, которые начинаются в кроветворных тканях, таких как костный мозг, или в клетках иммунной системы.

Примерами гемобластозов являются лейкоз, лимфома и миелома. Более конкретные примеры гематобластозов включают без ограничения острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), множественную миелому (ММ), неходжкинскую

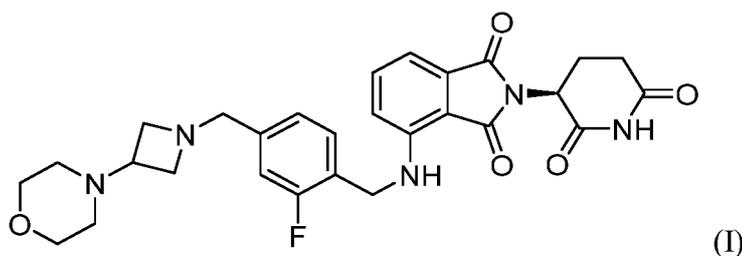
лимфому (НХЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), лимфому Ходжкина (ЛГМ), Т-клеточную лимфому (ТКЛ), лимфому Беркитта (ЛБ), хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ) и миелодиспластические синдромы (МДС).

[0005] Сообщается, что некоторые соединения 4-аминоизоиндолин-1,3-диона, включая (*S*)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион эффективны против различных клеточных линий гематологических раков. См. патентные публикации США № 2019/0322647 и № 2020/0325129, каждая из которых включена в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

[0006] Способы синтеза (*S*)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона и его рацемического соединения были ранее описаны в патентной публикации США № 2019/0322647. По-прежнему существует потребность в эффективных и масштабируемых способах получения (*S*)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона, или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога.

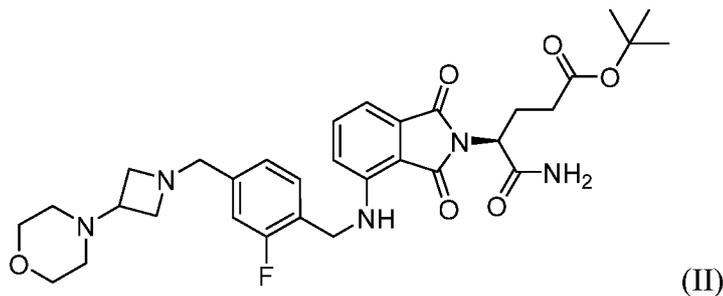
4. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном из вариантов осуществления в данном документе предложен способ получения соединения формулы (I):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающий:

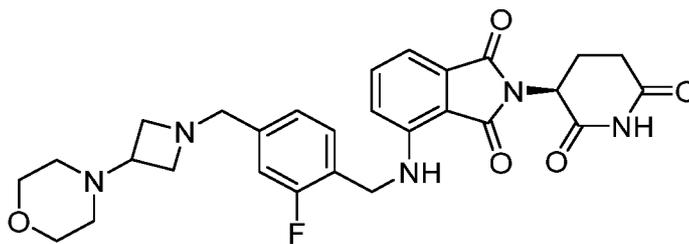
(стадия 1.0) циклизацию соединения формулы (II):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, для получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога; и

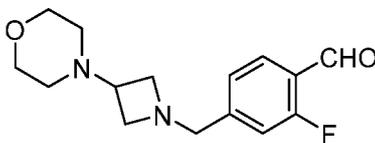
(стадия 1.1) необязательно, преобразования соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в соль данного соединения.

[0008] В одном варианте осуществления в данном документе предложены твердые формы (например, форма В), содержащие безилатную соль соединения 1:



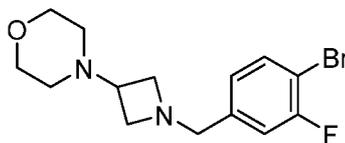
1,

[0009] В одном варианте осуществления в данном документе предложены твердые формы (например, форма А или форма В), содержащие гидрохлоридную соль соединения 3:



3.

[0010] В одном варианте осуществления в данном документе предложены твердые формы (например, форма А), содержащие соль метансульфокислоты соединения 4:



4.

5. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0011] На **ФИГ. 1** представлена картина XRPD, характеризующая форму В безилатной соли соединения 1.

[0012] На **ФИГ. 2** представлена термограмма ТГА, характеризующая форму В безилатной соли соединения 1.

[0013] На **ФИГ. 3** представлена термограмма ДСК, характеризующая форму В безилатной соли соединения 1.

[0014] На **ФИГ. 4** представлена картина XRPD, характеризующая форму А

гидрохлоридной соли соединения 1 (a), полученную в соответствии с описанными здесь способами в сравнении с эталонным образцом (b).

[0015] На **ФИГ. 5** представлена картина XRPD, характеризующая форму А гидрохлоридной соли соединения 3.

[0016] На **ФИГ. 6** представлена термограмма ДСК, характеризующая форму А гидрохлоридной соли соединения 3.

[0017] На **ФИГ. 7** представлена картина XRPD, характеризующая форму В гидрохлоридной соли соединения 3.

[0018] **ФИГ. 8** представлена термограмма ТГА, характеризующая форму В гидрохлоридной соли соединения 3.

[0019] На **ФИГ. 9** представлена термограмма ДСК, характеризующая форму В гидрохлоридной соли соединения 3.

[0020] На **ФИГ. 10** представлена картина XRPD, характеризующая форму А соли метансульфоокислоты соединения 4.

[0021] На **ФИГ. 11** представлена термограмма ДСК, характеризующая форму А соли метансульфоокислоты соединения 4.

6. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

6.1 Определения

[0022] В соответствии с настоящим документом и, если не указано иное, термин «способ(-ы)» относится к описанным в нем способам, которые могут быть полезны для получения соединения, предложенного в данном документе. Модификации способов, предложенных в данном документе (например, исходные материалы, реагенты, защитные группы, растворители, температуры, продолжительность реакции, очистка), также охвачены настоящим изобретением. Как правило, техническое описание одного из вариантов осуществления, приведенного в данном документе, можно объединять с техническим описанием, раскрытым в любых других вариантах осуществления, предложенных в данном документе.

[0023] Использование форм единственного числа в сочетании с термином «содержащий» или «включающий» в формуле изобретения и/или описании может означать «один», но также согласуется со значением «один или несколько», «по меньшей мере один» и «один или более».

[0024] Используемые в данном документе термины «содержащий» и «включающий» могут использоваться взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует интерпретировать как определяющие наличие указанных

признаков или компонентов согласно изложенному, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может быть использован вместо терминов «содержащий» и «включающий», чтобы сделать варианты осуществления изобретения более конкретными.

[0025] Термин «состоящий из» означает, что объект изобретения содержит в себе не менее 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического результата.

[0026] Используемый в данном документе термин «или» следует интерпретировать как включающий «или», означающий любой один или любую комбинацию.

Следовательно, «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий каким-либо образом по своей сути является взаимоисключающей.

[0027] В настоящем документе и, если не указано иное, термины «добавление», «взаимодействие», «обработка» или аналогичные термины означают контакт одного реактива, реагента, растворителя, катализатора, реакционной группы или аналогичного вещества или группы с другим реактивом, реагентом, растворителем, катализатором, реакционной группой или подобным. Реактивы, реагенты, растворители, катализаторы, реакционная группа или подобные им можно добавлять по одному, одновременно или по отдельности и можно добавлять в любом порядке. Каждый из реактивов, реагентов, растворителей, катализаторов, реакционных групп или подобных им можно, соответственно, добавлять одной порцией, которая может вносить одновременно или в течение определенного периода времени, или в отдельными порциями, которые также можно вносить одновременно или в течение определенного периода времени. Их можно добавлять при нагревании или без него, а также дополнительно их можно добавлять в инертной атмосфере. «Взаимодействие» может относиться к образованию *in situ* или к внутримолекулярной реакции, где реакционные группы находятся в одной молекуле.

[0028] В данном документе и, если не указано иное, термин «превращение» относится к воздействию на имеющееся соединение условиями реакции, подходящими

для формирования требуемого соединения.

[0029] В настоящем документе и, если не указано иное, термин «соль» включает, но не ограничивается этим, соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в указанных здесь соединениях. Соединения, имеющие щелочную природу, способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения солей таких основных соединений, являются кислотами, образующими соли, состоящие из анионов, включая, но не ограничиваясь этим, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, бромид, йодид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидроксинафтоат, изоэтионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, триэтиодид и памоат. Соединения, включающие аминокруппу, также могут образовывать соли с различными аминокислотами, в дополнение к упомянутым выше кислотам. Соединения, имеющие кислотную природу, способны образовывать соли с основаниями с различными катионами. К неограничительным примерам таких солей относятся соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов и в некоторых вариантах осуществления представляют собой соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа. Соединения, имеющие кислотную природу, также способны образовывать соли оснований с соединениями, содержащими аминокруппу.

[0030] В данном контексте термин «сольват», и если не указано иное, означает соединение, которое дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Если растворителем является вода, то сольват является гидратом.

[0031] В данном контексте, и если не указано иное, термин «стереоизомер» охватывает все энантиомерно/стереомерно чистые и энантиомерно/стереомерно обогащенные соединения, предложенные в данном документе.

[0032] Если стереохимия структуры или ее части не указана, например, жирными или пунктирными линиями, то структура или ее часть должны интерпретироваться как охватывающие все энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные, диастериомерно чистые, диастериомерно обогащенные и рацемические смеси соединений.

[0033] Если не указано иное, термины «энантиомерно обогащенный» и «энантиомерно чистый» в данном контексте относятся к составам, в которых процентная массовая доля одного энантиомера превышает содержание одного энантиомера в контрольной смеси рацемического состава (например, массовое соотношение больше, чем 1:1). Например, энантиомерно обогащенный препарат (*S*)-энантиомера означает препарат соединения, содержащий массовую долю более 50% (*S*)-энантиомера по сравнению с (*R*)-энантиомером, например, массовую долю не менее 75%, и даже такую, как не менее 80%. В некоторых вариантах осуществления обогащенное содержание может быть значительно больше массовой доли 80%, обеспечивая «существенно обогащенный оптическим изомером», «существенно энантиомерно обогащенный», «существенно энантиомерно чистый» или «существенно нерацемический» препарат, что относится к препаратам с составом, включающим массовую долю не менее 85% одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру, например, не менее 90% и не менее 95%. В одном варианте осуществления составы содержат массовую долю примерно 99% одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру. В одном варианте осуществления составы содержат массовую долю больше, чем не менее примерно 99%, одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру. В некоторых вариантах осуществления энантиомерно обогащенный состав обладает более высокой эффективностью в отношении терапевтической пользы на единицу массы, чем рацемическая смесь этого состава.

[0034] В данном контексте, и если не указано иное, термины «твердая форма» и соответствующие термины относятся к физической форме, которая в основном не находится в жидком или газообразном состоянии. В данном контексте термины «твердая форма» и «твердые формы» охватывают полутвердые вещества. Твердые формы могут быть кристаллическими, аморфными, частично кристаллическими, частично аморфными или смесями данных форм.

[0035] Твердые формы, предложенные в данном документе, могут иметь разные степени кристалличности или упорядоченности решетки. Твердые формы, приведенные в настоящем документе, не ограничиваются какой-либо определенной степенью кристалличности или упорядоченности решетки и могут быть кристаллическими от 0 до 100%. Методы определения степени кристалличности известны обычным специалистам описаны, например, в Suryanarayanan, R., *X-Ray Power Diffractometry*, Physical Characterization of Pharmaceutical Salts, H.G. Brittain, Editor, MerceL Dekker, Murray Hill, N.J., 1995, стр. 187 – 199, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления, степень кристалличности твердых форм,

предложенных в данном документе, составляют примерно 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%.

[0036] В данном документе, и если не указано иное, термин «кристаллический» и связанные с ним термины, используемые в данном документе для описания вещества, компонента, продукта или формы, означают, что вещество, компонент, продукт или форма являются в основном кристаллическими, например, как определено с помощью рентгеновской дифракции. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); *The United States Pharmacopeia*, 23rd edition, 1843-1844 (1995).

[0037] В данном контексте, и если не указано иное, термины «кристаллическая форма», «кристаллические формы» и связанные с ними термины относятся к твердым формам, которые являются кристаллическими. Кристаллические формы включают однокомпонентные кристаллические формы и многокомпонентные кристаллические формы, и включают, но не ограничиваются этим, полиморфы, сольваты, гидраты и другие молекулярные комплексы, а также соли, сольваты солей, сокристаллы солей, другие молекулярные комплексы солей и их полиморфы. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма вещества может практически не содержать аморфные формы и/или другие кристаллические формы. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма вещества может содержать массовую долю менее 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% одной или нескольких аморфных форм и/или других кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма вещества может быть физически и/или химически чистой примерно на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90%.

[0038] Кристаллические формы вещества можно получать разными способами. К таким способам относятся, но не ограничиваются этим, перекристаллизация из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизация из растворителей, перекристаллизация в замкнутых пространствах, например, в нанопорах или капиллярах, перекристаллизация на поверхностях или подложках, таких как, например, полимеры, перекристаллизация в присутствии добавок, таких как, например, сокристаллические контр-молекулы, десольватация, дегидратация, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузия пара, сублимация, размол и измельчение с капельной подачей растворителя.

[0039] Если не указано иное, термины «полиморф», «полиморфная форма», «полиморфные формы» и связанные с ними термины в настоящем документе относятся к двум или более кристаллическим формам, состоящим по существу из одинаковой молекулы, молекул или ионов. Подобно разным кристаллическим формам разные полиморфы могут характеризоваться разными физическими свойствами, такими как, например, значения температуры плавления, скрытой теплоты плавления, растворимости, скорости растворения и/или колебательные спектры в результате разного расположения или конформации молекул или ионов в кристаллической решетке. Различия в физических свойствах, проявляемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость и плотность (важно для составления и изготовления продукта) и скорость растворения (важный фактор для биодоступности). Различия в стабильности могут быть результатом изменений химической реакционной способности (например, разного окисления, когда лекарственная форма обесцвечивается быстрее, если она состоит из одного полиморфа, чем когда она состоит из другого полиморфа) или механических изменений (например, таблетки крошатся при хранении, поскольку кинетически благоприятный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф), или и того, и другого (например, таблетки из одного полиморфа более подвержены разрушению при высокой влажности). В результате различий в растворимости/растворении в исключительном случае некоторые полиморфные переходы могут привести к отсутствию активности или, в другом исключительном случае - к токсичности. Кроме того, физические свойства кристалла могут быть важны при обработке (например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты или его может быть трудно отфильтровать и отмыть от примесей, а также форма и распределение частиц по размеру могут различаться между полиморфами).

[0040] В данном контексте, и если не указано иное, термин «аморфный», «аморфная форма» и используемые в данном документе родственные термины означают, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является в основном кристаллическим, как определено с помощью рентгеновской дифракции. В частности, термин «аморфная форма» описывает твердую форму с неупорядоченной структурой, т.е. твердую форму, в которой отсутствует дальний кристаллический порядок. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может практически не содержать других аморфных форм и/или кристаллических форм. В других вариантах осуществления аморфная форма вещества может содержать массовую долю менее чем

примерно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% одной или нескольких других аморфных форм и/или кристаллических форм. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой примерно на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90%. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может содержать дополнительные компоненты или ингредиенты (например, добавку, полимер или вспомогательное вещество, которое может служить для дальнейшей стабилизации аморфной формы). В определенных вариантах осуществления аморфная форма может быть твердым раствором

[0041] Аморфные формы вещества можно получать несколькими способами. Такие способы включают, но не ограничиваются этим, нагрев, охлаждение расплава, быстрое охлаждение расплава, испарение растворителя, быстрое испарение растворителя, десольватацию, сублимацию, размол, размол в шаровой мельнице, криоизмельчение, распылительную сушку и лиофилизацию.

[0042] Методы охарактеризации кристаллических форм и аморфных форм включают в себя, но не ограничиваются этим, термический гравиметрический анализ (ТГА), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), рентгеновскую порошковую дифрактометрию (XRPD), монокристалльную рентгеновскую дифрактометрию, вибрационную спектроскопию, например, инфракрасную (ИК) и рамановскую спектроскопию, твердотельную и растворную спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР), оптическую микроскопию, высокотемпературную оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ), электронный кристаллографический и количественный анализ (PSA), гранулометрический анализ, анализ поверхности, измерения растворимости, измерения растворения, элементный анализ и анализ Карла Фишера. Характеристические параметры ячеек можно определять с помощью одного или нескольких методов, таких как рентгеновская дифракция и нейтронная дифракция, включая монокристалльную и порошковую дифракцию. Методы, полезные для анализа данных порошковой дифракции, включают уточнение профиля, например, уточнение по Ритвельду, которое можно использовать, например, для анализа дифракционных пиков, связанных с одной фазой в образце, состоящей из более чем одной твердой фазы. Другие методы, полезные для анализа данных порошковой дифракции, включают индексацию элементарной ячейки, что позволяет специалисту в данной области техники определить параметры элементарной

ячейки образца, содержащего кристаллический порошок.

[0043] Твердые формы могут иметь разные физические характеристики, присущие только конкретной твердой форме, как, например, кристаллические формы, предложенные в данном документе. Эти данные можно получать различными методами, известными специалистам в данной области, включая, например, рентгеновскую порошковую дифракцию, дифференциальную сканирующую калориметрию, термогравиметрический анализ и спектроскопию ядерного магнитного резонанса. Данные, полученные с помощью этих методов, можно использовать для выявления конкретной твердой формы. Специалист в данной области техники может определить, является ли твердая форма одной из предложенных в данном документе форм, следуя одной из этих методик охарактеризации и определив, «совпадают» ли полученные данные с эталонными данными, которые представлены в данном документе как характерные для конкретной твердой формы. Специалист в данной области техники понимает, что, если полученные при охарактеризации данные «совпадают» с данными для эталонной твердой формы, то они соответствуют той же твердой форме, что и эталонная твердая форма. При анализе «совпадения» данных, специалист в области техники поймет, что отдельные точки в данных охарактеризации могут варьироваться в приемлемых пределах, но при этом описывать данную твердую форму, например, из-за экспериментальной ошибки и вариаций стандартного анализа от образца к образцу.

[0044] В соответствии с настоящим документом и, если не указано иное, термин «галоген» или аналогичные ему означают -F, -Cl, -Br или -I.

[0045] В данном контексте, и если не указано иное, термин «алкил» означает насыщенную, одновалентную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь. Примерами алкильных групп являются группы (C₁-C₆)алкила, такие как метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, *m*-бутил, пентил, изопентил, неопентил и гексил. Более длинные алкильные группы включают группы гептила, октила, нонила и децила. Алкильная группа может не содержать или содержать один или несколько подходящих заместителей. Алкильные группы также могут быть изотопологами распространенных в природе алкильных групп вследствие обогащения изотопами углерода и/или водорода (т.е. дейтерием или тритием). В данном контексте, и если не указано иное, термин «алкенил» означает неразветвленную или разветвленную

одновалентную углеводородную цепочку, которая содержит одну или несколько двойных связей углерод-углерод. В данном контексте, и если не указано иное, термин «алкинил» означает неразветвленную или разветвленную одновалентную углеводородную цепочку, которая содержит одну или несколько тройных связей углерод-углерод.

[0046] В данном контексте, и если не указано иное, термин «алкоксил» означает алкильную группу, которая связана с другой группой через атом кислорода (т.е. -O-алкил). Алкоксиальная группа может не содержать или содержать один или несколько подходящих заместителей. Примеры алкоксильных групп включают, но не ограничиваются этим, (C₁-C₆)алкоксильные группы, такие как -O-метил, -O-этил, -O-пропил, -O-изопропил, -O-2-метил-1-пропил, -O-2-метил-2-пропил, -O-2-метил-1-бутил, -O-3-метил-1-бутил, -O-2-метил-3-бутил, -O-2,2-диметил-1-пропил, -O-2-метил-1-пентил, -O-3-метил-1-пентил, -O-4-метил-1-пентил, -O-2-метил-2-пентил, -O-3-метил-2-пентил, -O-4-метил-2-пентил, -O-2,2-диметил-1-бутил, -O-3,3-диметил-1-бутил, -O-2-этил-1-бутил, -O-бутил, -O-изобутил, -O-*m*-бутил, -O-пентил, -O-изопентил, -O-неопентил и -O-гексил. Более длинные алкоксильные группы включают группы -O-гептил, -O-октил, -O-нонил и -O-децил. Алкоксильные группы также могут быть изотопологами распространенных в природе алкоксильных групп вследствие обогащения изотопами углерода, кислорода и/или водорода (т.е. дейтерием или тритием).

[0047] В данном контексте, и если не указано иное, термин «циклоалкил» или «карбоциклил» означает такой тип алкила, который является циклическим и содержит от 3 до 15, от 3 до 9, от 3 до 6 или от 3 до 5 атомов углерода без чередующихся или делокализованных двойных связей между атомами углерода. Он может содержать от 1 до 4 колец. Примерами незамещенных циклоалкилов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и адамантил. Циклоалкил может содержать один или несколько заместителей. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил может быть циклоалкилом, соединенным с арильной или гетероарильной группами.

[0048] В данном контексте, и если не указано иное, термин «гетероциклоалкил» или «гетероциклил» означает циклоалкил, в котором один или несколько - в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3 - атомов углерода заменены гетероатомами, такими как N, S, и O. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 15, от 3 до 9, от 3 до 6 или от 3 до 5 атомов углерода и гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил может быть гетероциклоалкилом, соединенным с арильной или гетероарильной группами. Если для обозначения гетероциклоалкильной группы используется префикс, такой как C₃₋₆, то число

углеводородов (3-6 в данном примере) также должно включать гетероатомы. Например, C₃₋₆ гетероциклоалкильная группа должна включать, например, тетрагидропиранил (пять атомов углерода и один гетероатом, заменяющий атом углерода).

[0049] В данном контексте, и если не указано иное, термин «арил» означает карбоциклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 14 атомов в кольце. Кольцевые атомы карбоциклической арильной группы представляют собой атомы углерода. Структуры арильных колец включают соединения, имеющие одну или несколько кольцевых структур, таких как моно-, би- или трициклические соединения, а также слитые бензо-карбоциклические фрагменты, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил и т.п. В частности, арильная группа может быть моно-, би- или трициклическим кольцом. К типичным арильным группам относятся фенил, антрацинил, фторенил, инденил, азуленил, фенантренил и нафтил.

[0050] В данном контексте, и если не указано иное, термин «гетероарил» относится к моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе, в некоторых вариантах осуществления состоящей из примерно 5-15 членов, где один или несколько - в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3 - атомов кольцевой системы представляют собой гетероатом, то есть элемент, не являющийся углеродом, включая, но не ограничиваясь этим, N, O или S. Гетероарильная группа может быть дополнительно соединена с бензольным кольцом. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются этим, фурил, имидазоллил, индолинил, пирролидинил, пиримидинил, тетразоллил, тиенил, пиридил, пирролил, N-метилпирролил, хинолинил и изохинолинил.

[0051] В данном контексте, и если не указано иное, термин «спирт» означает любое соединение, содержащее заместитель -ОН группу. Спиртовая группа может также быть изотопологом распространенных в природе спиртовых групп вследствие обогащения изотопами водорода (т.е. дейтерием или тритием).

[0052] В данном контексте, и если не указано иное, термин «амино» или «аминогруппа» означает одновалентную группу, описываемую формулами -NH₂, -NH(алкил), -NH(арил), -N(алкил)₂, -N(арил)₂ или -N(алкил)(арил). Аминогруппы также могут быть изотопологами распространенных в природе аминогрупп вследствие обогащения изотопами углерода, азота и/или водорода (т.е. дейтерием или тритием).

[0053] Если не указано иное, предложенные в данном документе соединения, включая промежуточные соединения, полезные для получения указанных здесь соединений, которые содержат реакционно-способные функциональные группы (такие как, но не ограничиваясь этим, карбоксил, гидроксил и аминогруппы), также включают их

защищенные производные. «Защищенные производные» — это соединения, в которых реакционно-способная положение или положения заблокированы одной или несколькими защитными группами (также называемыми блокирующими группами). Подходящими защитными группами для карбоксильных фрагментов являются бензил, *m*-бутил и тому подобное, а также их изотопологи. Подходящими защитными группами для аминогрупп и амидных групп являются ацетил, трифторацетил, *m*-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п. Подходящими защитными группами для гидроксила являются бензил и т.п. Другие подходящие защитные группы хорошо известны специалистам в данной области. Выбор и использование защитных групп и условия реакции для установки и удаления защитных групп описаны в «*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*», 4th edition, John Wiley & Sons, New York, 2007, который включен в настоящий документ в полном объеме.

[0054] К числу известных в области техники защитных групп для групп относятся те, которые подробно описаны в *T. W. Green, «Protective Groups in Organic Synthesis»*. Защитные группы для аминогрупп включают, но не ограничиваются этим, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, C_{1-10} алкил (например, аралкильные группы), C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоциклл, 3–14-членный гетероциклл, C_{6-14} арил, и 5–14-членные гетероарильные группы, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклл, гетероциклл, аралкил, арил и гетероарил независимо содержат 0, 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{dd} в качестве заместителей; где в каждом случае R^{aa} независимо выбирают из C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергаллоалкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3–14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5–14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклл, гетероциклл, арил и гетероарил независимо содержат 0, 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{dd} в качестве заместителей;

в каждом случае R^{bb} независимо выбирают из водорода, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3–14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5–14-членного гетероарила, или две группы R^{cc} , присоединенные к атому N, объединяются с образованием 3–14-членного гетероциклильного или 5–14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил,

алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил независимо содержат 0, 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{dd} в качестве заместителей.

в каждом случае R^{cc} независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3–14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, и 5-14-членного гетероарила, или две группы R^{cc} , присоединенные к атому N, объединяются с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил независимо содержат 0, 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{dd} в качестве заместителей.

в каждом случае R^{dd} независимо выбирают из водорода, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3–10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5–10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил независимо содержат 0, 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{gg} в качестве заместителей, или два присоединенных к одному и тому же атому R^{dd} заместителя могут объединяться с образованием $=O$ или $=S$.

в каждом случае R^{ee} независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-10} арила, 3-10-членного гетероциклила и 3-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил независимо содержат 0, 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{gg} в качестве заместителей;

в каждом случае R^{ff} независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3–10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, и 5-10-членного гетероарила, или две группы R^{ff} , присоединенные к атому N, объединяются с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил независимо содержат 0, 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{gg} в качестве заместителей; и

в каждом случае R^{sg} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкил, $-ON(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_3X$, $-NH(C_{1-6}$ алкил) $_2X$, $-NH_2(C_{1-6}$ алкил) X , $-NH_3X$, $-N(OC_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} алкил), $-N(OH)(C_{1-6}$ алкил), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкил, $-SS(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил), $-OC(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-OCO_2(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ алкил), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ алкил), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ алкил, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ алкил), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ алкил), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ алкил), $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ алкил, $-SO_2OC_{1-6}$ алкил, $-OSO_2C_{1-6}$ алкил, $-SOC_{1-6}$ алкил, $-Si(C_{1-6}$ алкил) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ алкил) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ алкил), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ алкил), $-C(=S)SC_{1-6}$ алкил, $-SC(=S)SC_{1-6}$ алкил, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ алкил), $-P(=O)(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ алкил) $_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} пергалогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} карбоциклл, C_{6-10} арил, 3–10-членный гетероциклл, 5–10-членный гетероарил; или два присоединенных к одному и тому же атому R^{sg} заместителя могут объединяться с образованием $=O$ или $=S$;

где X^- представляет собой контр-ион.

[0055] Как используется в настоящем документе, «контр-ион» — это отрицательно заряженная группа, связанная с положительно заряженным четвертичным амином, чтобы не нарушался электронный баланс. Иллюстративные контр-ионы включают ионы галогенов (например, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , сульфонатные ионы (например, метасульфонат, трифторметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорный сульфонат, нафтален-2-сульфонат, нафтален-1-сульфоокислота-5-сульфонат, этан-1-сульфоокислота-2-сульфонат и т.п.) и карбоксилатные ионы (например, ацетат, этаноат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолат и т.п.). В число контр-ионов также входят хиральные контр-ионы, некоторые из которых могут быть полезны для хирального разделения рацемических смесей. Иллюстративные хиральные контр-ионы включают (S)-(+)-миндальную кислоту, (D)-(+)-винную кислоту, (+)-2,3-дибензойл-D-винную кислоту, N-ацетил-L-лейцин и N-ацетил-L-фенилаланин.

[0056] Например, защитные группы для аминогрупп, такие как амидные группы (например, $-C(=O)R^{aa}$), включают, но не ограничиваются этим, формамид, ацетамид,

хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамид, производное *N*-бензоилфенилаланила, бензамид, *n*-фенилбензамид, *o*-нитрофенилацетамид, *o*-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (*N*'-дитиобензилоксикарбониламино)ацетамид, 3-(*n*-гидроксифенил)пропанамид, 3-(*o*-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(*o*-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(*o*-фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, *o*-нитроциннамид, производное *N*-ацетилметионина, *o*-нитробензамид и *o*-(бензоилоксиметил)бензамид.

[0057] Аминозащитные группы, такие как карбаматные группы (например, -C(=O)OR^{aa}) включают, но не ограничиваются этим, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)флуоренилметилкарбамат, 2,7-ди-*m*-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD-Fmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилкарбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметилкарбамат-2,2-дибромэтилкарбамат (DB-*t*-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Broc), 1-(3,5-ди-*m*-бутилфенил)-1-метилкарбамат (*t*-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(*N,N*-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, *m*-бутилкарбамат (Boc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, *N*-гидроксипиперидинилкарбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), *n*-метоксибензилкарбамат (Moz), *n*-нитробензилкарбамат, *n*-бромбензилкарбамат, *n*-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9-антриметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилкарбамат, 2-(*n*-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-дитианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Peoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, *m*-хлор-*n*-ацилоксибензилкарбамат, *n*-(дигидроксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tcroc), *m*-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, *o*-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(*o*-нитрофенил)метилкарбамат, *m*-

амилкарбамат, *S*-бензилтиокарбамат, *n*-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, *n*-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксикарбонилвинилкарбамат, *o*-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-йодэтилкарбамат, изоборинлкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, *n*-(*n'*-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(*n*-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, *n*-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-*m*-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

[0058] Аминозащитные группы, такие как сульфонамидные группы (например, $-S(=O)_2R^{aa}$), включают, но не ограничиваются этим, *n*-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β -триметилсилилэтилсульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

[0059] Другие аминозащитные группы включают, но не ограничиваются этим, производное фенотиазинил-(10)-карбонила, производное *N'*-*n*-толуолсульфониламинокарбонила, производное *N'*-фениламинотиокарбонила, производное *N*-бензоилфенилаланила, производное *N*-ацетилметионина, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, *N*-фталимид, *N*-дитиасукцинимид (Dts), *N*-2,3-дифенилмалеимид, *N*-2,5-диметилпиррол, *N*-1,1,4,4-тетраметилдисирилазациклопентановый аддукт (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-дибензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, *N*-метиламин, *N*-аллиламин, *N*-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), *N*-3-ацетоксипропиламин, *N*-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ил)амин, четвертичные соли аммония, *N*-бензиламин, *N*-ди(4-метоксифенил)метиламин, *N*-5-

дибензосубериламин, *N*-Трифенилметиламин (Tr), *N*-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (ММТг), *N*-9-фенилфторениламин (PhF), *N*-2,7-дихлор-9-флюоренилметиленамин, *N*-ферроценилметиламино (Fcm), *N*-2-пиколиламино *N'*-оксид, *N*-1,1-диметилтиометиленеамин, *N*-бензилиденамин, *N*-*n*-метоксибензилиденамин, *N*-дифенилметиленамин, *N*-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, *N*-(*N'*,*N'*-диметиламинометилен)амин, *N,N'*-изопропилидендиамин, *N*-*n*-нитробензилиденамин, *N*-салицилиденамин, *N*-5-хлорсалицилиденамин, *N*-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленеамин, *N*-циклогексиденамин, *N*-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, *N*-борановое производное, производное *N*-дифенилбориновой кислоты, *N*-[фенил(пентакарбонилхром- или вольфрам)карбонил]амин, *N*-меди хелат, *N*-цинк хелат, *N*-нитроамин, *N*-нитрозоамин, амина *N*-оксид, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидаты, дибензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфенамид, *o*-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинесульфенамид (Npys).

[0060] В данном контексте, и если не указано иное, термин «защитная группа гидроксила» относится к защитной группе, пригодной для предотвращения нежелательных реакций с участием гидроксильной группы. Примерами защитных групп гидроксила являются, но не ограничиваются этим, аллил, метил, 2-метоксиэтиоксиметил (MEM), метоксиметил (MOM), метокситиометил, *m*-бутоксиметил, три-изопропилсилилоксиметил (ТОМ), этил, 1-этоксипропил, изопропил, *m*-бутил, бензил, тритил (Tr), диметокситритил (DMT), монометокситритил (ММТ), *n*-метоксибензил (PMB), ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, пивалоил (Piv), бензоил, *n*-фенилбензоил, триметилсилил (TMS), триизопропилсилил (TIPS), *m*-бутилдиметилсилил (TBDMS) и тетрагидропиранил. Дополнительные примеры защитных групп гидроксила описаны в документе «*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*», 4-е издание, John Wiley & Sons, New York, 2007 г., который включен в настоящий документ в полном объеме.

[0061] В данном контексте, и если не указано иное, аббревиатуры или символы для групп или реагентов определены следующим образом: ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография; THF = тетрагидрофуран; CH₃CN= ацетонитрил; HOAc = уксусная кислота; DCM = дихлорметан; IPA = изопропиловый спирт; МТБЕ = метил-трет-бутиловый эфир, CPME = циклопентилметиловый эфир; DMF = диметилформамид; NMP

= N-метил-2-пирролидон; EtOAc = этилацетат; MsCl = мезилхлорид; DIEA = диизопропилэтиленамин; TEA = триэтиламин.

[0062] В данном контексте, и если не указано иное, термин «замещенный» или «замещение», если он используется для описания химической структуры или фрагмента, относится к производному этой структуры или фрагмента, при котором один или несколько атомов водорода заменены на такие заменители, как, помимо прочего: алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил; алкоксиалкил; ароил; галоген; галогеналкил (например, трифторметил); гетероциклоалкил; галогеналкоксил (например, трифторметоксил); гидроксил; алкоксил; циклоалкилоксил; гетероцилооксил; оксо-группа; алканоил; арил; гетероарил (например, индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил и пиримидил); арилалкил; алкиларил; гетероарил; гетероарилалкил; алкилгетероарил; гетероцило-группа; гетероциклоалкил-алкил; арилокси, алканоилокси-группа; аминогруппа; алкиламиногруппа; ариламиногруппа; арилалкиламиногруппа; циклоалкиламиногруппа; гетероциклоаминогруппа; моно- и ди-замещенные аминогруппы; алканоиламиногруппа; ароиламиногруппа; аралканоиламиногруппа; аминоалкил; карбамил (например, CONH₂); замещенный карбамил (например, CONH-алкил, CONH-арил, CONH-арилалкил или случаи, когда на азоте присутствуют два заместителя); карбонил; алкоксикарбонил; карбоксид; цианогруппа; сложноэфирная группа; группа простого эфира; гуанидино; нитрогруппа; сульфонил; алкилсульфонил; арилсульфонил; арилалкилсульфонил; сульфонамидная группа (например, SO₂NH₂); замещенная сульфонамидная группа; тиол; алкилтио; арилтиогруппа; арилалкилтиогруппа; циклоалкилтиогруппа; гетероциклотиогруппа; алкилтион; арилтион; и арилалкилтион. В некоторых вариантах осуществления сам заместитель может содержать один или несколько заместителей - химических групп, таких как описаны в данном документе, но не ограничиваясь ими.

[0063] В данном контексте, и если не указано иное, термин «примерно» используется для указания приблизительных значений. Например, термин «примерно» в контексте температур реакций, обозначает, что отклонения температуры в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, или 5% охвачены указанным значением температуры. Аналогичным образом, термин «примерно» в контексте продолжительности реакции обозначает отклонения в продолжительности реакции в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, или 5% и охвачены указанным периодом времени.

[0064] В данном контексте, и если не указано иное, термин «примерно» при использовании вместе с численным значением или диапазоном значений, которые

приводятся для характеристики конкретной твердой формы, например, конкретной температуры или интервала температур, таких как, например, температура плавления, дегидратации, десольватации или стеклования; изменения массы, как, например, изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержания растворителя или воды, в виде, например, массы или процента; или положения пика, как, например, при анализе с помощью ИК-, или рамановской спектроскопии, или XRPD; указывает на то, что значение или интервал значений может отклоняться в той степени, которая считается приемлемой для специалиста в данной области техники, и при этом описывать конкретную твердую форму. Например, в конкретных вариантах осуществления термин «примерно» в данном контексте указывает на то, что численное значение или диапазон значений может отличаться в пределах 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,25% от указанного значения или диапазона значений. Например, в некоторых вариантах осуществления положение пика XRPD может отличаться на $\pm 0,2$ градусов 2θ , но при этом описывая конкретный пик XRPD. В одном варианте осуществления значение положения пика XRPD может отличаться вплоть до $\pm 0,1$ градусов 2θ . Применяемая в данном документе тильда (т.е. «~») перед численным значением или диапазоном значений означает «примерно».

[0065] В данном контексте, и если не указано иное, термин «гидрогенизация» или «гидрирование» относится к химическому процессу, при котором атом водорода присоединяют в положении ненасыщенной связи.

[0066] В данном контексте, и если не указано иное, «изотополог» обозначает обогащенное изотопом соединение. Термин «обогащенный изотопами» относится к атому, характеризующемуся изотопным составом, отличным от изотопного состава этого атома, встречающегося в природе. «Обогащенный изотопом» также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, характеризующийся изотопным составом, отличным от изотопного состава этого атома, встречающегося в природе. Термин «изотопный состав» относится к количеству каждого присутствующего изотопа данного атома, а «естественный изотопный состав» относится к естественному изотопному составу или распространенности данного атома в природе.

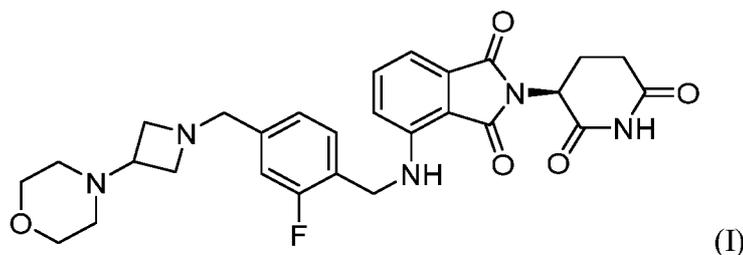
[0067] Раскрытие данного изобретения можно более полно понять из нижеследующего подробного описания и иллюстративных примеров, которые приведены в качестве примеров неограничительных вариантов осуществления.

[0068] Хотя большинство вариантов осуществления и примеров, приведенных в данном документе, направлены на (*S*)-энантиомер соединения, следует понимать, что

соответствующий (*R*)-энантиомер соединения может быть получен в ходе предложенных способов, если хиральный реактив, реагент, растворитель, катализатор, лиганд или тому подобное имеет обращенную стереохимическую структуру.

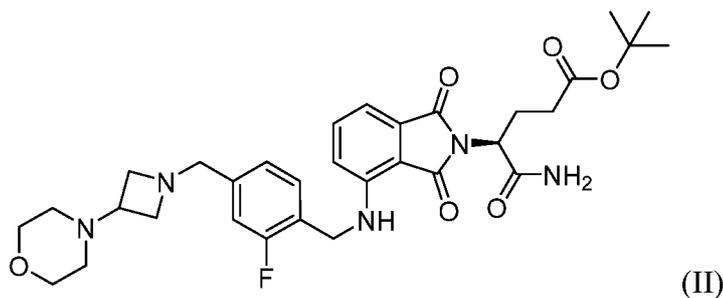
6.2 Способы

[0069] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (I):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающий:

(стадия 1.0) циклизацию соединения формулы (II):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, для получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога; и

(стадия 1.1) необязательно, преобразования соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в соль данного соединения.

[0070] В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии кислоты. В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии неорганической кислоты. В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии хлороводородной, серной, азотной или фосфорной кислоты. В одном варианте осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии хлороводородной кислоты.

[0071] В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии органической кислоты. В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии R^bCOOH, где R^b представляет собой водород, замещенный или

незамещенный C₁₋₁₀ алкил, замещенный или незамещенный C₁₋₁₀ галогеналкил или замещенный или незамещенный C₅₋₁₄ арил. В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии муравьиной, уксусной, трифторуксусной или бензойной кислоты.

[0072] В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии R^bSO₃H, где R^b представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, замещенный или незамещенный C₁₋₁₀ галогеналкил или замещенный или незамещенный C₅₋₁₄ арил. В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии сульфокислоты, бензолсульфокислоты, *n*-толуолсульфокислоты, камфорсульфокислоты, метансульфокислоты или трифторметансульфокислоты. В одном варианте осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии бензолсульфокислоты.

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог, получаемые на стадии 1.0, представляет собой соль соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления соль соединения формулы (I) может быть получена протонированием его одного или нескольких атомов азота. В некоторых вариантах осуществления солью соединения формулы (I) могут быть хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, ацетат, формиат, трифторацетат, бензоат, сульфонат, безилат, тозилат, камфорсульфонат, мезилат или трифлат соединения формулы (I). В одном варианте осуществления на стадии 1.0 получают безилатную соль соединения формулы (I). В одном варианте осуществления безилатная соль представляет собой бис-безилатную соль.

[0074] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (II) к кислоте составляет примерно от 1:4 до 1:7. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (II) к кислоте составляет примерно 1:5,5.

[0075] Стадию 1.0 можно проводить в растворителе, пригодном для циклизации. В некоторых вариантах осуществления растворителем является диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, циклопентилметиловый эфир, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, этилацетат, изопропилацетат, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропиловый спирт, вода, дихлорметан, диметилформамид, диметилсульфоксид, глим, диглим, диметилацетамид или N-метил-2-пирролидон или их смесь. В одном варианте осуществления растворителем является ацетонитрил. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и метил-трет-бутилового эфира. В еще одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь ацетонитрила

и изопропилацетата. В ещё одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь ацетонитрила, метилтетрагидрофурана и, необязательно, воды.

[0076] В некоторых вариантах осуществления воду добавляют только в стехиометрическом количестве. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (II) к воде составляет от 1:1 до 1:3. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (II) к воде составляет 1:2.

[0077] Стадию 1.0 можно проводить при температуре реакции, подходящей для протекания реакции циклизации. В некоторых вариантах осуществления температура реакции составляет от примерно 20°C до примерно 100°C. В некоторых вариантах осуществления стадию 1.0 проводят при температуре кипения растворителя. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 55°C.

[0078] В некоторых вариантах осуществления продолжительность реакции на стадии 1.0 составляет от примерно 10 часов до примерно 20 часов. В одном варианте осуществления продолжительность реакции составляет примерно 16 часов.

[0079] В одном варианте осуществления стадию 1.0 проводят в присутствии бензолсульфокислоты, растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и метилтетрагидрофурана, в результате получают бис-безилатную соль соединения формулы (I).

[0080] В некоторых вариантах осуществления на стадии 1.1 соединение формулы (I) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог переводят в другую соль данного соединения. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог переводят в гидрохлоридную соль данного соединения.

[0081] В некоторых вариантах осуществления на стадии 1.1 соль соединения формулы (I) приводят в контакт с щелочным водным раствором, который затем подкисляют. В некоторых вариантах осуществления щелочной водный раствор состоит из раствора бикарбоната. В некоторых вариантах осуществления подкисление включает в себя добавление хлористоводородной кислоты или ее раствора.

[0082] В некоторых вариантах осуществления стадию 1.1 проводят в двухфазной смеси, состоящей из водного раствора и органического растворителя. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, циклопентилметиловый эфир, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, этилацетат, изопропилацетат, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропиловый спирт, дихлорметан, диметилформамид, диметилсульфоксид, глим,

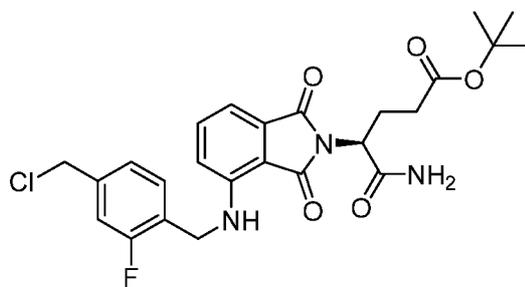
диглим, диметилацетамид или N-метил-2-пирролидон или их смесь. В одном варианте осуществления органическим растворителем является метилтетрагидрофуран. В другом варианте осуществления органическим растворителем является смесь этилацетата или изопропилового спирта.

[0083] В некоторых вариантах осуществления стадию 1.1 проводят при температуре реакции от примерно 0°C до примерно 25°C. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 15°C.

[0084] В одном варианте осуществления стадии 1,1 бис-безилатную соль соединения формулы (I) преобразуют в гидрохлоридную соль соединения формулы (I). В одном варианте осуществления бис-безилатную соль (например, в растворителе смеси этилацетата или изопропилового спирта) нейтрализуют или подщелачивают добавлением водного раствора бикарбоната калия, а затем подкисляют добавлением хлороводородной кислоты, чтобы получить гидрохлоридную соль. В одном варианте осуществления гидрохлоридную соль подвергают дальнейшему влажному и/или совместному измельчению.

[0085] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (II) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающие:

(стадия 2.а) взаимодействие соединения формулы (II-A):



(II-A)

или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 4-(азетидин-3-ил)морфолином или его солью.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соль 4-(азетидин-3-ил)морфолина используют в качестве одного из исходных материалов на стадии 2.а. В одном варианте осуществления используют гидрохлоридную соль 4-(азетидин-3-ил)морфолина.

[0087] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (II-A) к 4-(азетидин-3-ил)морфолину или его соли составляет от примерно 2:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (II-A) к 4-(азетидин-3-ил)морфолину или его соли составляет примерно 1:1.

[0088] В некоторых вариантах осуществления стадию 2.а проводят в присутствии

основания. В некоторых вариантах осуществления стадию 2.a проводят в присутствии азотсодержащего основания. В некоторых вариантах осуществления стадию 2.a проводят в присутствии NH_4OH , триэтиламина, диизопропилэтиламина (DIEA), пиридина, лутидина, 4-диметиламинопиридина, имидазола или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). В одном варианте осуществления основанием является диизопропилэтиламин (DIEA).

[0089] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (II-A) к основанию составляет от примерно 1:2 до примерно 1:4. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (II-A) к основанию составляет примерно 1:3.

[0090] Стадию 2.a можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является диметилсульфоксид.

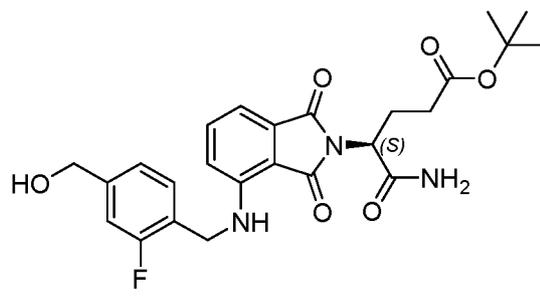
[0091] В некоторых вариантах осуществления стадию 2.a. проводят при температуре реакции от примерно 0°C до примерно 40°C . В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 30°C .

[0092] В некоторых вариантах осуществления продолжительность реакции на стадии 2.a составляет от примерно 8 часов до примерно 24 часов. В одном варианте осуществления продолжительность реакции составляет примерно 16 часов.

[0093] В одном варианте осуществления соединение формулы (II-A) реагирует с гидрохлоридом 4-(азетидин-3-ил)морфолина в присутствии диизопропилэтиламина в качестве основания, молярное отношение соединения формулы (II-A) к 4-(азетидин-3-ил)морфолину составляет примерно 1:1, молярное отношение соединения формулы (II-A) к основанию составляет примерно 1:3, растворителем является диметилсульфоксид. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 30°C , а продолжительность реакции — примерно 16 часов. В одном варианте осуществления соединение формулы (II) очищают селективным экстрагированием этилацетатом с последующим хроматографическим разделением на силикагеле.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (II-A) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающие:

(стадия 2.b) хлорирование соединения формулы (II-B):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога.

[0095] Стадию 2.b можно проводить в присутствии любого хлорирующего реагента, пригодного для хлорирования. В некоторых вариантах осуществления хлорирующим реагентом является тионилхлорид, оксалилхлорид, треххлористый фосфор или мезилхлорид (MsCl). В одном варианте осуществления хлорирующим реагентом является мезилхлорид (MsCl).

[0096] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (II-B) к хлорирующему реагенту составляет от примерно 1:1 до примерно 1:3. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (II-B) к хлорирующему реагенту составляет примерно 1:2.

[0097] В некоторых вариантах осуществления стадию 2.b. проводят в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления стадию 2.b. проводят в присутствии азотсодержащего основания. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой NH_4OH , триэтиламин, диизопропилэтиламин (DIEA), пиридин, 4-диметиламинопиридин, имидазол или 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). В одном варианте осуществления основанием является диизопропилэтиламин (DIEA).

[0098] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (II-B) к основанию составляет от примерно 1:2 до примерно 1:4. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (II-B) к основанию составляет примерно 1:3.

[0099] Стадию 2.b можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является N-метил-2-пирролидон.

[00100] В некоторых вариантах осуществления стадию 2.b. проводят при температуре реакции от примерно -5°C до примерно 40°C . В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 30°C .

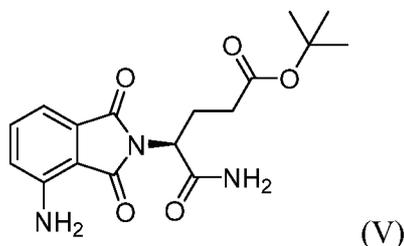
[00101] В некоторых вариантах осуществления продолжительность реакции на стадии 2.b составляет от примерно 6 часов до примерно 24 часов. В одном варианте осуществления продолжительность реакции составляет примерно 12 часов.

[00102] В одном варианте осуществления соединение формулы (II-B) реагирует с

мезилхлоридом в присутствии диизопропилэтиламина в качестве основания, молярное отношение соединения формулы (II-B) к мезилхлориду составляет примерно 1:2, молярное отношение соединения формулы (II-B) к основанию — примерно 1:3, а растворителем является N-метил-2-пирролидон. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 30°C, а продолжительность реакции — примерно 12 часов. В одном варианте осуществления соединение формулы (II-A) очищают селективным экстрагированием в метил-трет-бутиловом эфире с последующим хроматографическим разделением на силикагеле.

[00103] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (II-B) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающие:

(стадия 2.с) взаимодействие соединения формулы (V):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 2-фтор-4-(гидрокси метил)бензальдегидом.

[00104] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к 2-фтор-4-(гидрокси метил)бензальдегиду составляет от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к 2-фтор-4-(гидрокси метил)бензальдегиду составляет примерно 1:1,3.

[00105] В некоторых вариантах осуществления стадию 2.с. проводят в присутствии восстановителя. В некоторых вариантах осуществления восстановителем является борогидридный реагент. В некоторых вариантах осуществления борогидридным реагентом является борогидрид натрия, три(ацетокси)борогидрид натрия или цианоборогидрид натрия. В одном варианте осуществления борогидридным реагентом является цианоборогидрид натрия.

[00106] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к восстановителю составляет от примерно 1:1 до примерно 1:3. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к восстановителю составляет примерно 1:1,5.

[00107] В некоторых вариантах осуществления стадию 2.с. проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления стадию 2.с. проводят в присутствии

кислотного катализатора. В некоторых вариантах осуществления стадию 2.с проводят в присутствии катализатора - кислоты Льюиса. В некоторых вариантах осуществления катализатором на основе кислоты Льюиса является тетра(изопропоксид) титана или дихлорид цинка. В других вариантах осуществления стадию 2.с проводят в присутствии катализатора - кислоты Брэнстеда. В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе кислоты Брэнстеда является органической кислотой. В некоторых вариантах осуществления органическая кислота представляет собой карбоновую кислоту, имеющую формулу $R^b\text{COOH}$, где R^b представляет собой водород, замещённый или незамещённый C_{1-10} алкил, замещённый или незамещённый C_{1-10} галогеналкил или замещённый или незамещённый C_{5-14} арил. В некоторых вариантах осуществления катализатором на основе кислоты Брэнстеда является муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или бензойная кислота. В одном варианте осуществления стадию 2.с проводят в присутствии трифторуксусной кислоты.

[00108] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к катализатору составляет от примерно 1:4 до примерно 1:6. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к катализатору составляет примерно 1:5.

[00109] Стадию 2.с можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является дихлорметан.

[00110] В некоторых вариантах осуществления стадию 2.с проводят при температуре реакции от примерно -5°C до примерно 40°C . В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 30°C .

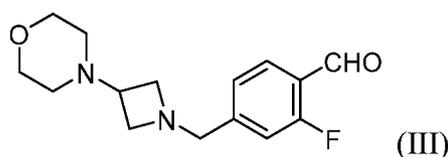
[00111] В некоторых вариантах осуществления продолжительность реакции на стадии 2.с составляет от примерно 0,5 часа до примерно 5 часов. В одном варианте осуществления продолжительность реакции составляет примерно 2,5 часа.

[00112] В одном варианте осуществления соединение формулы (V) реагирует с 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегидом и цианоборогидридом натрия в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора, молярное отношение соединения формулы (V) к 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегиду составляет примерно 1:1,3, молярное отношение соединения формулы (V) к цианоборогидриду натрия составляет примерно 1:1,5, молярное отношение соединения формулы (V) к трифторуксусной кислоте составляет примерно 1:5, и растворителем является дихлорметан. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 30°C , а продолжительность реакции — примерно 2,5 часов. В одном варианте осуществления

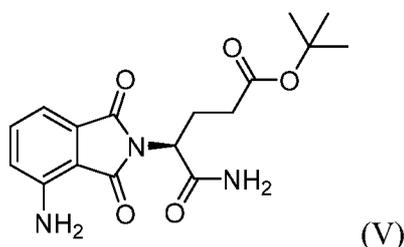
соединение формулы (II-B) очищают гашением метанолом с последующим хроматографическим разделением на силикагеле.

[00113] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (II) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающие:

(стадия 2.0) взаимодействие соединения формулы (III):



или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с соединением формулы (V):



или его солью, сольватом, гидратом, энантиомером, смесью энантиомеров или изотопологом.

[00114] В некоторых вариантах осуществления на стадии 2.0 используют соль соединения формулы (III). В одном варианте осуществления соль представляет собой гидрохлорид. В одном варианте осуществления соль представляет собой оксалат. В одном варианте осуществления соль представляет собой бис-оксалат. В одном варианте осуществления соль представляет собой дигидрохлоридную соль.

[00115] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к соединению формулы (III) составляет от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к соединению формулы (III) составляет примерно 1:1,2.

[00116] В некоторых вариантах осуществления стадию 2,0 проводят в присутствии восстановителя. В некоторых вариантах осуществления восстановителем является борогидридный реагент. В некоторых вариантах осуществления борогидридным реагентом является борогидрид натрия, три(ацетокси)борогидрид натрия или цианоборогидрид натрия. В одном варианте осуществления борогидридным реагентом является три(ацетокси)борогидрид натрия.

[00117] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к восстановителю составляет от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к восстановителю

составляет примерно 1:1,5.

[00118] В некоторых вариантах осуществления стадию 2.0 проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления стадию 2.0 проводят в присутствии кислотного катализатора. В некоторых вариантах осуществления стадию 2.0 проводят в присутствии катализатора - кислоты Льюиса. В некоторых вариантах осуществления катализатором на основе кислоты Льюиса является тетра(изопропоксид) титана или дихлорид цинка. В других вариантах осуществления стадию 2.0 проводят в присутствии катализатора - кислоты Брэнстеда. В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе кислоты Брэнстеда является органической кислотой. В некоторых вариантах осуществления органическая кислота представляет собой карбоновую кислоту, имеющую формулу $R^b\text{COOH}$, где R^b представляет собой водород, замещённый или незамещённый C_{1-10} алкил, замещённый или незамещённый C_{1-10} галогеналкил или замещённый или незамещённый C_{5-14} арил. В некоторых вариантах осуществления катализатором на основе кислоты Брэнстеда является муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или бензойная кислота. В одном варианте осуществления стадию 2.0 проводят в присутствии трифторуксусной кислоты.

[00119] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к катализатору составляет от примерно 1:1 до примерно 1:5. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (V) к катализатору составляет примерно 1:3.

[00120] Стадию 2.0 можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является ацетонитрил.

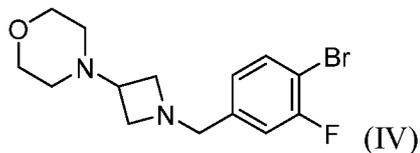
[00121] В одном варианте осуществления проводят реакцию соединения формулы (V) с дигидрохлоридной солью соединения формулы (III) и три(ацетокси)борогидридом натрия в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора, а молярное отношение соединения формулы (V) к соединению формулы (III) составляет примерно 1:1,2.

[00122] В одном иллюстративном варианте осуществления проводят реакцию соединения формулы (V) с бис-оксалатом соединения формулы (III) и три(ацетокси)борогидридом натрия в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора, а молярное отношение соединения формулы (V) к соединению формулы (III) составляет примерно 1:1,2.

[00123] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (III) или его соли, сольвата, гидрата или

изотополога, включающие:

(стадия 3,0) взаимодействие соединения формулы (IV):



или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с источником формальдегида.

[00124] В некоторых вариантах осуществления соль соединения формулы (IV) сначала преобразуют в форму свободного основания соединения формулы (IV) перед реакцией с источником формальдегида. В некоторых вариантах осуществления форму свободного основания соединения формулы (IV) получают путем контакта соли соединения формулы (IV) с щелочным водным раствором и, необязательно, органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления форму свободного основания соединения формулы (IV) получают путем приведения соли соединения формулы (IV) в контакт с щелочным водным раствором и, необязательно, органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления форму свободного основания соединения формулы (IV) очищают и/или выделяют перед реакцией с источником формальдегида. В некоторых вариантах осуществления щелочным водным раствором является водный раствор гидроксида натрия. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (IV) к гидроксиду натрия составляет примерно 1:2,8. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является метил-трет-бутиловый эфир.

[00125] В одном варианте осуществления соль соединения формулы (IV) представляет собой соль метансульфокислоты. В одном варианте осуществления соль представляет собой бис(соль метансульфокислоты).

[00126] Стадию 3.0 можно проводить в присутствии любого подходящего для реакции источника формальдегида. В некоторых вариантах осуществления источником формальдегида является параформальдегид, 1,3,5-триоксан или диметилформамид (DMF). В одном варианте осуществления источником формальдегида является диметилформамид (DMF).

[00127] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (IV) к источнику формальдегида составляет от примерно 1:1 до примерно 1:3. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (IV) к источнику формальдегида составляет примерно 1:1,9.

[00128] В некоторых вариантах осуществления стадию 3.0 происходит в

присутствии металлоорганического реагента. В некоторых вариантах осуществления стадию 3.0 проводят в присутствии органолитиевого, органомагниевого или органоцинкового реагента. В некоторых вариантах осуществления стадию 3.0 проводят в присутствии органомагниевого реагента. В одном варианте осуществления органомагниевым реагентом является $iPrMgCl \cdot LiCl$.

[00129] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения формулы (IV) к металлоорганическому реагенту составляет от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (IV) к металлоорганическому реагенту составляет примерно 1:1,6.

[00130] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) преобразуют в металлоорганический реагент на стадии 3.0. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический реагент образуется *in situ*, или его выделяют оттуда. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) преобразуют в органолитиевый, органомагниевый или органоцинковый реагент. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) преобразуют в органомагниевый реагент. В некоторых вариантах осуществления органомагниевый реагент образуется при контакте соединения формулы (IV) с формой металла магния и, необязательно, катализатором. В другом варианте осуществления органомагниевый реагент образуется при контакте соединения формулы (IV) с $iPrMgCl \cdot LiCl$.

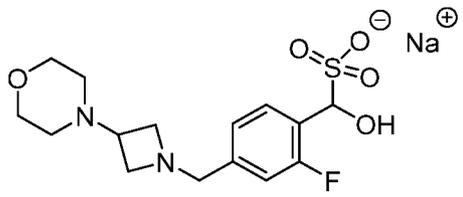
[00131] Стадию 3.0 можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является тетрагидрофуран (THF), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) или диметилформамид (DMF) или их смесь. В другом варианте осуществления растворителем является тетрагидрофуран.

[00132] В некоторых вариантах осуществления стадию 3.0 проводят при температуре реакции от примерно -30 до примерно $10^{\circ}C$. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно $-20^{\circ}C$.

[00133] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III), полученное на стадии 3.0, преобразуют в соль данного соединения. В одном варианте осуществления соль представляет собой гидрохлорид. В другом варианте осуществления соль представляет собой дигидрохлоридную соль. В некоторых вариантах осуществления соль получают взаимодействием соединения формулы (III) с хлористоводородной кислотой. В одном варианте осуществления соединение формулы (III) подвергают взаимодействию с хлористоводородной кислотой в растворителе из смеси метилтетрагидрофурана, изопропилового спирта (IPA) и воды.

[00134] В некоторых вариантах осуществления этот способ дополнительно включает в себя:

(стадия 3.a) взаимодействие соединения формулы (III) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога, полученного на стадии 3.0, с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ для получения соединения сульфоната натрия формулы:



или его соли, сольвата, гидрата или изотополога и

(стадия 3.b) перевода соединения сульфоната натрия в соединение формулы (III) или его соль, сольват, гидрат или изотополог.

[00135] В некоторых вариантах осуществления форму свободного основания соединения формулы (III) выделяют на стадии 3.0 и затем проводят реакцию с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ на стадии 3.a. В некоторых вариантах осуществления $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ вносят в виде раствора в протонном растворителе. В одном варианте осуществления $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ вносят в виде раствора в этаноле или воде или в их комбинации. В других вариантах осуществления $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ вносят в твердом виде.

[00136] В некоторых вариантах осуществления стадию 3.b проводят в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления стадию 3.b происходит в присутствии основания щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид, карбонат, гидрокарбонат, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основанием является LiOH , NaOH , KOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 , NaH_2PO_4 или KH_2PO_4 . В одном варианте осуществления основанием является карбонат натрия (Na_2CO_3).

[00137] Стадию 3.b можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь с этилацетатом (EtOAc) или водой или их смесь.

[00138] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III), полученное на стадии 3.b, преобразуют в соль соединения. В одном варианте осуществления соль представляет собой соль щавелевой кислоты. В одном варианте осуществления соль представляет собой бис(соль щавелевой кислоты). В некоторых вариантах осуществления соль получают взаимодействием соединения формулы (III) с

щавелевой кислотой. В одном варианте осуществления соединения формулы (III) подвергают взаимодействию с щавелевой кислотой в растворителе, состоящем из изопропилового спирта (IPA) или воды или их смеси.

[00139] В одном варианте осуществления соединения формулы (IV) взаимодействует с диметилформамидом в присутствии $iPrMgCl \cdot LiCl$ в растворителе - тетрагидрофуране; выделяют форму свободного основания соединения формулы (III); затем добавляют раствор $Na_2S_2O_5$ в этаноле и воде; затем соединение сульфоната натрия вводят в реакцию с карбонатом натрия в растворителе из смеси этилацетата и воды. В одном варианте осуществления соединения формулы (III) преобразуют в бис(соль щавелевой кислоты) путём обработки соединения формулы (III) щавелевой кислотой в растворителе из смеси изопропилового спирта (IPA) и воды.

[00140] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (IV) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога, включающие:

(стадия 4.0) взаимодействие 4-(азетидин-3-ил)морфолина или его соли с 4-бром-3-фторбензальдегидом.

[00141] В некоторых вариантах осуществления на стадии 4.0 используют соль 4-(азетидин-3-ил)морфолина. В одном варианте осуществления используют гидрохлоридную соль 4-(азетидин-3-ил)морфолина. В одном варианте осуществления молярное отношение 4-бром-3-фторбензальдегида к 4-(азетидин-3-ил)морфолина гидрохлориду составляет примерно 1:1.

[00142] В некоторых вариантах осуществления стадию 4.0 проводят в присутствии восстановителя. В некоторых вариантах осуществления восстановителем является борогидридный реагент. В некоторых вариантах осуществления борогидридным реагентом является борогидрид натрия, три(ацетокси)борогидрид натрия или цианоборогидрид натрия. В одном варианте осуществления борогидридным реагентом является три(ацетокси)борогидрид натрия. В одном варианте осуществления молярное отношение 4-бром-3-фторбензальдегида к 3(ацетокси)борогидриду натрия составляет примерно 1:1,7.

[00143] В некоторых вариантах осуществления стадию 4.0 проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления стадию 4.0 проводят в присутствии кислотного катализатора. В некоторых вариантах осуществления стадию 4.0 проводят в присутствии катализатора - кислоты Льюиса. В некоторых вариантах осуществления катализатором на основе кислоты Льюиса является тетра(изопропоксид) титана или

дихлорид цинка. В других вариантах осуществления стадию 4.0 проводят в присутствии катализатора - кислоты Брэнстеда. В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе кислоты Брэнстеда является органической кислотой. В некоторых вариантах осуществления катализатором на основе кислоты Брэнстеда является муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или бензойная кислота. В одном варианте осуществления источником кислоты является соль гидрохлоридную соль 4-(азетидин-3-ил)морфолина.

[00144] Стадию 4.0 можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является ацетонитрил.

[00145] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV), полученное на стадии 4.0, преобразуют в соль данного соединения. В одном варианте осуществления соль представляет собой соль лимонной кислоты (т.е. цитрат). В одном варианте осуществления соль представляет собой цитрат или бис-цитрат. В одном варианте осуществления соль представляет собой соль метансульфо кислоты. В одном варианте осуществления соль метансульфо кислоты представляет собой бис(соль метансульфо кислоты). В одном варианте осуществления на стадии 4.0 цитрат соединения формулы (IV) преобразуют в соль метансульфо кислоты соединения формулы (IV).

[00146] В некоторых вариантах осуществления на стадии 4.0 соль лимонной кислоты соединения формулы (IV) образуется при реакции соединения формулы (IV) с лимонной кислотой. В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (IV) с лимонной кислотой проводят в растворителе - циклопентилметилового эфира.

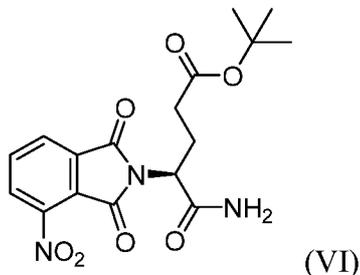
[00147] В некоторых вариантах осуществления на стадии 4.0 соль метансульфо кислоты соединения формулы (IV) получают путем обработки соли лимонной кислоты соединения формулы (IV) щелочным водным раствором, а затем подкислением метансульфо кислотой. В некоторых вариантах осуществления соль лимонной кислоты соединения формулы (IV) обрабатывают водным раствором гидроксида натрия, необязательно в присутствии растворителя - циклопентилметилового эфира. В некоторых вариантах осуществления подкисление метансульфо кислотой проводят в присутствии растворителя - метанола или циклопентилметилового эфира или их смеси.

[00148] В одном варианте осуществления 4-бром-3-фторбензальдегид подвергают взаимодействию с 4-(азетидин-3-ил)морфолина гидрохлоридом и три(ацетокси)борогидридом; а соединение формулы (IV), необязательно, преобразуют сначала в соль лимонной кислоты соединения, а затем соль лимонной кислоты

преобразуют в соль метансульфокислоты соединения.

[00149] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (V) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающие:

(стадия 5.0) восстановление соединения формулы (VI):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога.

[00150] В некоторых вариантах осуществления стадию 5.0 проводят в условиях гидрогенизации. В одном варианте осуществления гидрогенизацию проводят в присутствии водорода. В других вариантах осуществления гидрогенизацию проводят в условиях гидрирования с переносом водорода (ГПВ). В некоторых вариантах осуществления условия для ГПВ включают применение циклогексена, циклогексадиена, муравьиную кислоту или формиат аммония.

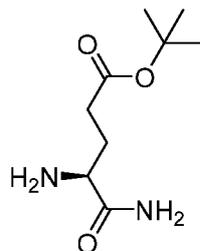
[00151] В некоторых вариантах осуществления стадию 5.0 проводят в присутствии катализатора на основе палладия, платины, родия или рутения на различных носителях, которые включают угли, глины, керамику, или целит. В некоторых вариантах осуществления гидрогенизацию проводят в присутствии палладиевого катализатора. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой палладий на угле (Pd/C).

[00152] Стадию 5.0 можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является изопропиловый спирт (IPA).

[00153] В одном иллюстративном варианте осуществления соединение формулы (VI) подвергают реакции с газообразным водородом в присутствии палладия на угле в качестве катализатора.

[00154] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (VI) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающие:

(стадия 6.0) взаимодействие (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата формулы:



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 3-нитрофталевым ангидридом.

[00155] В некоторых вариантах осуществления на стадии 6.0 используют соль (S)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата. В одном варианте осуществления используют гидрохлоридную соль (S)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата.

[00156] В некоторых вариантах осуществления стадию 6.0 проводят в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой азотсодержащее основание. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой NH_4OH , триэтиламин, диизопропилэтиламин (DIEA), пиридин, лутидин, 4-диметиламинопиридин, имидазол или 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). В одном варианте осуществления основание является лутидин. В одном варианте осуществления лутидин представляет собой 2,3-лутидин, 2,4-лутидин, 2,5-лутидин, 2,6-лутидин, 3,4-лутидин или 3,5-лутидин, или их смесь.

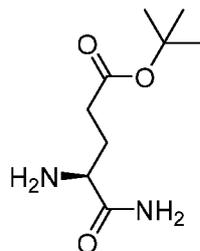
[00157] В некоторых вариантах осуществления стадию 6.0 проводят в присутствии активирующего реагента. В одном варианте осуществления активирующим реагентом является 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI).

[00158] Стадию 6.0 можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь диметилформаида (DMF), этилацетата (EtOAc) и метилтетрагидрофурана.

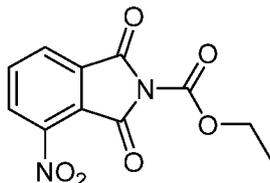
[00159] В одном варианте осуществления гидрохлоридная соль (S)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата взаимодействует с 3-нитрофталевым ангидридом в присутствии лутидина в качестве основания и 1,1'-карбонилдиимидазола в качестве активирующего реагента.

[00160] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения соединения формулы (VI) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающие:

(стадия 6.а) взаимодействие (S)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата формулы:



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилатом формулы:



[00161] В некоторых вариантах осуществления на стадии 6.a используют соль (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата. В одном варианте осуществления используют гидрохлоридную соль (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата.

[00162] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата к этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилату составляет от примерно 1:2 до 2:1. В одном варианте осуществления молярное отношение (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата к этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилату составляет примерно 1:1.

[00163] В некоторых вариантах осуществления стадию 6.a проводят в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой азотсодержащее основание. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой NH_4OH , триэтиламин, диизопропилэтиламин (DIEA), пиридин, лутидин, 4-диметиламинопиридин, имидазол или 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). В одном варианте осуществления основанием является диизопропилэтиламин (DIEA).

[00164] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата к основанию составляет от примерно 1:1 до 1:2. В одном варианте осуществления молярное отношение (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата к основанию составляет примерно 1:1,4.

[00165] Стадию 6.a можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является тетрагидрофуран.

[00166] В некоторых вариантах осуществления стадию 6.a проводят при температуре реакции от примерно 60°C до примерно 80°C. В одном варианте

осуществления температура реакции составляет примерно 68°C.

[00167] В некоторых вариантах осуществления продолжительность реакции на стадии 6.a составляет от примерно 6 часов до примерно 18 часов. В одном варианте осуществления продолжительность реакции составляет примерно 10 часов.

[00168] В одном иллюстративном варианте осуществления (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноат вводят в реакцию с этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилатом в присутствии диизопропилэтиламина в качестве основания, молярное отношение (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата к этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилату составляет примерно 1:1, молярное отношение (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата к диизопропилэтилмину составляет примерно 1:1,4, растворителем является тетрагидрофуран. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 68°C, а продолжительность реакции — примерно 10 часов. В одном варианте осуществления соединение формулы (VI) очищают осаждением метил-трет-бутиловым эфиром, экстрагированием дихлорметаном и перетиранием со смесью гексана и этилацетата.

[00169] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы получения этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолина-2-карбоксилата, включающие: (стадия 6.b) взаимодействие 4-нитроизоиндолин-1,3-диона с этилхлорформиатом.

[00170] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение 4-нитроизоиндолин-1,3-диона к этилхлорформиату составляет от примерно 2:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное отношение 4-нитроизоиндолин-1,3-диона к этилхлорформиату составляет примерно 1:1,25.

[00171] В некоторых вариантах осуществления стадию 6.b проводят в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой азотсодержащее основание. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой NH₄OH, триэтиламин, диизопропилэтиламин (DIEA), пиридин, лутидин, 4-диметиламинопиридин, имидазол или 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). В одном варианте осуществления основанием является триметиламин (TEA).

[00172] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение 4-нитроизоиндолин-1,3-диона к основанию составляет от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное отношение 4-нитроизоиндолин-1,3-диона к основанию составляет примерно 1:1,13.

[00173] Стадию 6.b можно проводить в подходящем для реакции растворителе. В одном варианте осуществления растворителем является диметилформамид. В одном

варианте осуществления используют безводный диметилформамид.

[00174] В некоторых вариантах осуществления стадию 6.b проводят при температуре реакции от примерно 0°C до примерно 30°C. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 22°C.

[00175] В некоторых вариантах осуществления продолжительность реакции на стадии 6.b составляет от примерно 6 часов до примерно 18 часов. В одном варианте осуществления продолжительность реакции составляет примерно 10 часов.

[00176] В одном варианте осуществления 4-нитроизоиндолин-1,3-дион взаимодействует с этилхлорформиатом в присутствии диизопропилэтиламина в качестве основания, молярное отношение 4-нитроизоиндолин-1,3-диона к этилхлорформиату составляет примерно 1:1,25, молярное отношение 4-нитроизоиндолин-1,3-диона к диизопропилэтиламину составляет примерно 1:1,13, и растворителем является диметилформамид. В одном варианте осуществления температура реакции составляет примерно 22°C, а продолжительность реакции — примерно 10 часов. В одном варианте осуществления 4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилат необязательно очищают фильтрацией с последующим селективным экстрагированием этилацетатом.

[00177] В некоторых случаях описанные здесь способы приводят к повышению хиральной чистоты одного или нескольких промежуточных продуктов и/или продуктов в ходе всего синтеза.

[00178] В некоторых случаях описанные здесь способы приводят к снижению содержания примесей в одном или нескольких промежуточных продуктах и/или продуктах в ходе всего синтеза.

[00179] В некоторых случаях описанные здесь способы приводят к более конвергентному синтезу одного или нескольких промежуточных продуктов и/или продуктов в ходе всего синтеза.

[00180] Это изобретение охватывает все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления.

[00181] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающий:

(стадия 1.0) циклизацию соединения формулы (II) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога для получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога и

(стадия 1.1) необязательно, преобразования соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в соль данного соединения;

где соединение формулы (II) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 2.0) взаимодействие соединения формулы (III) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с соединением формулы (V) или его солью, сольватом, гидратом, энантиомером, смесью энантиомеров или изотопологом;

где соединение формулы (III) или его соль, сольват, гидрат или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 3.0) взаимодействие соединения формулы (IV) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с источником формальдегида;

где соединение формулы (IV) или его соль, сольват, гидрат или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 4.0) взаимодействие 4-(азетидин-3-ил)морфолина или его соли с 4-бром-3-фторбензальдегидом;

где соединение формулы (V) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 5.0) восстановление соединения формулы (VI) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога; и

где соединение формулы (VI) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 6.0) взаимодействие (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 3-нитрофталевым ангидридом.

[00182] В другом варианте осуществления в данном документе предложен способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в ходе процесса включающего:

(стадия 1.0) циклизацию соединения формулы (II) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога для получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога и

(стадия 1.1) необязательно, преобразования соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в соль данного соединения;

где соединение формулы (II) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 2.0) взаимодействие соединения формулы (III) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с соединением формулы (V) или его солью, сольватом, гидратом, энантиомером, смесью энантиомеров или изотопологом;

где соединение формулы (III) или его соль, сольват, гидрат или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 3.0) взаимодействие соединения формулы (IV) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с источником формальдегида;

(стадия 3.a) взаимодействие соединения формулы (III) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога, полученного на стадии 3.0, с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ для получения соединения сульфоната натрия или его соли, сольвата, гидрата или изотополога и

(стадия 3.b) перевод соединения сульфоната натрия в соединение формулы (IV) или его соль, сольват, гидрат или изотополог;

где соединение формулы (IV) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 4.0) взаимодействие 4-(азетидин-3-ил)морфолина или его соли с 4-бром-3-фторбензальдегидом;

где соединение формулы (V) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 5.0) восстановление соединения формулы (VI) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога; и

где соединение формулы (VI) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 6.0) взаимодействие (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 3-нитрофталевым ангидридом.

[00183] В другом варианте осуществления в данном документе предложен способ получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в ходе процесса включающего:

(стадия 1.0) циклизацию соединения формулы (II) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога для получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога и

(стадия 1.1) необязательно, преобразования соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в соль данного соединения;

где соединение формулы (II) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 2.a) взаимодействие соединения формулы (II-A) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 4-(азетидин-3-ил)морфолином или его солью;

где соединение формулы (II-A) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 2.b) хлорирование соединения формулы (II-B) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога;

где соединение формулы (II-B) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 2.c) взаимодействие соединения формулы (V) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегидом;

где соединение формулы (V) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 5.0) восстановление соединения формулы (VI) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога; и

где соединение формулы (VI) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 6.a) взаимодействие (S)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилатом; и

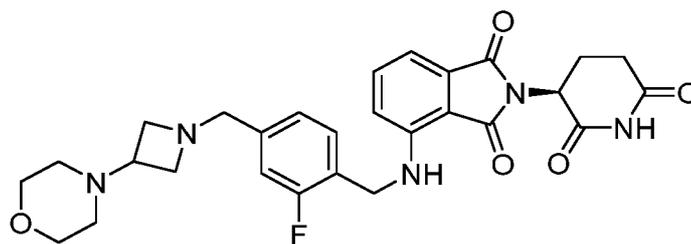
где этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилат получают способом, включающим:

(стадия 6.b) взаимодействие 4-нитроизоиндолин-1,3-диона с этилхлорформиатом.

6.3 Соединения и твердые формы

[00184] В одном варианте осуществления в данном документе предложены промежуточные соединения, используемые в продуктовых соединениях, получаемых способами, предложенными в данном документе, включая их твердые формы (например, кристаллические формы).

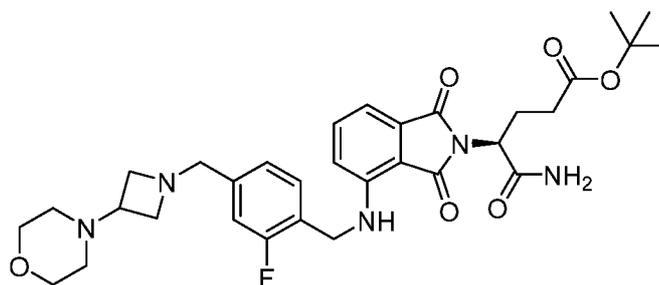
[00185] В одном варианте осуществления в данном документе предложена бис-безилатная соль соединения 1:



1.

[00186] В одном варианте осуществления в данном документе предложены твердые формы (например, форма В), содержащие безилатную соль соединения 1. Определенные соли и твердые формы соединения 1 (в том числе форма А гидрохлоридной соли соединения 1 и форма А безилатной соли соединения 1) описаны в публикации патентной заявки США № 2021-0115019, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

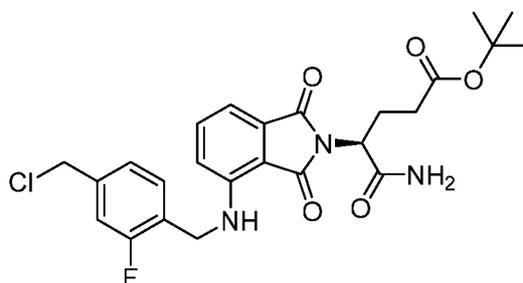
[00187] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение 2:



2,

или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог.

[00188] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение 2-а:

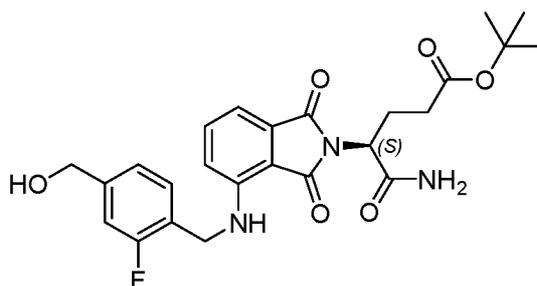


2-а,

или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог.

[00189] В одном вариант осуществления в данном документе предложено

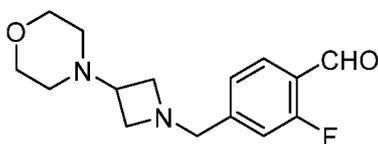
соединение 2-b:



2-b,

или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог.

[00190] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение 3:

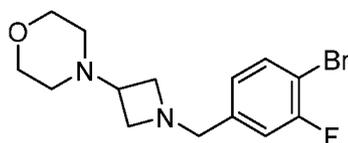


3,

или его соль, сольват, гидрат или изотополог.

[00191] В одном варианте осуществления в данном документе предложена соль соединения 3. В одном варианте осуществления соль представляет собой гидрохлоридную соль. В одном варианте осуществления гидрохлоридная соль является дигидрохлоридной солью. В одном варианте осуществления в данном документе предложены твердые формы (например, форма А или форма В), содержащие гидрохлоридную соль соединения 3. В одном варианте осуществления соль представляет собой соль щавелевой кислоты. В одном варианте осуществления соль щавелевой кислоты является бис(солью щавелевой кислоты).

[00192] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение 4:



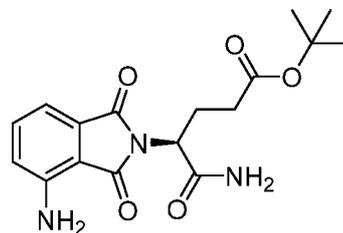
4,

или его соль, сольват, гидрат или изотополог.

[00193] В одном варианте осуществления в данном документе предложена соль соединения 4. В одном варианте осуществления соль представляет собой соль метансульфо кислоты. В одном варианте осуществления соль метансульфо кислоты представляет собой бис(соль метансульфо кислоты). В одном варианте осуществления в

данном документе предложены твердые формы (например, форма А), состоящие из соли метансульфокислоты соединения 4.

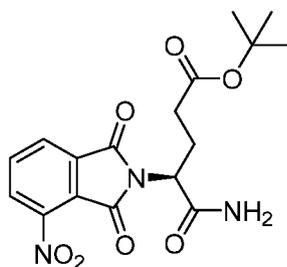
[00194] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение 5:



5,

или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог.

[00195] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение 6:

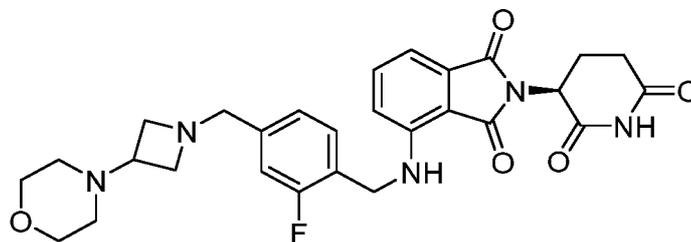


6,

или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог.

5.3.1 Форма В безилатной соли соединения 1

[00196] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1:



1,

где твердая форма представляет собой форму В (безилатной соли соединения 1).

[00197] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 1 к бензолсульфокислоте в твердой форме варьируется от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. является бис-безилатной солью).

[00198] В одном варианте осуществления форма В является кристаллической. В

одном варианте осуществления форма В является практически кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является частично кристаллической.

[00199] Типичная картина XRPD формы В безилатной соли соединения 1 представлена на **ФИГ. 1**.

[00200] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми пиками XRPD, которые находятся примерно в следующих положениях: 4,7, 6,7, 7,5, 9,4, 10,2, 11,3, 12,1, 13,4, 14,3, 16,0, 17,2, 18,6, 19,9, 21,4, 22,4, 23,5, 24,6 и $26,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00201] В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся картиной XRPD, содержащей пики при примерно 6,7, 7,5 и $17,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления картина XRPD включает пики при примерно 16,0 и $23,5^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления картина XRPD включает пики при примерно 9,4 и $11,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления картина XRPD содержит пики при примерно 6,7, 7,5, 9,4, 11,3, 16,0, 17,2, 22,4, 23,5 и $26,9^\circ 2\theta$.

[00202] В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся картиной XRPD, соответствующей картине XRPD, представленной на **ФИГ. 1**.

[00203] В одном варианте осуществления картины XRPD получены с помощью $\text{Cu-K}\alpha$ -источника излучения.

[00204] Типичные термограммы термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы В представлены на **ФИГ. 2** и **ФИГ. 3**, соответственно. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 2,1% при нагревании от 25°C до 125°C . В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая

безилатную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю веса примерно 2,7% при нагревании от 25°C до 200°C. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой ТГА, которая соответствует термограмме ТГА, представленной на **ФИГ. 2**.

[00205] В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся ДСК тепловым событием (эндотермическим) с начальной температурой при примерно 164°C. В одном варианте осуществления тепловое событие также имеет температуру максимума пика при примерно 175°C. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующуюся термограммой ДСК, которая соответствует термограмме ДСК, представленной на **ФИГ. 3**.

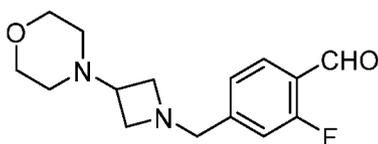
[00206] В одном варианте осуществления форму В безилатной соли соединения 1 получают путем (i) добавления антирастворителя в смесь безилатной соли соединения 1 в ацетонитриле с образованием густой суспензии и (ii) суспендирования густой суспензии с получением формы В безилатной соли соединения. В одном варианте осуществления антирастворителем является MeTHF. В одном варианте осуществления антирастворителем является MTBE. В одном варианте осуществления смесь безилатной соли соединения 1 в ацетонитриле получают путем добавления бензолсульфокислоты в раствор свободного основания соединения 1 в ацетонитриле (например, при температуре примерно 55°C). В одном варианте осуществления раствор свободного основания соединения 1 в ацетонитриле также содержит воду. В одном варианте осуществления (ii) густую суспензию подвергают суспендированию при температуре примерно 20°C в течение некоторого периода времени (например, от примерно 1 часа до примерно 24 часов, например, примерно 6 часов или в течение ночи).

[00207] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму В безилатной соли соединения 1 и одну или несколько форм свободного основания соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму В безилатной соли соединения 1 и аморфную безилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму В безилатной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления в

данном документе предложена твердая форма В, содержащая безилатную соль соединения 1 и одну или нескольких форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 1, предложенной в настоящем документе.

5.3.2 Форма А гидрохлоридной соли соединения 3

[00208] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3:



3,

где твердая форма является формой А (соединения соединения 3).

[00209] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 3 к хлороводородной кислоте в твердой форме варьируется от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. является дигидрохлоридной солью).

[00210] В одном варианте осуществления форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является в основном кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является частично кристаллической.

[00211] В одном варианте осуществления форма А представляет собой безводную форму (ангидрат) гидрохлоридной соли соединения 3.

[00212] Типичная картина XRPD формы А гидрохлоридной соли соединения 3 приведена на **ФИГ. 5**. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всеми пиками XRPD, которые находятся примерно в следующих положениях: 8,8, 10,9, 14,3, 14,6, 14,9, 15,8, 17,3, 17,6, 18,4, 19,4, 19,8, 20,5, 21,8, 22,8, 23,5, 24,2, 24,7, 25,2, 26,0, 26,4, 26,8, 27,7, 28,0, 28,4 и 28,8° 2θ. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00213] В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена

твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся картиной XRPD, включающей пики при примерно 14,6, 19,4 и 21,8° 2 θ . В одном варианте осуществления картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 15,8 и 22,8° 2 θ . В одном вариантов осуществления картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 8,8, 14,3 и 14,9° 2 θ . В одном варианте осуществления картина XRPD содержит пики при примерно 8,8, 14,3, 14,6, 14,9, 15,8, 17,6, 18,4, 19,4, 21,8 и 22,8° 2 θ .

[00214] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся картиной XRPD, которая соответствует картине XRPD, представленной на **ФИГ. 5**.

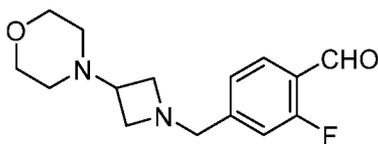
[00215] В одном варианте осуществления картины XRPD получены с помощью Cu-K α -источника излучения.

[00216] Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы А приведена на **ФИГ. 6**. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся при ДСК тепловым событием (эндотермическим) с начальной температурой при примерно 178°C. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся термограммой ДСК, которая соответствует термограмме ДСК, представленной на **ФИГ. 6**.

[00217] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму А гидрохлоридной соли соединения 3 и одну или несколько форм свободного основания соединения 3 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму А гидрохлоридной соли соединения 3 и аморфную гидрохлоридную соль соединения 3. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму А гидрохлоридной соли соединения 3 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 3. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму А гидрохлоридной соли соединения 3 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 3, предложенной в настоящем документе.

5.3.3 Форма В гидрохлоридной соли соединения 3

[00218] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3:



3,

где твёрдая форма представляет собой форму В (соединения соединения 3).

[00219] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 3 к хлористоводородной кислоте в твердой форме варьируется от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. является дигидрохлоридной солью).

[00220] В одном варианте осуществления форма В является кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является практически кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма В является частично кристаллической.

[00221] В одном варианте осуществления форма В представляет собой сольват гидрохлоридной соли соединения 3. В одном варианте осуществления форма В представляет собой гидрат гидрохлоридной соли соединения 3.

[00222] Типичная картина XRPD формы В гидрохлоридной соли соединения 3 приведена на **ФИГ. 7**. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 или всеми пиками XRPD, которые находятся примерно в следующих положениях: 7,8, 11,8, 14,3, 14,8, 15,4, 16,2, 16,8, 17,8, 18,5, 19,4, 19,7, 20,5, 21,0, 22,4, 22,8, 23,3, 23,8, 24,2, 25,1, 26,1, 26,4, 27,0, 27,2, 27,5, 27,8, 28,0 и 28,7° 2θ. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми этими пиками.

[00223] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся картиной XRPD, содержащей пики при примерно 14,3, 15,4 и 16,2° 2θ. В одном варианте осуществления картина XRPD дополнительно включает пики при 14,8, 17,8 и 19,4° 2θ. В одном варианте осуществления картина XRPD дополнительно включает пики при

примерно 7,8 и 21,0° 2 θ . В одном варианте осуществления картина XRPD содержит пики при примерно 7,8, 11,8, 14,3, 14,8, 15,4, 16,2, 17,8, 19,4, 20,5 и 21,0° 2 θ .

[00224] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся картиной XRPD, которая соответствует картине XRPD, представленной на **ФИГ. 7**.

[00225] В одном варианте осуществления картины XRPD получены с помощью источника Cu-K α -излучения.

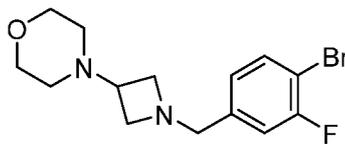
[00226] Типичные термограммы термogrавиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы В представлены на **ФИГ. 8** и **ФИГ. 9**, соответственно. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, которая демонстрирует потерю веса примерно 5,2% при нагревании от 25°C до 125°C. В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся термограммой ТГА, которая соответствует термограмме ТГА, представленной на **ФИГ. 8**.

[00227] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся при ДСК тепловым событием (эндотермическим) с начальной температурой при примерно 130°C. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3, характеризующуюся термограммой ДСК, которая соответствует термограмме ДСК, представленной на **ФИГ. 9**.

[00228] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму В гидрохлоридной соли соединения 3 и одну или несколько форм свободного основания соединения 3 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму В гидрохлоридной соли соединения 3 и аморфную гидрохлоридную соль соединения 3. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму В гидрохлоридной соли соединения 3 и одну или несколько других кристаллических форм гидрохлоридной соли соединения 3. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму В гидрохлоридной соли соединения 3 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 3, предложенной в настоящем документе.

5.3.4 Форма А соли метансульфокислоты соединения 4

[00229] В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая соль метансульфо кислоты соединения 4:



4,

где твёрдая форма представляет собой форму А (соль метансульфо кислоты соединения 4).

[00230] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение соединения 4 к метансульфо кислоте в твердой форме варьируется от примерно 1:1 до примерно 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет примерно 1:2 (т.е. бис(соль метансульфо кислоты)).

[00231] В одном варианте осуществления форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является в основном кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является умеренно кристаллической. В одном варианте осуществления форма А является частично кристаллической.

[00232] Типичная картина XRPD формы А соли метансульфо кислоты соединения 4 приведена на **ФИГ. 10**. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая соль метансульфо кислоты соединения 4, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками XRPD, которые находятся примерно в следующих положениях: 8,0, 9,3, 10,4, 12,2, 13,1, 13,9, 16,0, 16,7, 18,0, 18,6, 20,3, 20,8, 21,3, 22,2, 22,7, 22,9, 23,2, 24,1, 24,6, 25,1, 25,9, 26,3, 27,9, 28,4, 29,1 и 29,5° 2θ. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00233] В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая соль метансульфо кислоты соединения 4, характеризующуюся картиной XRPD, содержащей пики при примерно 18,6, 20,3 и 20,8° 2θ. В одном из вариантов осуществления картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 16,7 и 22,7° 2θ. В одном варианте осуществления картина XRPD включает пики при примерно 8,0 и 24,6° 2θ. В одном варианте осуществления картина XRPD содержит пики

при примерно 8,0, 10,4, 13,1, 13,9, 16,0, 16,7, 18,6, 20,3, 20,8, 22,7 и 24,6° 2θ.

[00234] В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая соль метансульфокислоты соединения 4, характеризующуюся картиной XRPD, соответствующей картине XRPD, представленной на **ФИГ. 10**.

[00235] В одном варианте осуществления картины XRPD получены с помощью источника Cu-Kα-излучения.

[00236] Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы А соли метансульфокислоты соединения 4 приведена на **ФИГ. 11**. В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая соль метансульфокислоты соединения 4, характеризующуюся тепловым событием (эндотермическим) в ходе ДСК с начальной температурой при примерно 213°C. В одном варианте осуществления тепловое событие также имеет температуру максимума пика при примерно 216°C. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая соль метансульфокислоты соединения 4, характеризующуюся термограммой ДСК, которая соответствует термограмме ДСК, представленной на **ФИГ. 11**.

[00237] В одном варианте осуществления форму А соли метансульфокислоты соединения 4 получают путем добавления метансульфокислоты в смесь соединения 4 в СРМЕ (например, при температуре от примерно 50 до примерно 60°C), получая густую суспензию, и (ii) суспендирования густой суспензии, получая форму А соли метансульфокислоты соединения 4. В одном варианте осуществления (ii) густую суспензию подвергают суспендированию при температуре примерно 20°C в течение некоторого периода времени (например, от примерно 1 часа до примерно 24 часов, например, от примерно 3 до примерно 4 часов).

[00238] В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму А соли метансульфокислоты соединения 4 и одну или несколько форм свободного основания соединения 4 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму А соли метансульфокислоты соединения 4 и аморфную соль метансульфокислоты соединения 4. В одном из вариантов осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму А соли метансульфокислоты соединения 4 и одну или несколько других кристаллических форм соли метансульфокислоты соединения 4. В одном варианте осуществления в данном документе предложена твердая форма, содержащая форму А соли метансульфокислоты

соединения 4 и одну или несколько форм (например, аморфную или кристаллическую) соли соединения 4, предложенной в настоящем документе.

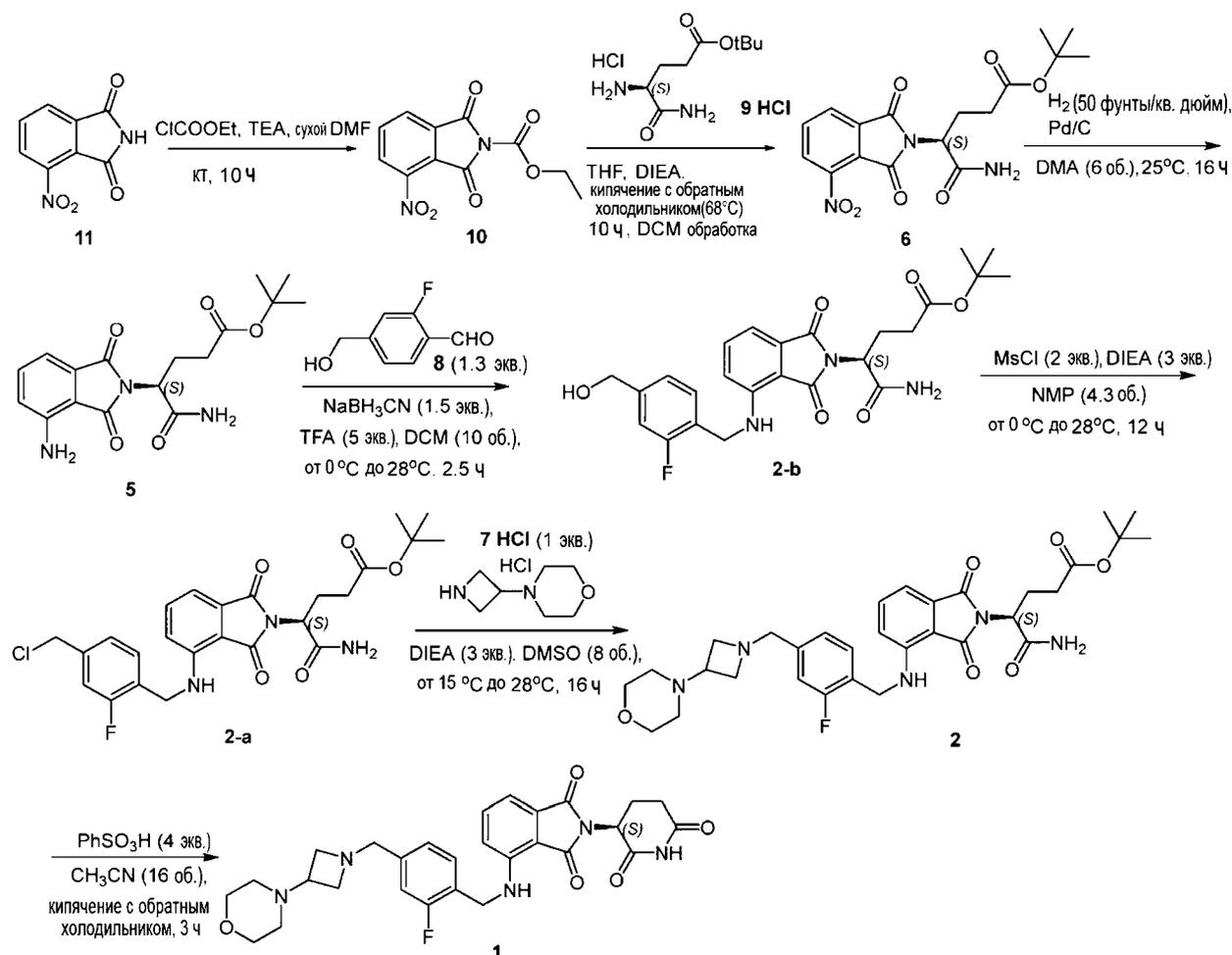
[00239] Это изобретение охватывает все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления.

7. ПРИМЕРЫ

[00240] В настоящем документе символы и условные обозначения, используемые в этих способах, схемах и примерах, независимо от того, дано ли определение конкретной аббревиатуре, согласуются с теми символами и условными обозначениями, которые используются в современной научной литературе, например, в «American Chemical Society» или «Journal of Biological Chemistry». В частности, но не ограничиваясь этим, в примерах и по всей спецификации могут использоваться следующие сокращения: г (грамм), мг (миллилитры), мл (миллилитры), мкл (микролитры), М (молярная), mM (миллимолярная), мкМ (микромолярная), экв. (эквивалент), ммоль (миллимоль), Гц (Герц), МГц (мегагерц), ч (час или часы), мин (минуты) и МС (масс-спектрометрия). Если не оговорено иное, содержание воды в смеси, предложенной в данном документе, определяют методом Карла Фишера (КФ).

[00241] Для всех приведенных ниже примеров, если не указано иное, можно использовать стандартные методы обработки и очистки, известные специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все температуры выражены в °C (градусах Цельсия). Все реакции проводили при комнатной температуре, если не указано иное. Синтетические методологии, проиллюстрированные в данном документе, призваны служить примером подходящих химических процессов на конкретных примерах и не указывают на объем раскрываемого изобретения.

Пример 1: Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона



[00242] **Синтез этил-4-нитро-1,3-диоксо-изоиндолин-2-карбоксилата**

(соединение 10): К раствору 4-нитроизоиндолин-1,3-диона (соединение 11, 440 г, 2,29 моль) и TEA (262 г, 2,59 моль, 359 мл) в сухом DMF (2,2 л), охлажденному до 0°C, по каплям за 5 минут добавляли этилхлорформиат (313 г, 2,89 моль, 275 мл). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 10 часов. Смесь медленно добавляли в охлажденную воду (10 л), и полученную суспензию перемешивали в течение 5 минут. Суспензию отфильтровывали, а осадок на фильтре промывали водой (1 л). Твердое вещество растворяли в этилацетате (5 л), а органическую фазу промывали водным HCl (1 М, 1 л), водой (2 л) и соляным раствором (2 л). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали, получая соединение 10 (360 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ ppm 8,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 4,49 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,44 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

[00243] **Синтез трет-бутил-(4S)-5-амино-4-(4-нитро-1,3-диоксо-изоиндолин-2-ил)-5-оксо-пентаноата (соединение 6):** К раствору соединения 10 (165 г, 625 ммоль) и DIEA (113 г, 874 ммоль, 153 мл) в сухом THF (1700 мл) добавляли трет-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксо-пентаноата гидрохлорид (149 г, 625 ммоль) и кипятили с обратным

холодильником в течение 10 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (5 л) и перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Суспензию отфильтровывали, а осадок на фильтре растворяли в DCM (4 л). Органическую фазу промывали водой (1,5 л x 3), соляным раствором (1,5 л) и сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая светло-желтое масло. Масло разбавляли гексаном/этилацетатом (10/1, 2 л) и перемешивали до образования светло-желтой суспензии. Суспензию отфильтровывали, а осадок на фильтре перетирали концентрировали в вакууме, получая соединение 6 (175 г, 74%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ ppm 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,94 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

[00244] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-амино-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение 5):** К суспензии соединения 6 (170,0 г, 450,5 ммоль, 1,00 экв.) в DMA (1,00 л) добавляли палладий на угле (50,0 г, 10%-ный) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували газообразным водородом. Смесь перемешивали под давлением газообразного водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов. Смесь отфильтровывали, и фильтрат выливали в охлажденную воду (3,0 л). Смесь перемешивали при температуре 10°C в течение 1 часа и отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой (700 мл) и растворяли в DCM (1,00 л). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 5 (107 г, 68%) в виде зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц DMSO-*d*₆) δ ppm 7,52 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 2,32-2,33 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 3H), 1,32 (s, 9H); HPLC чистота, 100,0%; SFC чистота, 100,0% ee.

[00245] **Синтез 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегида (соединение 8):** К раствору 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензальдегида (370,0 г, 1,38 моль, 1,00 экв.) в THF (1,85 л) по каплям добавляли раствор *n*-толуолсульфокислоты моногидрата (78,7 г, 413,6 ммоль, 0,30 экв.) в воде (1,85 л) при 10°C. Смесь перемешивали при 27°C в течение 16 часов. По каплям добавляли ТЕА (80 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (600 мл x 4). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (1,50 л), сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соединение 8 (137,5 г, 76%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) δ ppm 10,34 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,0, 7,2$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,91 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H).

[00246] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение 2-b):** К раствору соединения 5 (100,0 г, 287,9 ммоль, 1,00 экв.) и соединения 8 (57,7 г, 374,3 ммоль, 1,30 экв.) в сухом DCM (1,00 л) добавляли TFA (164,1 г, 1,44 моль, 5,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 2 часов. В раствор добавляли цианоборогидрид натрия (27,1 г, 431,8 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 28°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (600 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соединение 2-b (110,0 г, 74,0%) в виде жёлтого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 7,2$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02-7,18 (m, 4H), 6,94-7,01 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,47-4,53 (m, 3H), 2,31-2,35 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 3H), 1,31 (s, 9H); HPLC чистота, 94,0%; SFC чистота, 100,0% ee.

[00247] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение 2-A):** К раствору соединения 2-b (100,0 г, 206,0 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (430,0 мл) добавляли DIEA (79,9 г, 617,9 ммоль, 3,00 экв.) и MsCl (47,2 г, 411,9 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 10 часов. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду (<10°C, 2,0 л) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (750 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (1,25 л), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соединение 2-A (86,0 г, 81,2%) в виде жёлтого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,55 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 7,2$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J = 10,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,49-4,53 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 3H), 1,30 (s, 9H); HPLC чистота, 98,0%; SFC чистота, 100,0% ee.

[00248] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение**

2): К раствору 4-(азетидин-3-ил)морфолина гидрохлорида (соединение 7 HCl, 30,5 г, 170,7 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (66,2 г, 512,0 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (350,0 мл) по каплям добавляли раствор соединения 2-а (86 г, 170,65 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (350,0 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 16 часов.

Реакционную смесь выливали в холодный полунасыщенный соляной раствор (<10°C, 2,5 л) и экстрагировали этилацетатом (1,50 л, 1,00 л, 800,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соляным раствором (1,50 л), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соединение 2 (68,3 г, 65,7%) в виде жёлтого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц DMSO-*d*₆) δ ppm 7,55 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,94-7,10 (m, 5H), 4,56 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,49-4,52 (m, 1H), 3,54-3,55 (m, 6H) 3,31-3,32 (m, 3H), 2,81-2,88 (m, 3H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 7H), 1,30 (s, 9H); HPLC чистота, 100,0%; SFC чистота, 100,0% ee.

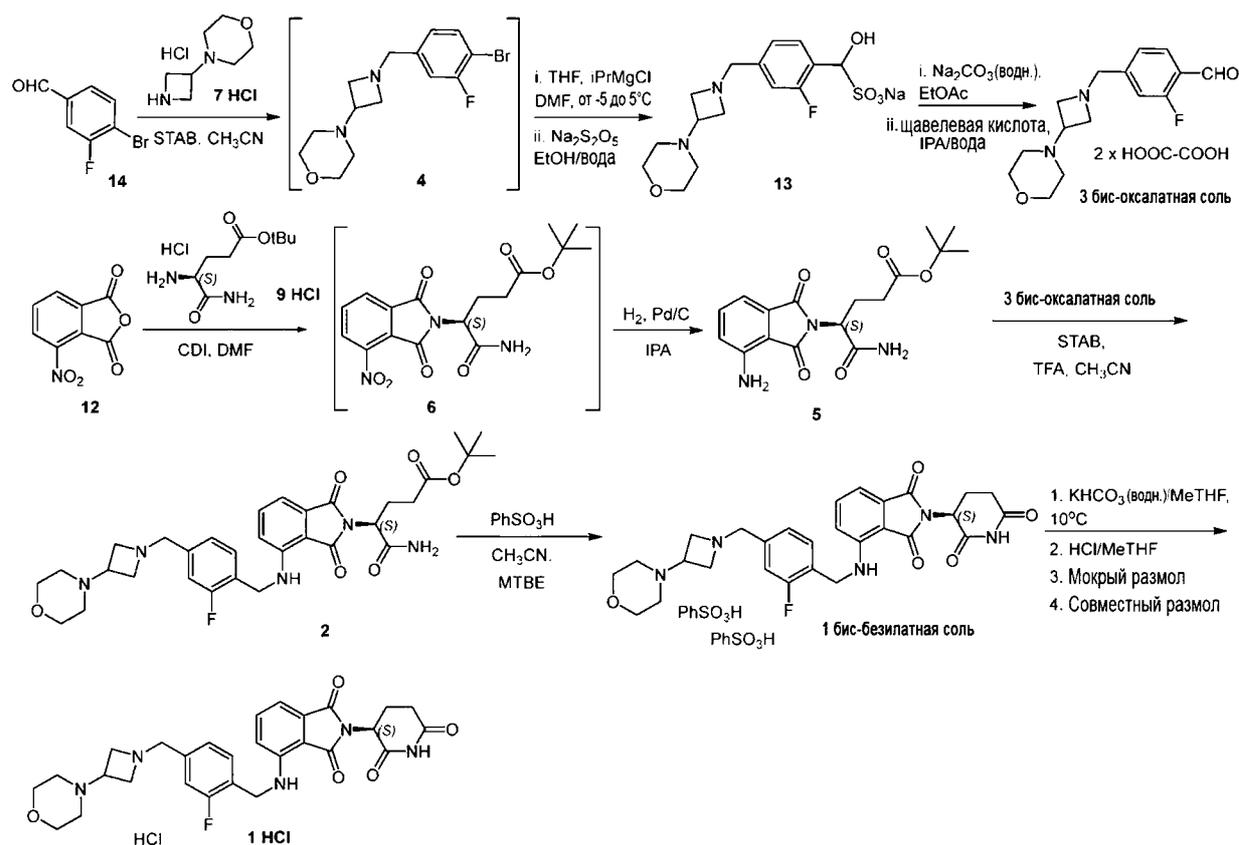
[00249] **Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (соединение 1):**

Раствор соединения 2 (30,0 г, 49,2 ммоль, 1,00 экв.) и бензолсульфоокислоты (31,1 г, 196,8 ммоль, 4,00 экв.) в ацетонитриле (480,0 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакцию охлаждали до 20°C, выливали в холодный соляной раствор: насыщенный раствор бикарбоната натрия (1:1, <10°C, 2,0 л) и экстрагировали этилацетатом (1,0 л). Органическую фазу еще раз промывали холодным соляным раствором: насыщенным бикарбонатом натрия (1:1, <10°C, 1,00 л).

Объединенную водную фазу экстрагировали этилацетатом (500,0 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали холодным соляным раствором (<10°C, 1,0 л), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении.

Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соединение 1 (17,5 г, 66,0%) в виде жёлтого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,10 (s, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,04-7,10 (m, 4H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,53-3,55 (m, 6H), 3,30-3,32 (m, 2H), 2,81-2,89 (m, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,20 (m, 4H) 2,03-2,06 (m, 1H); HPLC чистота, 100,0%; SFC чистота, 97,2% ee; LCMS (ESI) *масса/заряд* 536,1 [M+H]⁺.

Пример 2: Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона



[00250] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение 6):** Этилацетат (245 мл, 5 об.), 3-нитрофталевый ангидрид (49,1 г, 0,25 моль, 1 экв.) и трет-бутил-(S)-4,5-диамино-5-оксопентаноата гидрохлорид (59,2 г, 0,25 моль, 1 экв.) загружали в реактор и охлаждали до 15-20°C. Загружали предварительно приготовленный раствор CDI (66,7 г, 0,41 моль, 1,5 экв.) в DMF (245 мл, 5 об.) и смесь перемешивали при 20–25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили 15%-ным (масс./масс.) водным раствором лимонной кислоты (10 об.). Добавляли EtOAc (5 об.), смесь перемешивали, а фазы разделяли и отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5 об.), а комбинированные органические слои дважды промывали 5% (масс./масс.) водным раствором лимонной кислоты (по 5 об. при каждой промывке). Органический слой дистиллировали при пониженном давлении до 5 об. и затем подвергали непрерывной дистилляции при пониженном давлении с добавлением iPrOH (10 об.), поддержание постоянного объема при 5 об. Окончательный дистиллят разбавляли до 13 об. с помощью iPrOH и использовали на следующей стадии без дальнейших манипуляций. выход в растворе 91%.

[00251] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-амино-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение 5):** Раствор соединения 6 в iPrOH загружали в реактор для гидрогенизации. Загружали 10%-ный палладий на угле (50% влажности, 4,65 г, 5 масс.%). Реакционную смесь перемешивали при давлении H₂ 50-60 фунт/кв. дюйм при

температуре 40-50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрованную массу трижды промывали на фильтре с помощью *i*PrOH (по 1 об. при каждой промывке). Раствор дистиллировали при пониженном давлении до 5 об., охлаждали до температуры окружающей среды и вносили затравку (1 масс.%). Воду (20 об.) загружали при 20-25°C. Полученную суспензию охлаждали до 3-8°C в течение 4-8 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией и трижды промывали холодной водой (по 1,5 об. при каждой промывке). Твердое вещество сушили при температуре 35-45°C при пониженном давлении, получая соединение 5 с выходом 87%. ¹H ЯМР (500 МГц DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,52 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,4, 7,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,97 (ddd, *J* = 10,9, 7,7, 0,61 Гц, 2H), 6,43 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,17 (m, 3H), 1,32 (s, 9H); HPLC чистота, 99,2%; Хиральная чистота, 99,9% ee; ЖХ-МС (ИЭР) масса/заряд 348,2, [M+H]⁺, 292,2 [M-*t*-Bu+H]⁺. Остаточный IPA: 0,7 моль% по данным ¹H ЯМР.

[00252] **Синтез 4-(1-(4-бром-3-фторбензил)азетидин-3-ил)морфолина (соединение 4):** Смесь 4-бром-3-фторбензальдегида (соединение 14, 82 г, 396 ммоль) и 4-(азетидин-3-ил)-морфолина гидрохлорида (соединение 7 HCl, 72 г, 396 ммоль) в ацетонитриле (820 мл) перемешивали при 25±5°C в течение не менее 3 часов. Смесь охлаждали до 10±5°C, триацетоксиборогидрид натрия (130 г, 594 ммоль) добавляли четырьмя порциями, поддерживая температуру смеси ниже 30°C. Температуру смеси доводили до 25±5°C и перемешивали в течение не менее 30 минут до завершения реакции. Смесь переносили в предварительно охлажденный (10-15°C) водный раствор лимонной кислоты (152 г в 400 мл воды, 792 ммоль), поддерживая температуру ниже 30°C. После завершения гашения смесь концентрировали до ~ 560 мл (7 объемов), поддерживая температуру 45°C. Затем смесь промывали толуолом (320 мл). В водную фазу добавляли THF и pH доводили до значения выше 12 водным раствором NaOH (320 мл, 10 н.). Фазы разделяли и водную фазу отбрасывали. Органическую фазу промывали соляным раствором и затем концентрировали с добавлением THF (~ 3 л) до КФ ≤ 0,10%. Смесь отфильтровывали, удаляя неорганические вещества, а продуктивное соединение 4 выделяли в виде раствора в THF с выходом 95%.

[00253] **Синтез (2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)фенил)гидрокси)метансульфоната натрия (соединение 13):** Раствор соединения 4 (520 г, 1,58 моль) в THF (380 мл) охлаждали до -15 ± 5°C. Раствор *i*PrMgCl·LiCl (1,3 м, 1823 мл, 2,37 моль) в THF добавляли в течение не менее 1 часа, поддерживая температуру ниже -10°C. После завершения добавления температуру реакционной смеси доводили до 0 ± 5°C и перемешивали в течение не менее 1 часа. После

завершения реакции с магниорганическим реагентом смесь охлаждали до $-15 \pm 5^\circ\text{C}$ (целевое значение от -15°C до -20°C) и медленно в течение не менее 1 часа добавляли раствор DMF (245 мл, 3,16 моль) в THF (260 мл), поддерживая температуру ниже -10°C . Затем температуру смеси доводили до $-15 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение не менее 4 часов.

[00254] После завершения реакции реакцию смесь вносили в водный раствор 3 N HCl (2600 мл) в течение не менее 1 часа, поддерживая температуру ниже -5°C . Затем температуру смеси доводили до $5 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивание останавливали, смеси давали отстояться не менее 15 минут. Слои разделяли. Нижний водный слой, содержащий продукт, промывали, используя 2-МеТНФ (2600 мл). После этого в водный слой загружали 2-МеТНФ (2600 мл), а температуру партии доводили до $-10 \pm 5^\circ\text{C}$. В охлажденную смесь добавляли водный раствор 5 N NaOH (728 мл, 3,64 моль), поддерживая температуру ниже -5°C , до тех пор, пока рН смеси не будет находиться в пределах 10–11. Температуру смеси доводили до $5 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение не менее 15 минут. Перемешивание смеси прекращали и смеси давали отстояться 15 минут. Слои разделяли, а нижний водный слой экстрагировали два раза, используя 2-МеТНФ (2600 мл). Объединенный органический слой промывали водой (1040 мл) и органический раствор упаривали досуха, получая 372 г сырого соединения 3 в виде масла (выход 85%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,18 (s, 1H), 7,78 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,23–7,35 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,51–3,60 (m, 4H), 3,26–3,47 (m, 2H), 2,72–2,97 (m, 3H), 2,12–2,32 (m, 4H).

[00255] Свободное основание неочищенного соединения 3 (4,3 кг) адсорбировали на силикагель (8,6 кг) с 100% DCM, загружали в колонку объемом 60 л, содержащую 12,9 кг силикагеля (заполненную вместе с 100% DCM), и элюировали, используя DCM (86 л), за которым последовательно следовали 1% MeOH/DCM (40 л), 3% MeOH/DCM (80 л) и 10% MeOH/DCM (40 л). Фракции собирали и концентрировали при температуре 38°C или ниже, получая соединение 3 в виде очищенного масла (3,345 кг, выход 66%).

[00256] Часть соединения 3 (1,0 кг, 3,59 моль) растворяли в этаноле (16,0 л, 16 об.) при температуре $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и смесь нагревали до 40°C . Раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (622,0 г, 3,27 моль; 0,91 экв.) в воде (2 л, 2 об.) приготовили при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и добавляли в раствор свободного основания при 40°C , получая грязно-белую суспензию. Партию перемешивали, поддерживая температуру при 40°C в течение 2 ч, затем охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1–2 ч. Партию отфильтровывали и промывали этанолом (2x2,0 л, 2x2 об.), получая грязно-белое твердое вещество. Влажный осадок высушивали в вакууме при 40°C в течение 18 часов, получая примерно 1,88 кг соединения 13.

[00257] **Синтез 2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензальдегида (соединение 3):** Соединение 13 (1,88 кг) растворяли в этилацетате (15,0 л) при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Добавляли раствор 2 М Na_2CO_3 (общий расход 15,0 л) для доведения pH до 10,0. Партию перемешивали в течение 1–1,5 ч при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. После завершения реакции фазы разделяли и органический слой промыли соляным раствором (2,0 л). Органический слой концентрировали досуха при $35\text{--}38^\circ\text{C}$, получая 852,0 г соединения 3 в виде бесцветного масла (выход 81%).

[00258] **Синтез 2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензальдегида бис-оксалата (бис-оксалат соединения 3):** Часть соединения 3 в виде масла (187 г, 0,67 моль) растворяли в изопропанолe (1125 мл) и воде (375 мл). Первую порцию (~30%) этой смеси свободного основания (480 мл) медленно добавляли в течение не менее 30 минут в раствор щавелевой кислоты (125 г, 1,38 моль) в IPA (1125 мл)/воды (375 мл) при $60 \pm 5^\circ\text{C}$. Вторую порцию (~20%) смеси свободного основания (320 мл) медленно добавляли в реакционную смесь в течение не менее 30 минут при $60 \pm 5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $60 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 90 минут. Третью порцию (~25%) смеси свободного основания (~400 мл) медленно добавляли в реакционную смесь в течение не менее 30 минут при $60 \pm 5^\circ\text{C}$ и реакционную смесь перемешивали при $60 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 90 минут. Оставшуюся смесь свободного основания (400 мл) медленно добавляли в реакционную смесь в течение не менее 30 минут при $60 \pm 5^\circ\text{C}$ и реакционную смесь перемешивали при $60 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 90 минут. Температуру смеси доводили до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ (целевая температура 20°C) в течение по крайней мере одного часа, смесь перемешивали в течение не менее 16 часов при температуре $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и затем отфильтровывали. Осадок на фильтре трижды промывали, используя IPA (2 x 375 мл), и высушивали в сушильной камере при $\leq 40^\circ\text{C}$ под медленным потоком азота, получая 261 г бис-оксалата соединения 3 (выход 85%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,21 (s, 1H), 7,87 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42–7,56 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,89–4,03 (m, 2H), 3,75–3,89 (m, 2H), 3,60 (br t, $J = 4,3$ Гц, 4H), 3,26 (br t, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,37 (br s, 4H).

[00259] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение 2):** Ацетонитрил (6,8 л, 8,0 X об.) вносили в цилиндрический реактор 30 л с рубашкой. В реактор загружали соединения 5 (0,845 кг, 1,00 X масс.) и бис(соль оксалиновой кислоты) соединения 3 (1,35 кг, 1,60 X масс.), а затем добавляли ацетонитрил (5,9 л, 7,0 X об.). Содержимое реактора уравнивали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ перемешиванием. По каплям добавляли трифторукусную кислоту (0,19 л, 0,22 X об.), поддерживая температуру

партии $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при температуре $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 5 минут, а затем добавляли твердый триацетоксиборогидрид натрия (0,13 кг, 015 X масс.), поддерживая температуру партии $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Трифторуксусную кислоту с последующим триацетоксиборогидридом натрия добавляли дополнительно еще 5 раз. После последнего добавления отбирали пробу реакционной смеси, чтобы определить течение реакции. Реакцию поддерживали при температуре $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили водой (3,4 л, 4,0 X об.), поддерживая температуру партии при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Затем смесь перемешивали при температуре $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 30 минут, и полученная в результате смесь фильтровали через 3-х литровый спеченный стеклянный фильтр, направляя фильтрат в чистые контейнеры. Реактор промывали ацетонитрилом (0,4 л, 0,5 X об.) и промывочную жидкость пропускали через 3-х литровый спеченный стеклянный фильтр, направляя фильтрат в контейнеры, содержащие основную партию. Содержимое контейнеров концентрировали до ~5 X об. при пониженном давлении при температуре бани не выше 30°C . Остаток переносили в чистый реактор, промывали 2-МеТНФ (2,5 л, 3,0 X об.) по завершении переноса. В реактор добавляли 2-МеТНФ (10,1 л, 12,0 X об.), а затем воду (3,4 л, 4,0 X об.). Смесь перемешивали в течение не менее 15 минут при $20 \pm 5^\circ\text{C}$, затем давали отстояться не менее 10 минут при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ перед переносом нижнего водного слоя в новые контейнеры. В реактор добавляли водный раствор бикарбоната натрия (5,3 л, 6,3 X об., 9% масс./масс.) с перемешиванием свыше 30 минут, поддерживая температуру партии не выше 25°C . Смесь перемешивали в течение не более 15 минут при $20 \pm 5^\circ\text{C}$, затем давали отстояться не менее 10 минут при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ до переноса нижнего водного слоя в новые контейнеры. Промывку водным бикарбонатом натрия повторяли еще 2 раза для достижения рН примерно 6,6 в отработанном водном слое. Затем в реактор с перемешиванием добавляли насыщенный водный раствор NaCl (0,85 л, 1,0 X об.). Смесь перемешивали в течение не менее 15 минут при $20 \pm 5^\circ\text{C}$, затем давали отстояться не менее 10 минут до переноса нижнего водного слоя в новые контейнеры. Оставшиеся органические вещества концентрировали при пониженном давлении до объема партии ~5 X об. при температуре бани примерно 40°C . Ацетонитрил (5,1 л, 6,0 X об) добавляли в остаточный объем и полученный раствор концентрировали до объема партии ~ 5 X об. при пониженном давлении при температуре бани примерно 40°C . Процесс добавления ацетонитрила и концентрации в вакууме повторяли еще два раза для достижения конечной точки дистилляции с содержанием воды примерно 1%. Раствор в ацетонитриле переносили в чистый контейнер вместе с двумя промывками объемом 1,7 л (2,0 X об.) и выдерживали при 5°C в течение ночи. Затем раствор в ацетонитриле

отфильтровывали через 3-х литровый стеклянный фильтр, промывали 1,7 л ацетонитрила (2,0 X об.), направляя фильтраты в чистый контейнер. Фильтрат переносили в чистый реактор, а контейнер дважды промывали 1,7 л (2,0 X об.) ацетонитрила по завершении переноса. Добавляли достаточное количество ацетонитрила (примерно 0,6 л) для доведения общего объема в реакторе до 14 л. Осуществляли анализ раствора в реакторе, чтобы рассчитать количество соединения 2, доступного для использования на следующей стадии (результат = 1,3 кг = 1,00 X масс. для оставшихся стадий процесса).

[00260] **Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона бис-безилатной соли (бис-безилатной соли соединения 1):** Раствор соединения 2 в ацетонитриле, полученный на предыдущей стадии, разбавляли ацетонитрилом (примерно 2 л) таким образом, что общий объем в реакторе составлял примерно 16 л. Раствор охлаждали до $10 \pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании и поддерживали в этом режиме в течение 96 часов. Добавляли бензолсульфокислоту (1,86 кг, 1,43 X масс.) при барботировании реакционной смеси газообразным азотом и поддержании температуры партии на $10 \pm 10^\circ\text{C}$. Затем температуру реактора доводили до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и смесь перемешивали при этой температуре в течение 60 минут. Общий объем реакционной смеси снова доводили до 16 л, добавляя ацетонитрил (примерно 0,4 л), чтобы компенсировать потери растворителя во время барботирования. Затем реакционную смесь нагревали при $55 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение примерно 30 минут и поддерживали этот режим в течение 15-16 часов для завершения реакции. Затем смесь охлаждали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$ и добавляли МТВЕ (3,9 л, 3,0 X об.), поддерживая температуру партии при $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при температуре $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение примерно 1,5 часов для создания самозатравливающейся суспензии. В реактор в течение примерно 1,75 часов при $50 \pm 5^\circ\text{C}$ добавляли дополнительное количество МТВЕ (3,9 л, 3,0 X об.). Суспензию охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение примерно 1,75 часов и выдерживали в этом температурном режиме в течение ночи. Суспензию фильтровали на воронке Бюхнера. Реактор дважды промывали, используя МТВЕ (3,9 л каждый, 3,0 X об.), а промывочный растворитель использовали для промывки твердых частиц в воронке Бюхнера. Твердые вещества высушивали на сушильных лотках в течение примерно 23 часов при температуре 40°C при пониженном давлении (15-150 мбар), получая 1,62 кг (77,9%) бис-безилатной соли соединения 1.

[00261] **Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона, гидроклоридной соли (соединения 1 HCl):** Суспензию бис-безилатной соли соединения

1 (120 г, 1 экв.) в 2-МеТНФ (25 л/кг) вносили в реактор и перемешивали при 10°C. В суспензию вносили раствор КНСО₃ (32,5 г, 2,4 эквивалент) в воде (1,8 л, 6 л/кг) в течение 40 минут. Смесь перемешивали еще на 30 минут. Затем партии давали отстояться, после чего водный (нижний) слой отделяли и отбрасывали. В органический слой добавляли водный раствор NaCl (5%, 5 л/кг, 575 мл) и смесь встряхивали в течение 10 минут, затем температуру повышали до 20°C. Партии давали отстояться, и затем отбрасывали водный (нижний) слой. Соляной раствор добавляли второй раз. Чтобы разбавить органический слой, добавляли 2-МеТНФ (500 мл), в результате чего концентрация продукта составляла примерно 20 мг на мл. Раствор HCl (всего 0,98 экв.) в 2-МеТНФ готовили порцией (20% от общего количества, что соответствует ~0,2 экв.) и затем добавляли в реакционную смесь в течение примерно 10 минут. Затравку гидрохлорида соединения 1 (~5% веса) добавляли, но не растворяли. Партию выдерживали при энергичном перемешивании в течение одного часа. Оставшуюся часть раствора HCl (~0,78 экв.) добавляли в течение 3 часов с постоянной скоростью. Поддерживали энергичное перемешивание. После завершения добавления партию выстаивали в течение одного часа, после чего партию отфильтровывали, трижды промывали, используя 3 л/кг 2-МеТНФ. Осадок на фильтре помещали в вакуумный сушильный шкаф при температуре 22°C в течение 12 часов, после чего температуру повышали до 40°C. Получали сухой осадок - гидрохлорид соединения 1 (58 г, 75% выход), который упаковывали. Чистота по данным нехиральной ВЭЖХ: 98,91%; чистота по данным хиральной ВЭЖХ: 99,68%.

Пример 3: Дополнительная информация по получению гидрохлоридной соли соединения 1 из бис-безилатной соли соединения 1

[00262] Свободное основание соединения 1 было чувствительно к водному основанию, и наблюдалась рацемизация. Скорость зависит от времени и температуры (таблица 1). Благодаря выделению кристаллической бис-безилатной соли соединения 1 можно избежать необходимости сильно изменять pH. Кроме того, кристаллическая форма свободного основания характеризуется плохой морфологией, что замедляет фильтрацию, увеличивая риск рацемизации. Рацемизацию также наблюдали в ходе фильтрации. Данные по хиральной чистоте в таблице 2 демонстрируют преимущество выделения более стабильной бис-безилатной соли по сравнению с кристаллическим свободным основанием.

Таблица 1. Хиральная стабильность свободного основания соединения 1 в водной среде при различном pH

№ п/п	pH	Время (ч)	Растворимость (мг/мл)	Хиральная чистота (%)
-------	----	-----------	-----------------------	-----------------------

1	5,3	3	4,5	94,1
2	6,7	4	2,4	89,1
3	7,6	4	0,4	83,2

Таблица 2.

№ п/п	Способ	Выход	Химическая чистота	Хиральная чистота
1	Выделение кристаллического свободного основания соединения 1 после корректировки pH водным K_2CO_3 с последующей кристаллизацией.	98,6 %	96 %	97,5 %
2	Прямое выделение бис-безилатной соли соединения 1 согласно способу в примере 2	78 %*	98,2	99,6 %
3	Прямое выделение бис-безилатной соли соединения 1 согласно способу в примере 2	79 %*	99,2	99,5 %

* Общий выход в пересчете на соединение 5 (более 2 стадий).

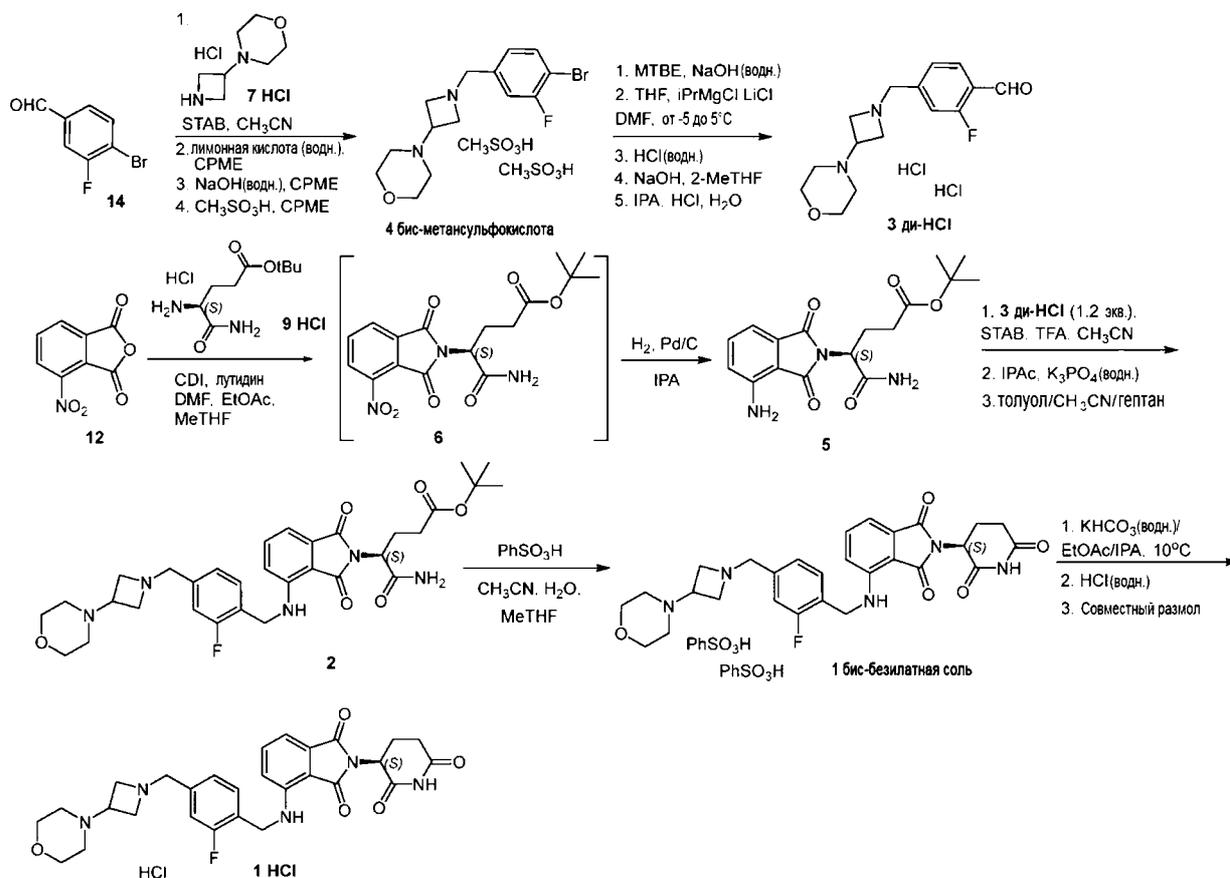
[00263] В результате кристаллизации гидрохлоридной соли соединения 1 из выделенного свободного основания соединения 1 каких-либо никаких улучшений с точки зрения как нехиральной, так и хиральной чистоты не наблюдали. Выделение свободного основания привела к образованию материала с плохой кристалличностью, что замедлило фильтрацию и, в конечном счете, ухудшило хиральную чистоту с течением времени. Чистота выделенного свободного основания по данным ВЭЖХ составляла 95,8%, а хиральная чистота - 97,5% (таблица 2). С другой стороны, способ, приведенный в примере 2, включающий в себя перевод бис-безилатной соли в форму свободного основания с последующей кристаллизацией гидрохлоридной соли из раствора, приводит к значительному улучшению (таблица 3). Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, именно двухфазный характер этого преобразования из одной соли в другую является ключом к повышению чистоты.

Таблица 3

№ п/п	Способ	Исходная чистота	Химическая чистота	Хиральная чистота
1	Способ, включающий в себя преобразование бис-безилатной соли соединения 1 в форму свободного	98,2	99,8 %	99,6 %

	основания с последующим получением HCl соли из органического раствора.			
2	Способ, включающий в себя преобразование бис-безилатной соли соединения 1 в форму свободного основания с последующим получением HCl соли из органического раствора.	99,2	99,8 %	99,5 %

Пример 4: Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона



[00264] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение 6):** К раствору 3-нитрофталевого ангидрида (соединение 12, 35,15 г, 176,6 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (350 мл) добавляли трет-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксо-пентаноата гидрохлорид (соединение 9 HCl, 43,22 г, 181,1 ммоль, 1,025 экв.), DMF (70 мл) и 2-МеТНФ (110 мл) при 25°C . Медленно добавляли 2,6-лутидин (23,4 мл, 201 ммоль, 1,14 экв.), поддерживая температуру 25°C или ниже. Смесь выдерживали при 25°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 5°C . Добавляли следующую порцию CDI (4,17 г, 25,7 ммоль, 0,146 экв.) и перемешивали до тех пор, пока температура снова не стала 5°C . Добавляли еще одну порцию CDI (4,62 г, 28,5 ммоль, 0,161 экв.) и перемешивали до тех пор, пока температура снова не стала 5°C . Добавляли CDI (8,87 г, 54,7 ммоль, 0,310 экв.) и перемешивали до тех пор, пока температура снова не стала 5°C . Добавляли CDI (8,91 г, 54,9 ммоль, 0,311 экв.) и перемешивали до тех пор, пока температура снова не стала 5°C . Смеси дали нагреться до 20°C и добавили CDI (16,4 г, 101,1 ммоль, 0,573 экв) и смесь выдерживали при 20°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 5°C , и медленно добавляли раствор лимонной кислоты 30 масс.% и NaCl 5 масс.% (350 мл), поддерживая эту температуру. Смесь нагревали до 20°C и выдерживали

30 минут. Фазы расслаивались, и их отделяли друг от друга. Органическую фазу разбавляли, используя EtOAc (175 мл), промывали 5%-ным раствором лимонной кислоты (175 мл) и концентрировали путем дистилляции (75 торр, 50°C) до объема 175 мл EtOAc. Растворитель заменяли на iPrOH путем дистилляции при постоянном объеме (75 торр, 50°C) с 350 мл iPrOH до конечного объема 175 мл. Дистиллят разбавляли, используя 200 мл iPrOH, получая соединение 6 в виде раствора для следующей стадии. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8,18 – 8,13 (m, 2H), 7,96 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,90 (dd, *J* = 10,1, 4,6 Гц, 1H), 2,61 (ddt, *J* = 14,6, 10,1, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ddt, *J* = 14,2, 8,7, 5,2 Гц, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

[00265] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-амино-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение 5):** В раствор соединения 6 в iPrOH (375 мл) вносили 5%-ный палладий на угле (1,23 г, 3,5 масс.%, влажный). Смесь продували азотом пять раз и водородом три раза. Над смесью создавали давление водорода (50 фунтов/кв. дюйм) и выдерживали при 50°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и трижды продували азотом, отфильтровывали, чтобы удалить катализатор, и осадок на фильтре три раза промывали, используя iPrOH (20 мл). Фильтрат концентрировали до 200 мл, вносили затравку (0,454 г, 1,3 масс.%) при 22°C и выдерживали в течение 45 минут. Добавляли воду (1325 мл) в течение 3 часов при температуре 22°C. После добавления воды смесь охлаждали до 8°C в течение 2 часов и выдерживали в течение 1 часа при 8°C. Суспензию отфильтровывали, осадок трижды промывали холодной водой (200 мл) и сушили под вакуумом при 50°C, чтобы получить соединение 5 в виде желтого твердого вещества (47,97 г, 80,6% выход, чистота 99,62% по данным ЖХ, 103% содержание по данным ¹H ЯМР) ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,46 (dd, *J* = 8,3, 7,0 Гц, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,83 (dd, *J* = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 2,52 (p, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,36 – 2,29 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 171,80, 171,12, 169,64, 168,27, 145,70, 135,50, 132,20, 121,43, 112,98, 80,99, 53,04, 32,23, 28,02, 24,36. LCMS (ESI): масса/заряд 291,9 [M+H – tBu]

[00266] **Синтез соли бис-метансульфокислоты 4-(1-(4-бром-3-фторбензил)азетидин-3-ил)морфолина (соль бис-метансульфокислоты соединения 4):** Смесь 4-бром-3-фторбензальдегида (соединение 14, 102 г, 493 ммоль) и 4-(азетидин-3-ил)морфолина гидрохлорида (соединение 7 HCl, 90 г, 493 ммоль) в ацетонитриле (1000 мл) перемешивали при температуре от 20 до 25°C в течение 2-3 часов. Суспензию охлаждали до температуры от примерно 10 до 15°C и триацетоксиборогидрид натрия (СТАВ, 162 г, 739 ммоль) добавляли 4-мя порциями в течение примерно 45 минут,

поддерживая температуру партии не выше 30°C. Суспензию перемешивали при температуре примерно 20–25°C в течение не менее 30 минут, а затем гасили водным раствором лимонной кислоты (191 г, 986 ммоль в 500 мл воды) при температуре примерно от 40 до 45°C в течение 2 часов. По завершении гашения реакции объем партии уменьшали путем вакуумной дистилляции до примерно 700 мл при температуре не выше 45°C. В водный раствор добавляли циклопентилметилловый эфир (CPME, 400 мл) до получения конечного объема примерно 1100 мл. pH доводили до примерно 8-9, добавив водный раствор 10 н. NaOH (добавленный объем примерно 430 мл). Фазы разделяли и водную фазу отбрасывали. Органическую фазу дважды промывали соляным раствором (100 мл) таким образом, чтобы pH не превышал 8, а объем доводили до примерно 1000 мл, добавляя дополнительное количество CPME. Партию дистиллировали при постоянном объеме при пониженном давлении с добавлением CPME до тех пор, пока значение КФ стало не выше, чем 0,15%. Добавляли CPME (если необходимо), чтобы довести объем партии до 1000 мл в конце дистилляции. В осушенный раствор CPME вносили затравку (500–750 мг) при температуре окружающей среды. Осушенную суспензию в CPME с внесенной в нее затравкой нагревали до температуры 50-60°C, а затем загружали метансульфоокислоту в 200 мл CPME в течение 4-5 часов. Затем суспензию охлаждали до 20°C в течение 4-5 часов и выдерживали при 20°C в течение 3-4 часов, отфильтровывали, промывали, используя CPME, сушили в вакуумном шкафу при 35–40°C в течение 16 часов, получая бис(соль метансульфоокислоты) соединения 4 в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,62 (br s, 1-2H), 7,85 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, *J* = 9,5 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,2 Гц, 1,8 Гц, 1H), 4,55-4,24 (m, 7H), 3,84 (br s, 4H), 3,14 (m, 4H); HPLC чистота, 99,8%, LCMS (ESI) масса/заряд 329,1 /331,1[M/M+2]⁺. Картина XPRD продукта показана на **ФИГ. 10**. Термограмма ДСК продукта показана на **ФИГ. 11**.

[00267] **Получение 4-(1-(4-бром-3-фторбензил)азетидин-3-ил)морфолина (соединение 4):** Суспензию бис(соли метансульфоокислоты) соединения 4 (70 г, 134 ммоль) в трет-бутилметилловом эфире охлаждали до 10±5°C. Водный раствор NaOH (2 н., 201 мл, 403 ммоль) добавляли в течение не менее 30 минут, поддерживая температуру партии примерно 15°C. После добавления NaOH температуру партии повышали до 20±5°C и перемешивали в течение примерно 20 минут. Органический слой отделяли и трижды промывали водой (210 мл). Органический слой затем концентрировали с добавлением THF (~1,05 л) до КФ ≤ 0,10%. Продуктовое соединение 4 выделяли в виде раствора в THF с выходом раствора 95%.

[00268] **Получение 2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензальдегида дигидрохлорида (соединение 3 ди-НСl):** Затем раствор соединения 4 (44 г, 134 ммоль) в THF (общий объем ~ 350 мл) охлаждали до $-20 \pm 5^\circ\text{C}$. Раствор $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,3 м, 176 мл, 228 ммоль) в THF добавляли в течение получаса, поддерживая температуру ниже -10°C . После завершения добавления партию перемешивали при температуре $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 16–22 часов. Затем медленно добавляли DMF (21 мл, 268 ммоль) в течение 30 минут, поддерживая температуру партии не выше -15°C . Партию перемешивали при температуре $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 6–24 часов. В партию в течение 30 минут добавляли 2-МеТНФ (350 мл), затем медленно добавляли 3 н. HCl (235 мл, 704 ммоль), поддерживая температуру партии не выше -10°C . После добавления водного HCl партию нагревали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$, и медленно добавляли 2 н. водный NaOH (154 мл, 309 ммоль), чтобы скорректировать pH раствора примерно до 8–9. Партию перемешивали в течение 30 минут, а затем нагревали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Органический слой отделяли и промывали 15%-ным водным раствором NaCl (3 x 140 мл). Органический слой затем концентрировали с добавлением 2-МеТНФ до достижения $\text{КФ} \leq 0,10\%$.

[00269] Часть свободного основания 2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензальдегида (37,4 г, 134 ммоль), полученного таким образом, растворяли в 2-МеТНФ (всего ~ 420 мл), добавляли изопропанол (420 мл) и воду (21 мл) при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Затем партию нагревали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$ и в течение 1 часа добавляли раствор HCl в IPA (5-6 н., 28 мл, половина общего объема HCl). В партию вносили затравку из дигидрохлорида 2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензальдегида (700 мг) и выдерживали в течение 1 часа. Оставшийся HCl (28 мл) добавляли в течение 1 часа. Партию перемешивали при температуре $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 4 часов, а затем охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 8 часов. Суспензию отфильтровывали, промывали, используя IPA (210 мл), а осадок на фильтре сушили под вакуумом при температуре $50 \pm 5^\circ\text{C}$, получая дигидрохлоридную соль соединения 3 (36 г, выход 75%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,32–12,55 (m, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,93 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,80 (br s, 2H), 4,48–4,70 (m, 2H), 4,30 (br s, 4H), 3,78–4,00 (m, 5H), 2,93–3,15 (m, 2H). Получены две полиморфные формы. Картина XRPD и термограмма ДСК формы А (безводной) показаны на **ФИГ. 5** и **ФИГ. 6**, соответственно. картина XRPD, термограмма ТГА и термограмма ДСК формы В (гидрат) показаны на **ФИГ. 7**, **ФИГ. 8**, и **ФИГ. 9**, соответственно.

[00270] **Синтез трет-бутил-(S)-5-амино-4-(4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (соединение**

2): Смесь соединения 5 (12 г, 34,5 ммоль, 1,0 экв.) и дигидрохлорида соединения 3 (14,56 г, 41,5 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (96 мл) охлаждали до 0-5°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (TFA, 2,0 мл, 26 ммоль, 0,75 экв.), а затем - триацетоксиборогидрид натрия (STAB, 2,75 г, 12,95 ммоль, 0,375 экв.) при поддержании внутренней температуры ниже 10°C. Добавление TFA и STAB повторяли ещё три раза. После четырех добавлений TFA и STAB реакцию выдерживали при 0-5°C в течение 1 часа. Затем в течение 1 часа в реакционную смесь добавляли 10%-ный соляной раствор (108 мл) и экстрагировали, используя IPAC (96 мл). Смесь нагревали до 20-25°C и выдерживали в течение 30 минут. Затем слои разделяли и органический слой промывали, используя 2,0 М K₃PO₄ (114 мл). pH отработанного водного слоя должен быть примерно 8,5 - 9,0. Слои снова разделяли и органическую фазу промывали 8,5% раствором NaHCO₃ (2 x 60 мл) с перерывом в 30 минут между промывками, а затем - 24%-ным соляным раствором (60 мл). Органическую фракцию дистиллировали до 72 мл при внутренней температуре примерно 50°C. Добавляли толуол (72 мл), чтобы довести объем до 144 мл, и дистилляцию продолжали при постоянном объеме при 50°C с подпиткой и стравливанием, пока содержание воды не достигло < 0,1. Смесь нагревали до 50°C, добавляли ацетонитрил (48 мл), затем медленно добавляли гептан (144 мл), поддерживая внутреннюю температуру выше 45°C. Реакцию продолжали при 50°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь медленно охлаждали до 20-25°C в течение 4 часов и выдерживали при 20-25°C в течение ночи (16 часов). Затем желтую суспензию отфильтровывали и желтый осадок на фильтре промывали смесью 1:3:3 ацетонитрила/гептана/толуола (3 x 48 мл). Затем окончательный осадок сушили при пониженном давлении при 50°C под азотом, получая соединение 2 (87,7% выделенный молярный выход) с >99,0% LCAP. Чистота по данным ВЭЖХ - 99,85%; хиральная чистота >99,9% ee. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 500 МГц) δ (ppm) 7,55 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,0-7,1 (m, 5H), 4,57 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 4,5-4,5 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 6H), 3,3-3,4 (m, 3H), 2,8-2,9 (m, 3H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,1-2,3 (m, 7H), 1,31 (s, 9H); LCMS масса/заряд 610,3 [M+H]⁺.

[00271] **Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона бис-безилатной соли (бис-безилат соединения 1):** К суспензии соединения 2 (130 г, 1,0 экв.) в MeCN (1,56 л, 12 л/кг), перемешиваемой при 55°C, добавляли раствор бензолсульфокислоты (185 г, 5,5 экв.) в MeCN (0,39 л, 3 л/кг) и воде (0,01 л, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 55°C в течение 16 часов. После выдерживания реакции в партию вносили кристаллическую заправку (1,3 г, 1 масс.%) бис-безилатной соли соединения 1, получая желтую суспензию.

Затем суспензию охлаждали до 20°C в течение 90 минут. 2-МеТНФ (1,3 л, 10 л/кг) добавляли в партию медленно в течение 2 часов при 20°C. Партию взбалтывали еще 4 часа при 20°C. После этого желтую суспензию отфильтровывали, а желтый осадок повторно суспендировали в МеТНФ (1,3 л, 10 л/кг), а затем промывкой заменяли МеТНФ (0,65 л, 5 л/кг). Затем полученный осадок сушили при пониженном давлении при 50°C в токе азота, получая бис-безилатную соль соединения 1 (160 г, выход 88,4%). Чистота по данным ВЭЖХ: 98,39%; чистота по данным хиральной ВЭЖХ: 100%. Картина XRPD, термограмма ТГА и термограмма ДСК продукта показаны на **ФИГ. 1**, **ФИГ. 2** и **ФИГ. 3**, соответственно.

[00272] **Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона, гидрохлоридной соли (соединения 1 HCl):** Суспензию бис-безилатной соли соединения 1 (300 г, 1 экв.) в EtOAc (4,68 л, 15,6 л/кг) и 2-пропаноле (0,12 л, 0,4 л/кг) перемешивали при 15°C. К суспензии добавляли раствор КНСО₃ (82,4 г, 2,5 экв.) в воде (1,8 л, 6 л/кг) за 30 минут. Смесь нагревали при 20°C в течение 30-60 минут, а затем перемешивали в течение 30 минут. Партии дали отстояться в течение 30 минут, после чего водный (нижний) слой отбрасывали. К обогащенному органическому слою добавляли воду (1,2 л, 4 л/кг) и содержимое реактора перемешивали в течение 30 минут. Партии дали отстояться в течение 30 минут, после чего водный (нижний) слой отбрасывали. К обогащенному органическому потоку добавляли 2-пропанол (2,375 л, 7,9 л/кг) и затем отфильтровывали. В фильтрат добавляли воду, чтобы довести ее содержание до $8 \leq \text{KF} \leq 8,2$. К вышеуказанному перемешиваемому раствору при 20°C за 10 минут добавляли 0,2 н. HCl (38 мл, 0,025 экв., приготовленный в EtOAc/IPA 2:1, об./об. с 8 масс.% воды). В смесь добавляли кристаллическую затравку гидрохлоридной соли соединения 1 (1,6 г, 0,5 масс.%) и содержимое реактора перемешивали при 20°C в течение 30 минут. К суспензии добавляли 0,2 н. HCl (1,44 л, 0,945 экв. в EtOAc/IPA 2:1, об./об. с 8 масс.% воды) за 4,5 часа. Суспензию перемешивали в течение 14 часов, затем отфильтровывали и промывали, используя EtOAc/IPA (750 мл, 2,5 л/кг, 2:1 об./об. с 8 масс.% воды), а затем - IPA (750 мл, 2,5 л/кг). Твердые вещества высушивали в вакууме при температуре 40°C, получая гидрохлоридную соль соединения 1 (170 г, 90% выход). Чистота по данным нехиральной ВЭЖХ: 99,91%; чистота по данным хиральной ВЭЖХ: 99,58%. Анализ XRPD (**ФИГ. 4**) подтвердил, что продукт (а) является формой А гидрохлоридной соли соединения 1 по сравнению с эталонным образцом (b).

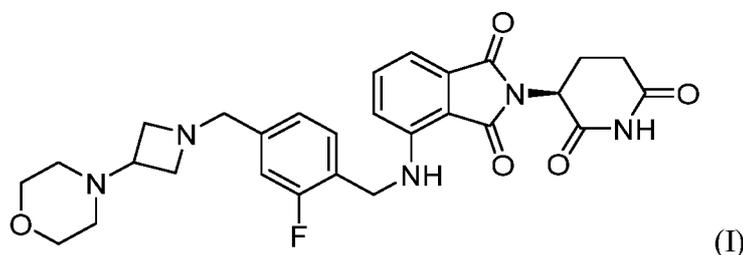
[00273] Описанные выше варианты осуществления предназначены только для примера, и специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем заявленного объекта изобретения, и они охвачены прилагаемой формулой изобретения.

[00274] Все патенты, заявки на патенты и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ в полном объеме. Цитирование или указание на какие-либо ссылки в данной заявке не является признанием того, что такая ссылка представляет собой уровень техники, известный до даты приоритета заявленного объекта изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

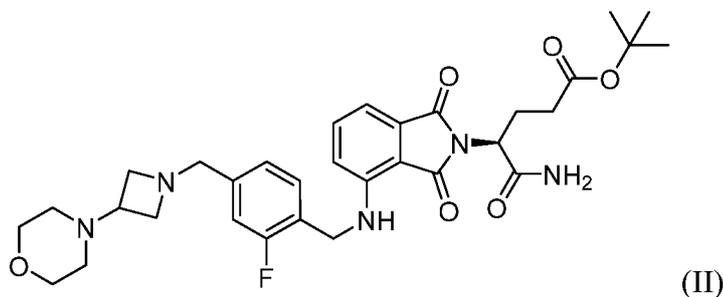
Заявлено следующее:

1. Способ получения соединения формулы (I):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога, включающий:

- (стадия 1.0) циклизацию соединения формулы (II):



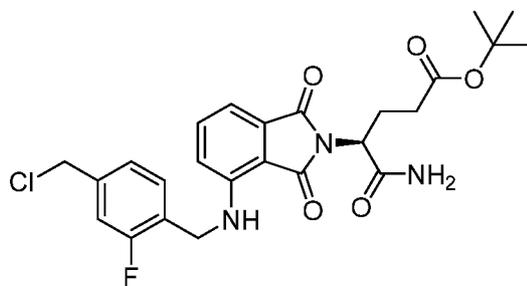
или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога для получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога; и

- (стадия 1.1) необязательно, преобразования соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в соль данного соединения.

2. Способ по п. 1, где стадию 1.0 проводят в присутствии кислоты.
3. Способ по п. 2, где кислота представляет собой бензолсульфокислоту.
4. Способ по п. 3, где соединение формулы (I) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог, полученное на стадии 1.0, представляет собой безилатную соль.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где стадию 1.0 проводят в растворителе - ацетонитриле, метилтетрагидрофуране, воде или их смеси.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где на стадии 1.1 соединение формулы (I) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров, или изотополог переводят в гидрохлоридную соль данного соединения.
7. Способ по п. 6, где на стадии 1.1 соль соединения формулы (I) приводят в контакт с щелочным водным раствором и затем подкисляют.

8. Способ по п. 7, где щелочной водный раствор представляет собой раствор бикарбоната.
9. Способ по п. 7 или п. 8, где подкисление включает добавление хлороводородной кислоты.
10. Способ по любому из пп. 6-9, где стадию 1.1 проводят в двухфазной смеси, состоящей из водного раствора и органического растворителя.
11. Способ по любому из пп. 6-10, где стадию 1.1 проводят в растворителе из этилацетата (EtOAc), изопропанола (IPA) или воды.
12. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение формулы (II) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

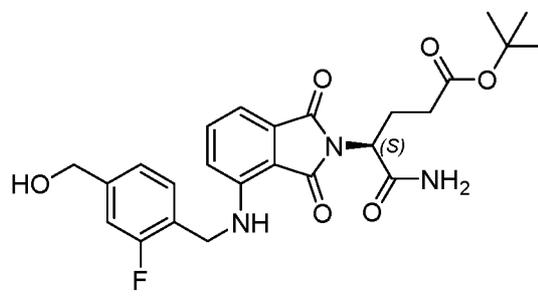
(стадия 2.a) взаимодействие соединения формулы (II-A):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 4-(азетидин-3-ил)морфолином или его солью.

13. Способ по п. 12, где стадию 2.a проводят в присутствии основания.
14. Способ по п. 13, где основание представляет собой диизопропилэтиламин (DIEA).
15. Способ по любому из пп. 12-14, где соединение формулы (II-A) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 2.b) хлорирование соединения формулы (II-B):

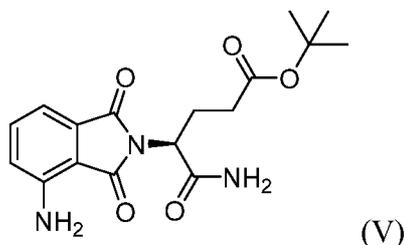


или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога.

16. Способ по п. 15, где хлорирование на стадии 2.b проводят в присутствии мезилхлорида (MsCl).

17. Способ по п. 15 или п. 16, где стадию 2.b проводят в присутствии основания.
18. Способ по п. 17, где основание представляет собой диизопропилэтиламин (DIEA).
19. Способ по любому из пп. 15-18, где соединение формулы (II-B) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

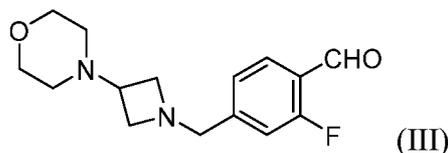
(стадия 2.c) взаимодействие соединения формулы (V):



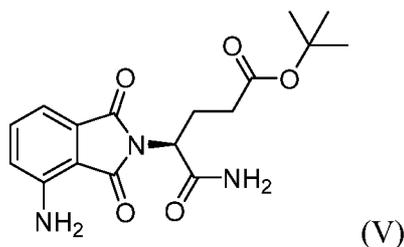
или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегидом.

20. Способ по п. 19, где стадию 2.c проводят в присутствии восстановителя.
21. Способ по п. 20, где восстановитель представляет собой борогидридный реагент.
22. Способ по п. 21, где борогидридный реагент представляет собой цианоборогидрид натрия.
23. Способ по любому из пп. 19-22, где стадию 2.c проводят в присутствии кислоты.
24. Способ по п. 23, где кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.
25. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение формулы (II) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 2.0) взаимодействие соединения формулы (III):

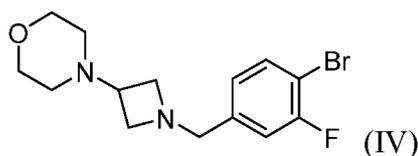


или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с соединением формулы (V):



или его солью, сольватом, гидратом, энантиомером, смесью энантиомеров или изотопологом.

26. Способ по п. 25, где на стадии 2.0 используют бис-гидрохлоридную соль соединения формулы (III).
27. Способ по п. 25, где на стадии 2.0 используют бис-оксалат соединения формулы (III).
28. Способ по любому из пп. 25 по 27, где стадию 2.0 проводят в присутствии восстановителя.
29. Способ по п. 28, где восстановитель представляет собой борогидридный реагент.
30. Способ по п. 29, где борогидридный реагент представляет собой триацетоксиборогидрид натрия.
31. Способ по любому из пп. 25-30, где стадию 2.0 проводят в присутствии кислоты.
32. Способ по п. 31, где кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.
33. Способ по любому из пп. 25-32, где соединение формулы (III) или его соль, сольват, гидрат или изотополог получают способом, включающим:
(стадия 3,0) взаимодействие соединения формулы (IV):



- или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с источником формальдегида.
34. Способ по п. 33, где соль соединения формулы (IV) переводят в форму свободного основания соединения формулы (IV), которое затем используют на стадии 3.0.
35. Способ по п. 34, где форму свободного основания соединения формулы (IV) получают путем контакта соли соединения формулы (IV) с щелочным водным раствором и, необязательно, органическим растворителем.
36. Способ по п. 35, где органическим растворителем является метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ).
37. Способ по любому из пп. с 33-36, где соль соединения формулы (IV) представляет собой соль метансульфо кислоты.
38. Способ по любому из пп. 33-37, где источником формальдегида является диметилформамид (DMF).
39. Способ по любому из пп. 33-38, где стадию 3.0 проводят в присутствии органоматнииевого реагента.
40. Способ по п. 39, где органоматнииевый реагент представляет собой $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

41. Способ по любому из пп. с 33-40, где стадию 3.0 проводят в растворителе, содержащем тетрагидрофуран (THF), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) или диметилформамид (DMF) или их смесь.
42. Способ по любому из пп. с 33-41, где температура реакции на стадии 3.0 составляет от примерно -30 до примерно 10°C.
43. Способ по любому из пп. 33-42, где на стадии 3.0 соединение формулы (III) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог переводят в бис-гидрохлоридную соль данного соединения.
44. Способ по любому из пп. 25-32, включающий:
(стадия 3.a) взаимодействие соединения формулы (III) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога, полученного на стадии 3.0, с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ для получения соединения сульфоната натрия формулы:



- или его соли, сольвата, гидрата или изотополога и
(стадия 3.b) преобразование соединения сульфоната натрия в соединение формулы (III) или его соль, сольват, гидрат или изотополог.
45. Способ по п. 44, где стадию 3.a проводят в смешанном растворителе из этанола и воды.
46. Способ по п. 44 или п. 45, где стадию 3.b проводят в присутствии основания.
47. Способ по п. 46, где основание представляет собой карбонат калия.
48. Способ по любому из пп. 44-47, где на стадии 3.b соединение формулы (III) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог преобразуют в бис(соль щавелевой кислоты) данного соединения.
49. Способ по любому из пп. 33-48, где соединение формулы (IV) или его соль, сольват, гидрат или изотополог получают способом, включающим:
(стадия 4.0) взаимодействие 4-(азетидин-3-ил)морфолина или его соли с 4-бром-3-фторбензальдегидом.
50. Способ по п. 49, где на стадии 4.0 используют гидрохлоридную соль 4-(азетидин-3-ил)морфолина.
51. Способ по п. 49 или п. 50, где стадию 4.0 проводят в присутствии восстановителя.
52. Способ по п. 51, где восстановитель представляет собой борогидридный реагент.

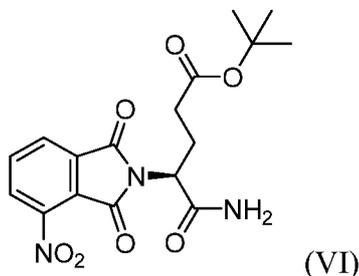
53. Способ по п. 52, где борогидридный реагент представляет собой триацетоксиборогидрид натрия.

54. Способ по любому из пп. 49-53, где на стадии 4.0 соединение формулы (IV) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог переводят в соль метансульфо кислоты данного соединения.

55. Способ по любому из пп. 49-54, где стадию 4.0 проводят в растворителе из ацетонитрила, циклопентилметилового эфира (CPME) или метанола.

56. Способ по любому из пп. 25-32, где соединение формулы (V) или соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 5.0) восстановление соединения формулы (VI):



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога.

57. Способ по п. 56, где стадию 5.0 осуществляют путем гидрогенизации.

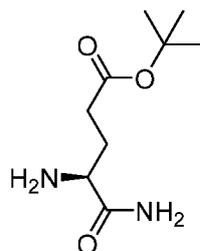
58. Способ по п. 57, где гидрогенизацию осуществляют с использованием газообразного водорода.

59. Способ по любому из пп. 56-58, где стадию 5.0 проводят в присутствии катализатора.

60. Способ по п. 59, где катализатором является палладий на угле.

61. Способ по любому из пп. 56-60, где соединение формулы (VI) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

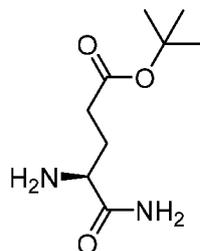
(стадия 6.0) взаимодействие (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата формулы:



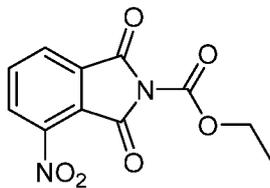
или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 3-нитрофталевым ангидридом.

62. Способ по п. 61, где стадию 6.0 проводят в присутствии основания.
63. Способ по п. 62, где основание представляет собой лутидин.
64. Способ по любому из пп. 61-63, где стадию 6.0 проводят в присутствии активирующего реагента.
65. Способ по п. 64, где активирующим реагентом является 1,1'-карбонилдиимидазол.
66. Способ по любому из пп. 56-60, где соединение формулы (VI) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 6.a) взаимодействие (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата формулы:



или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилатом формулы:



67. Способ по п. 66, где стадию 6.a проводят в присутствии основания.
68. Способ по п. 67, где основание представляет собой диизопропилэтиламин (DIEA).
69. Способ по любому из пп. 66-68, где этил-4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилат получают способом, включающим:
- (стадия 6.b) взаимодействие 4-нитроизоиндолин-1,3-диона с этилхлорформиатом.
70. Способ по п. 69, где стадию 6.b проводят в присутствии основания.
71. Способ по п. 70, где основание представляет собой триметиламин (TEA).
72. Способ по п. 1, где соединение формулы I или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:
- (стадия 1.0) циклизацию соединения формулы (II) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога для получения соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога и

(стадия 1.1) необязательно, преобразования соединения формулы (I) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога в соль данного соединения;

где соединение формулы (II) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 2.0) взаимодействие соединения формулы (III) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с соединением формулы (V) или его солью, сольватом, гидратом, энантиомером, смесью энантиомеров или изотопологом;

где соединение формулы (III) или его соль, сольват, гидрат или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 3.0) взаимодействие соединения формулы (IV) или его соли, сольвата, гидрата или изотополога с источником формальдегида;

где соединение формулы (IV) или его соль, сольват, гидрат или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 4.0) взаимодействие 4-(азетидин-3-ил)морфолина или его соли с 4-бром-3-фторбензальдегидом;

где соединение формулы (V) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 5.0) восстановление соединения формулы (VI) или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога; и

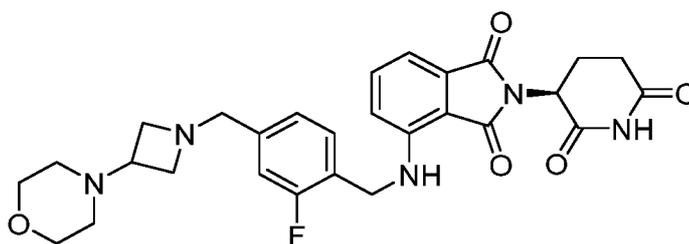
где соединение формулы (VI) или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог получают способом, включающим:

(стадия 6.0) взаимодействие (*S*)-трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата или его соли, сольвата, гидрата, энантиомера, смеси энантиомеров или изотополога с 3-нитрофталевым ангидридом.

73. Бис-безилатная соль соединения 1.

74. Соединение, которое представляет собой соединение 2, соединение 2-а, соединение 2-б, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 или его соль, сольват, гидрат, энантиомер, смесь энантиомеров или изотополог.

75. Твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1:



1,

где твёрдая форма представляет собой форму В безилатной соли соединения 1.

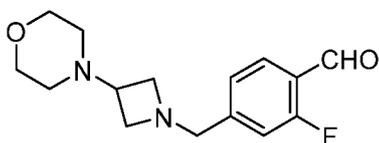
76. Твёрдая форма по п. 75, характеризующаяся картиной XRPD, содержащей пики при примерно 6,7, 7,5 и 17,2° 2 θ .

77. Твёрдая форма по п. 76, где картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 16,0 и 23,5° 2 θ .

78. Твёрдая форма по п. 77, где картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 9,4 и 11,3° 2 θ .

79. Твёрдая форма по п. 75, характеризующаяся картиной XRPD, которая соответствует картине XRPD, представленной на **ФИГ. 1**.

80. Твёрдая форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения 3:



3.

81. Твёрдая форма по п. 80, представляющая собой форму А гидрохлоридной соли соединения 3, характеризующейся картиной XRPD, содержащей пики при примерно 14,6, 19,4 и 21,8° 2 θ .

82. Твёрдая форма по п. 81, где картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 15,8 и 22,8° 2 θ .

83. Твёрдая форма по п. 82, где картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 8,8, 14,3 и 14,9° 2 θ .

84. Твёрдая форма по п. 81, характеризующаяся картиной XRPD, которая соответствует картине XRPD, представленной на **ФИГ. 5**.

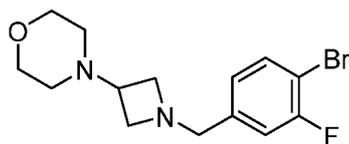
85. Твёрдая форма по п. 80, которая представляет собой форму В гидрохлоридной соли соединения 3, характеризующейся картиной XRPD, содержащей пики при примерно 14,3, 15,4 и 16,2° 2 θ .

86. Твёрдая форма по п. 85, где картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 14,8, 17,8 и 19,4° 2 θ .

87. Твёрдая форма по п. 86, где картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 7,8 и 21,0° 2 θ .

88. Твёрдая форма по п. 85, характеризующаяся картиной XRPD, которая соответствует картине XRPD, представленной на **ФИГ. 7**.

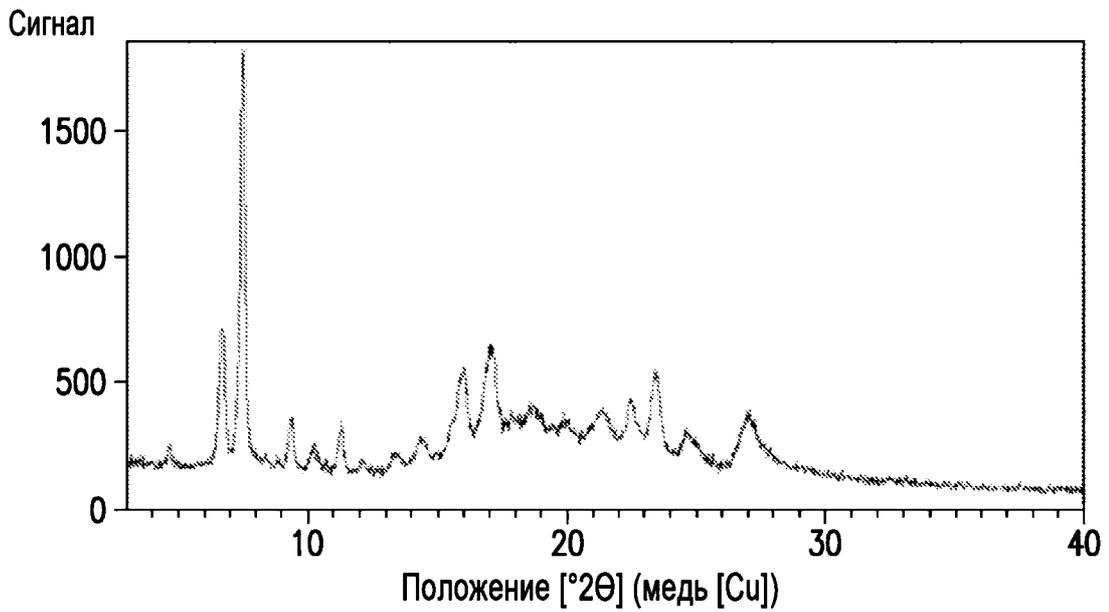
89. Твёрдая форма, содержащая соль метансульфо кислоты соединения 4:



4.

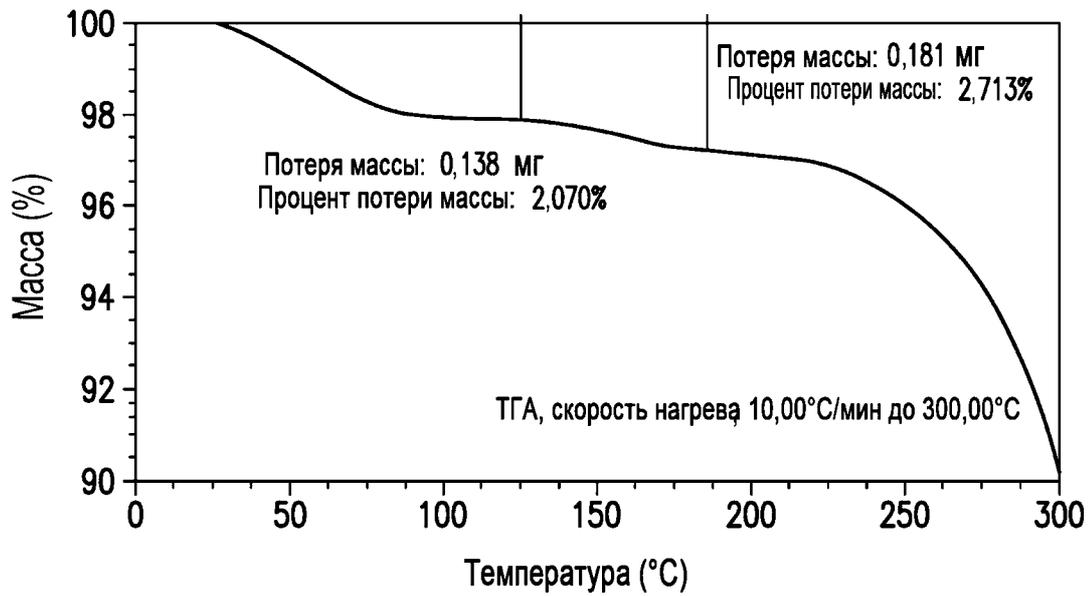
90. Твердая форма по п. 89, представляющая собой форму А соли метансульфокислоты соединения 4, характеризующейся картиной XRPD, содержащей пики при примерно 18,6, 20,3 и 20,8° 2 θ .
91. Твердая форма по п. 90, где картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 16,7 и 22,7° 2 θ .
92. Твердая форма по п. 91, где картина XRPD дополнительно включает пики при примерно 8,0 и 24,6° 2 θ .
93. Твердая форма по п. 90, характеризующаяся картиной XRPD, которая соответствует картине XRPD, представленной на **ФИГ. 10**.

XRPD формы В безилатной соли соединения 1

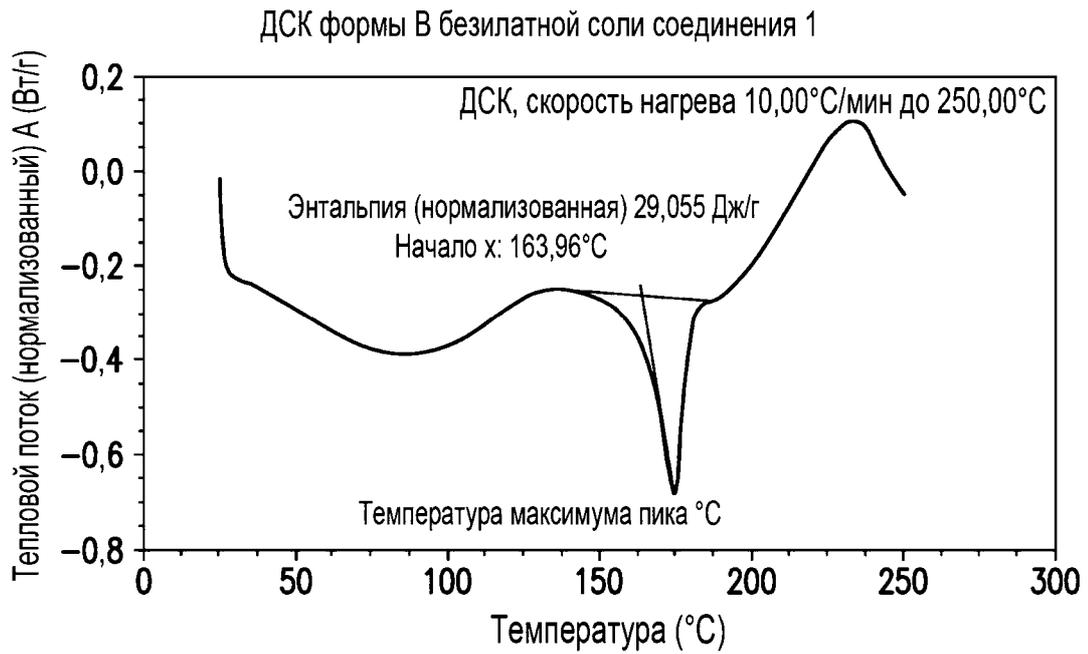


ФИГ. 1

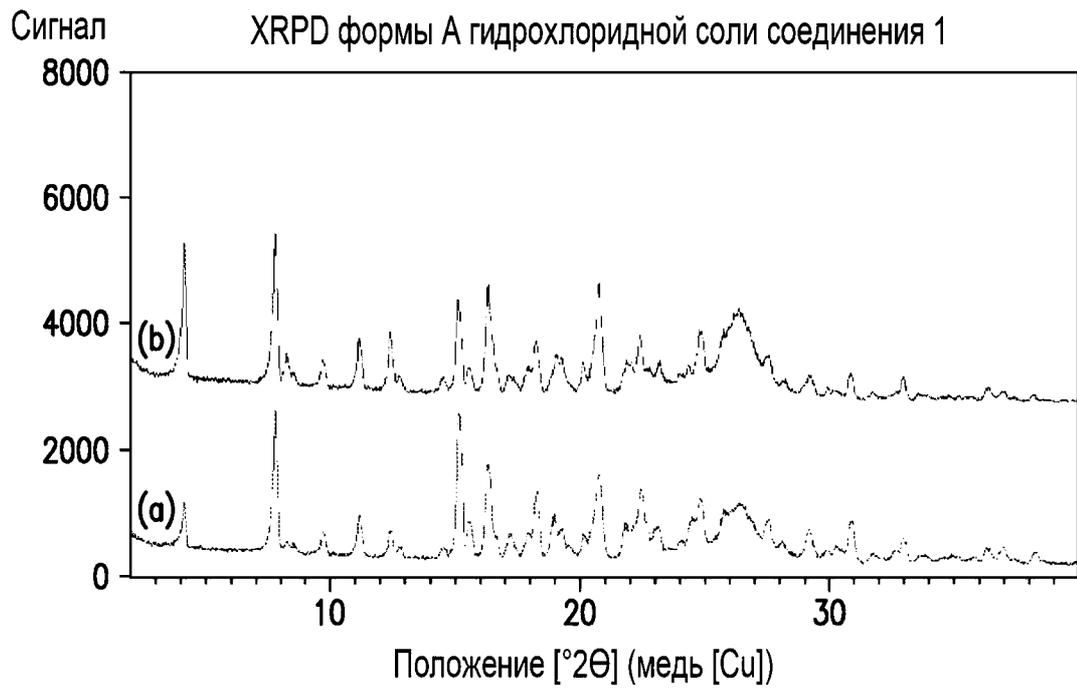
ТГА формы В безилатной соли соединения 1



ФИГ. 2

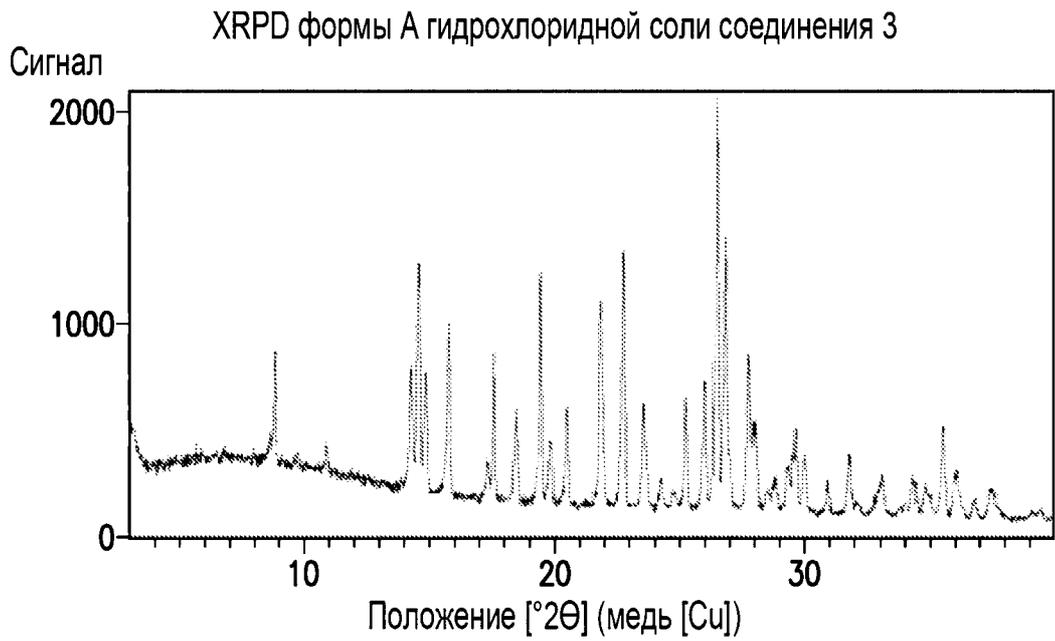


ФИГ. 3

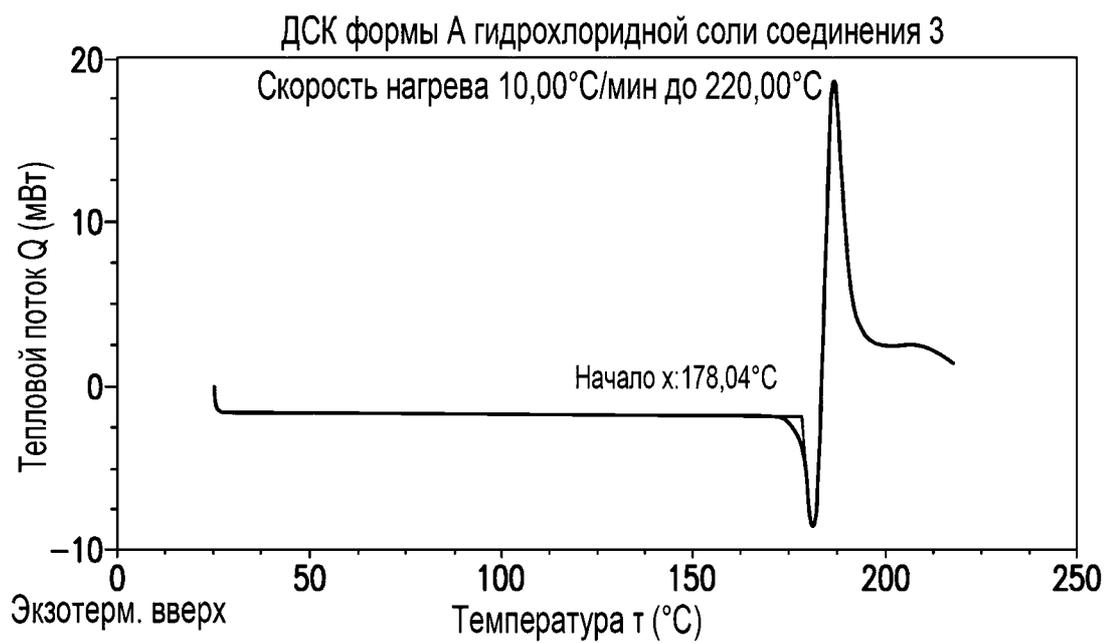


ФИГ. 4

ЗАМЕЩАЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

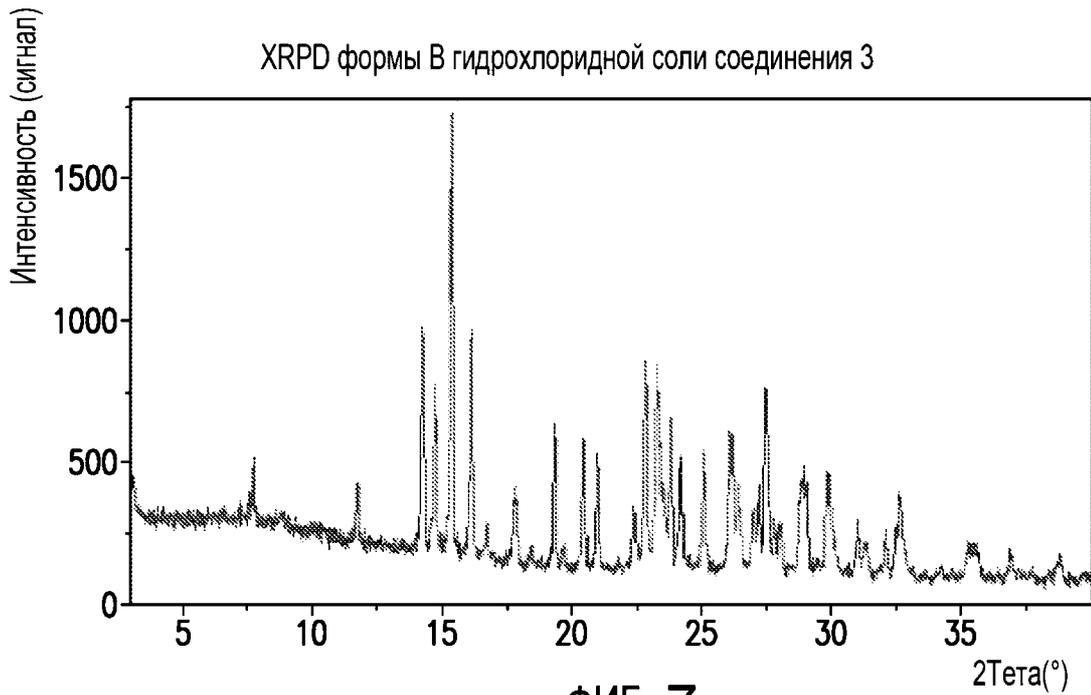


ФИГ. 5

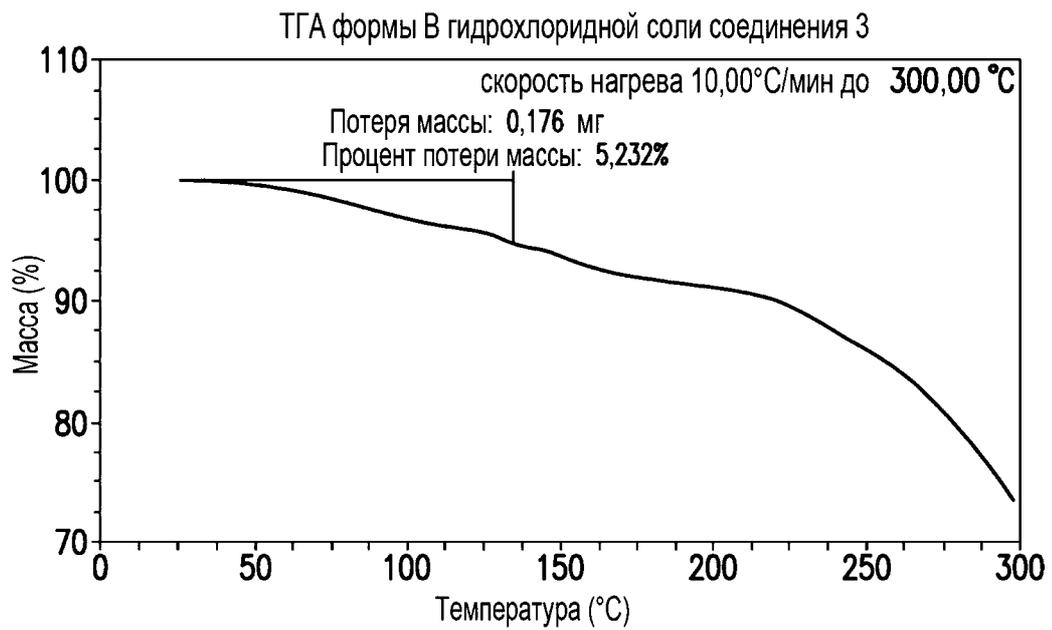


ФИГ. 6

ЗАМЕЩАЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

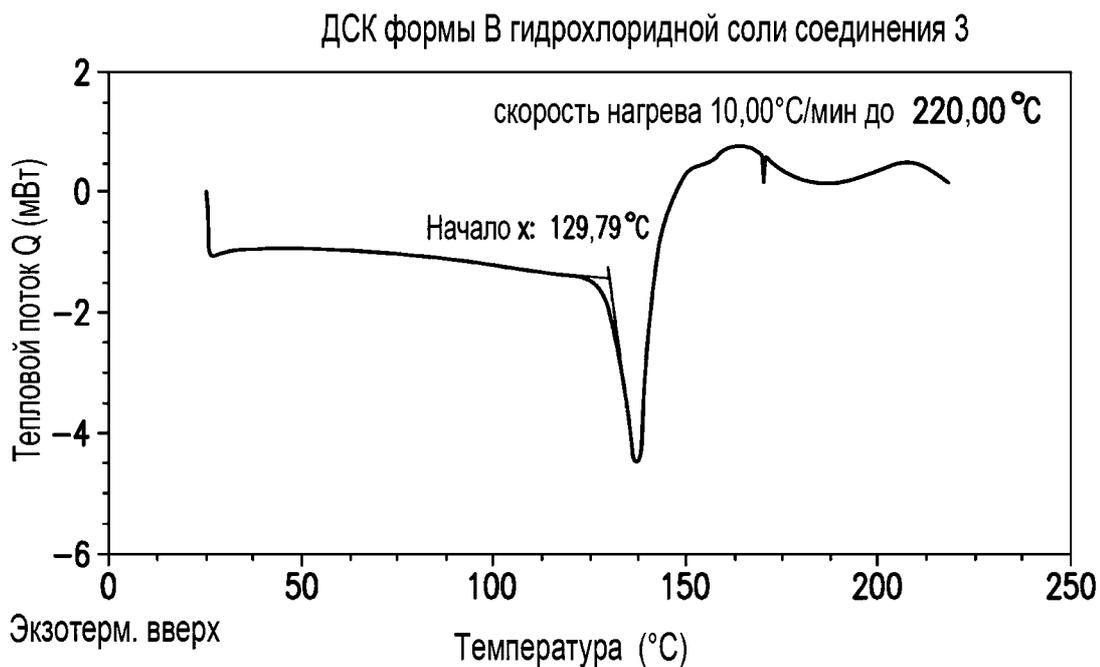


ФИГ. 7

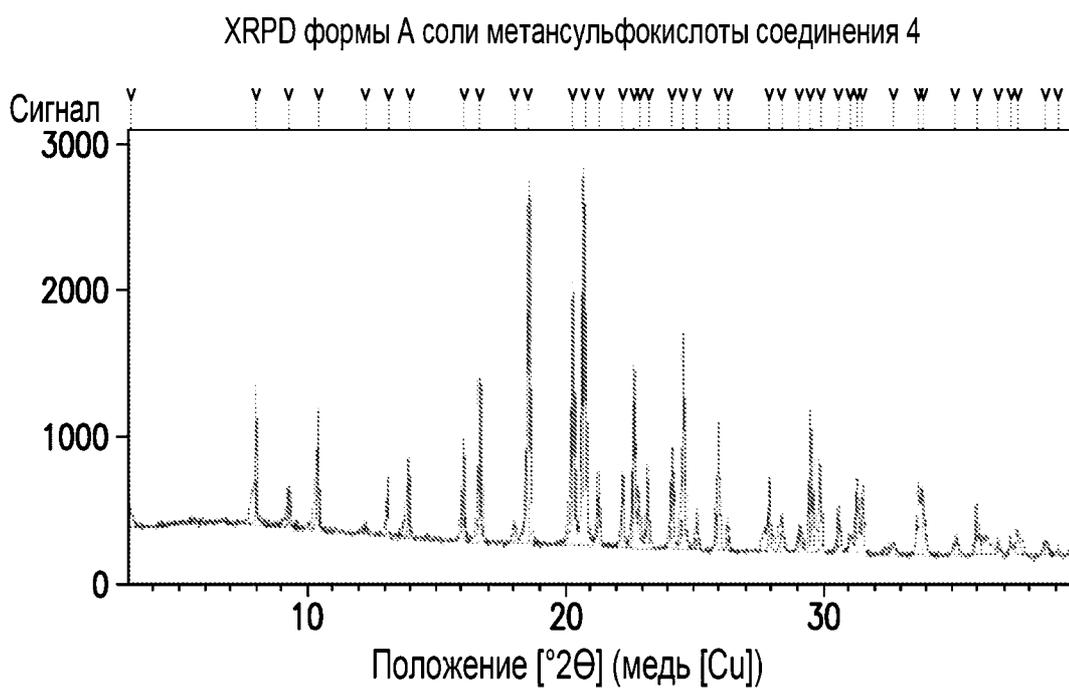


ФИГ. 8

ЗАМЕЩАЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

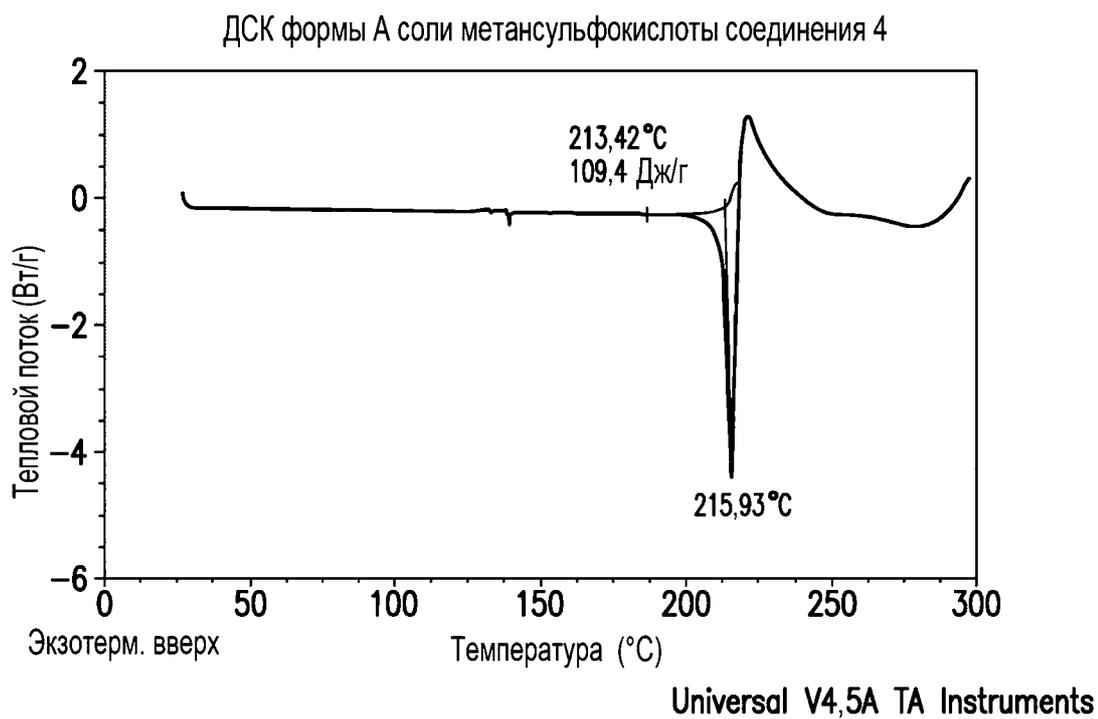


ФИГ. 9



ФИГ. 10

ЗАМЕЩАЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



ФИГ. 11